

PROGRAMME COMMUN D'ÉVALUATION DES MÉDICAMENTS DE L'ACMTS

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

(finale)

BÉLIMUMAB (BENLYSTA SOUS-CUTANÉ — GLAXOSMITHKLINE INC.)

Indication : le lupus érythémateux disséminé (LED).

RECOMMANDATION

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'ACMTS ne recommande pas le remboursement du bélimumab administré par voie sous-cutanée (SC) et utilisé en appoint au traitement standard pour réduire l'activité de la maladie chez les patients adultes atteints de LED évolutif avec expression d'autoanticorps.

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

Version : 1.0

Date de publication : avril 2020

Longueur du rapport : 9 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, 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 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.

BÉLIMUMAB (BENLYSTA SOUS-CUTANÉ [SC] — GlaxoSmithKline)

Indication : le lupus érythémateux disséminé (LED).

Recommandation

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'ACMTS ne recommande pas le remboursement du béliumab administré par voie sous-cutanée et utilisé en appoint au traitement standard pour réduire l'activité de la maladie chez les patients adultes atteints de LED évolutif avec expression d'autoanticorps.

Motifs de la recommandation

1. Un essai contrôlé randomisé (ECR) à double insu d'une durée de 52 semaines, l'étude BLISS-SC, a comparé le traitement par le béliumab administré par voie cutanée (béliumab-SC) en appoint au traitement standard avec un placebo chez des patients atteints de LED évolutif. La proportion de patients répondant au traitement (selon le *Systemic Lupus Erythematosus Responder Index* ou SRI) s'est avérée statistiquement plus importante chez les patients sous béliumab-SC que chez ceux sous placebo, soit 61 % vs 48 % (rapport de cotes [RC] de 1,68; intervalle de confiance [IC] à 95 % de 1,25 à 2,25). De plus, une moins grande proportion de patients a subi une poussée sévère de la maladie dans le groupe sous béliumab-SC (11 % vs 18 %; rapport de risque de 0,51; IC à 95 % de 0,35 à 0,74). Or, malgré une différence statistiquement significative, l'amélioration du taux de réponse (13 % plus élevé chez les patients sous béliumab-SC que chez ceux sous placebo) est considérée relativement modeste par le CCEM.
2. Dans l'étude BLISS-SC, le traitement par le béliumab-SC ne diminue pas de façon statistiquement significative la proportion de patients capables de réduire la dose de prednisone utilisée quotidiennement à 7,5 mg ou moins. De plus, l'étude ne se penche pas sur l'effet du béliumab-SC sur plusieurs autres mesures de résultats considérés comme étant importants aux yeux des patients, notamment la qualité de vie liée à la santé (QVLS) et les activités de la vie quotidienne.
3. Les patients prenant part à l'étude-BLISS-SC présentent des profils hétérogènes en ce qui a trait au traitement habituel suivi au moment de l'adhésion. En outre, il est difficile de déterminer dans quelle mesure ces traitements étaient optimisés. Par conséquent, le CCEM est incapable de dégager une sous-population de patients atteints de LED susceptible de mieux répondre au béliumab-SC.

Points de discussion

- Le CCEM a réfléchi sur le fait que la nature cyclique et invalidante chronique du LED a souvent pour conséquence d'amener les patients à recourir à des corticostéroïdes de façon intermittente ou continue lors de la survenue de poussées, mais aussi que parfois les patients récupèrent ou s'améliorent considérablement spontanément en poursuivant leur traitement de fond habituel. Les patients aimeraient avoir accès à des traitements pouvant atténuer les effets indésirables potentiels liés à l'usage à long terme de corticostéroïdes. Or, la durée de l'étude BLISS-SC est insuffisante pour déterminer si le béliumab peut réduire le recours aux corticostéroïdes à long terme ou les effets indésirables connexes.
- Il est peu vraisemblable que la durée de l'essai soit suffisante pour évaluer l'éventuel effet de prévention à long terme des lésions aux organes, un effet recherché par les patients.
- Le CCEM est d'avis qu'on ne peut pas généraliser les résultats de l'étude BLISS-SC aux patients qui présentent une néphropathie lupique grave, une néphrite évolutive grave ou un lupus sévère touchant le système nerveux central. En effet, ces patients, qui ont certes besoin de nouvelles options de traitement, n'ont pas été considérés dans l'étude.
- Le CCEM a discuté les résultats des analyses par sous-groupes en ce qui a trait au critère d'évaluation principal. Il n'a pas été en mesure de circonscrire aucun sous-groupe particulier susceptible de mieux bénéficier du traitement par le béliumab sur la base de l'activité de la maladie ou du traitement de référence.
- Le CCEM reconnaît que le LED est une maladie complexe pour laquelle les besoins sont importants chez les patients réfractaires aux traitements actuels et que l'individualisation de la prise en charge est un élément essentiel des soins cliniques. Par ailleurs,

l'indice SRI-4, utilisé pour définir les critères d'évaluation de l'étude BLISS-SC, est largement reconnu comme outil d'évaluation utile en recherche, mais ne peut repérer avec précision tous les patients dont l'état s'est amélioré avec le temps.

Contexte

Santé Canada a autorisé le bélimumab en ajout au traitement standard dans l'indication de la réduction de l'activité pathologique chez l'adulte atteint de LED évolutif avec expression d'autoanticorps. Le bélimumab est un inhibiteur du facteur stimulateur des lymphocytes B et a pour effet d'inhiber la fonction de ces derniers. Le médicament pour injection sous-cutanée est offert sous forme de solution de 200 mg/mL dans une seringue préremplie ou un auto-injecteur unidose. La posologie approuvée par Santé Canada est d'une dose de 200 mg/mL administrée une fois par semaine.

Historique de l'examen du médicament

La préparation sous-cutanée du bélimumab n'a encore jamais été examinée pour quelque indication par le Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) de l'ACMTS. Toutefois, le CCEM s'est penché sur le bélimumab intraveineux (IV) dans la même indication et a émis la recommandation de ne pas rembourser le médicament (voir l'[Avis de recommandation finale du CCEM – le 25 avril 2012](#)).

Résumé des données probantes prises en considération par le CCEM

Le Comité a examiné l'information suivante préparée par le PCEM de l'ACMTS : une revue systématique d'essais contrôlés randomisés (ECR) de phase III et IV menés à double insu sur le bélimumab-SC, une synthèse accompagnée d'une évaluation critique de trois comparaisons de traitement indirectes (CTI), et un examen critique de l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant. Le Comité a aussi pris en compte la rétroaction d'experts cliniques expérimentés dans le traitement de patients atteints de LED, ainsi que les observations de groupes de patients à propos des résultats cliniques et des enjeux d'importance à leurs yeux.

Résumé des observations de patients

Deux groupes de patients (l'Alliance canadienne des arthritiques et la Société de l'arthrite) ont déposé une demande conjointe relativement à cet examen. Les points de vue des patients ont été obtenus à partir d'un sondage diffusé par courriel et sur les médias sociaux. Voici le résumé des principales observations des groupes de défense des patients :

- Les patients font état d'un large éventail de symptômes, notamment d'enflure, de douleur, d'éruptions cutanées, de fatigue et de troubles cognitifs, ainsi que de séquelles plus graves comme des troubles respiratoires et cardiaques. Ces symptômes, plus particulièrement la douleur, la fatigue et les troubles cognitifs, ont des répercussions importantes sur leur QVLS, car ils limitent la capacité de mener à bien les tâches quotidiennes et de travailler efficacement.
- Les patients signalent que nombre de traitements actuellement prescrits pour la prise en charge de la maladie (p. ex., les anti-inflammatoires non stéroïdiens [AINS], les antipaludéens, les corticostéroïdes et les immunosuppresseurs) peuvent être de tolérance difficile ou avoir des effets secondaires qui mènent à la prise d'encore plus de médicaments. Les patients font aussi observer que la réponse à ces traitements peut varier grandement en matière d'efficacité et de durabilité. Ils ont besoin d'avoir accès à un large éventail d'options thérapeutiques pour prendre en charge la maladie tout au long de leur vie.
- Les principaux résultats que les patients aimeraient voir traiter par une nouvelle option thérapeutique sont : la douleur et la fatigue, le risque de lésions organiques, les complications liées à la maladie et la néphrite lupique. Les patients aimeraient pouvoir bénéficier de traitements qui améliorent la QVLS par l'augmentation de leur mobilité, de leur productivité et de leur capacité à travailler et à assumer les activités de la vie quotidienne et leur rôle social.

Essais cliniques

La revue systématique comprend un ECR de phase III, mené à double insu contre placebo (BLISS-SC, n = 836) dans lequel les patients recrutés sont des adultes atteints de LED évolutif et dont le score SELENA-SLEDAI est de 8 ou plus. Dans cet essai sont

exclues les personnes présentant les conditions suivantes : un lupus évolutif grave touchant le système nerveux central, une néphropathie lupique grave (protéinurie > 6 grammes/24 heures ou l'équivalent selon le rapport protéines/créatinine d'un spot urinaire, ou créatininémie > 2,5 mg/dL) ou une néphrite évolutive grave nécessitant un traitement aigu non admis dans le protocole. Sont également exclues les personnes ayant besoin de dialyse ou de prednisone à dose élevée (ou d'un équivalent). Les patients ont été répartis de façon aléatoire en deux groupes, selon un rapport de 2 : 1. Les patients reçoivent soit 200 mg de bélimumab (n = 556), soit un placebo (n = 280), administré une fois par semaine par injection SC pendant 52 semaines. Tous les patients poursuivent leur traitement de fond habituel, composé de l'un ou l'autre des médicaments suivants, en monothérapie ou en combinaison : prednisone ou un équivalent, antipaludéens, AINS ou un immunosuppresseur.

Les principales questions soulevées dans l'évaluation critique portent notamment sur l'absence d'un comparateur actif et sur le fait que la QVLS, un critère d'évaluation d'importance aux yeux des patients, n'est pas évaluée dans la phase à double insu de l'essai considéré. Il y a eu un nombre relativement élevé d'arrêts de traitement dans les deux groupes, mais moindre dans le groupe du bélimumab (17 %) que dans le groupe du placebo (24 %). La population retenue pour l'étude BLISS-SC représentait peut-être une population composée de patients ayant une forme plus légère de la maladie, puisque les personnes ayant une forme plus sévère de LED (p. ex., celles aux prises avec des atteintes graves aux reins ou au système nerveux central) étaient exclues de l'essai.

Critères d'évaluation

Le PCEM a déterminé les critères d'évaluation dans le protocole de sa revue systématique. Le CCEM a examiné les suivants : la réduction de l'activité de la maladie (telle que révélée par l'indice composé SRI à la 52^e semaine et chacun de ses éléments), les poussées sévères, la réduction de la dose de corticostéroïdes, les lésions organiques et la QVLS. Le principal critère d'évaluation de l'essai considéré était le pourcentage de patients exprimant une réponse selon l'indice SRI.

- L'indice SRI est un indice composé défini par le respect de trois critères : 1) une réduction d'au moins quatre points du score initial de l'indice SELENA-SLEDAI (*Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus National Assessment – Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index*), 2) l'absence d'aggravation (augmentation < 0,30 point de la valeur initiale) selon l'échelle PGA (*Physician Global Assessment*) et 3) l'absence d'un nouveau score A à l'indice BILAG (*British Isles Lupus Assessment Group*) et pas plus d'un nouveau score B du même indice (relatif à l'évaluation des systèmes organiques) par rapport au moment de référence. L'indice SELENA-SLEDAI donne une mesure de l'activité de la maladie dans neuf systèmes organiques et comporte 24 points qui évaluent les éléments suivants : crise, psychose, syndrome cérébral organique, troubles de la vue, affection des nerfs crâniens, céphalée lupique, accident vasculaire cérébral, vasculite, arthrite, myosite, cylindres urinaires, hématurie, protéinurie, pyurie, éruptions cutanées, alopecie, ulcérations des muqueuses, pleurésie, péricardite, faible taux du complément, augmentation de la fixation à l'ADN, fièvre, thrombopénie et leucopénie. Dans l'échelle PGA, on demande aux médecins d'évaluer l'activité de la maladie chez leurs patients selon un score variant de 0 (aucune) à 3 (sévere). L'indice BILAG évalue l'activité de la maladie dans huit systèmes organiques pouvant être touchés par le LED : l'état général, le système tégumentaire et les muqueuses, le système neurologique, l'appareil locomoteur, le système cardiorespiratoire, le système vasculaire, l'appareil urinaire et le système hématopoïétique. Cet indice consiste en une échelle ordinale dont le score va de A (activité très forte) à E (système ou appareil jamais touché). Une certaine incertitude subsiste quant aux seuils qui permettent d'établir s'il y a une amélioration cliniquement significative fondée sur les indices SELENA-SLEDAI et PGA et, par conséquent, il est difficile de s'assurer de l'importance clinique de la réponse d'un patient selon l'indice SRI.
- Les deux critères d'évaluation secondaires étaient 1) le délai avant la première poussée sévère sur 52 semaines et 2) la proportion de patients dont la dose moyenne de prednisone avait diminué d'au moins 25 % par rapport à la valeur initiale, et ce, jusqu'à une valeur ≤ 7,5 mg/jour entre la 40^e et la 52^e semaine. Une poussée sévère était définie par l'une ou l'autre des situations suivantes : un changement de plus de 12 points dans le score SELENA-SLEDAI; une manifestation nouvelle ou aggravée d'atteinte lupique au SNC, de vascularite, de néphrite, de myosite, de plaquettes < 60 000, d'anémie hémolytique (hémoglobine < 70 g/L ou baisse d'hémoglobine > 30 g/L) requérant une double dose de prednisone, une augmentation de prednisone > 0,5 mg/kg/jour ou une hospitalisation; une augmentation de la dose de prednisone à 0,5 mg/kg/jour; la nécessité d'introduire le cyclophosphamide, l'azathioprine, le méthotrexate ou le mycophénolate en raison du LED; une hospitalisation en raison du LED; une augmentation du score de l'indice PGA > 2,5.

- Les lésions organiques ont servi d'indicateur de résultat exploratoire et ont été évaluées à l'aide du SDI (Systemic Lupus International Collaborating Clinics [SLICC]/American College of Rheumatology [ACR] Damage Index), qui se base sur 42 critères répartis en 12 domaines et dont le score maximum est de 46 (plus haut le score, plus importantes les lésions).
- La QVLS n'a pas été examinée dans la phase à double insu de l'étude BLISS-SC et aucun élément probant appuyé par des échelles reconnues ne témoigne de l'effet du bélimumab sur des symptômes d'importance aux yeux des patients comme la douleur ou les troubles cognitifs.

Efficacité

Le nombre de patients ayant manifesté une réponse thérapeutique au terme de 52 semaines selon l'indice SRI est plus élevé dans le groupe du bélimumab que dans le groupe du placebo (61 % vs 48 %; RC de 1,68 [IC à 95 % de 1,25 à 2,25]; $p = 0,0006$). Les différentes composantes de l'indice SRI se sont aussi améliorées dans une plus forte proportion chez les patients sous bélimumab que chez ceux sous placebo : une réduction de 4 points du score SELENA-SLEDAI (62 % vs 49 %; RC de 1,69 [IC à 95 % de 1,26 à 2,27]); aucune aggravation selon l'indice PGA (81 % vs 73 %; RC de 1,61 [IC à 95 % de 1,15 à 2,27]), et pas de nouveau score A/pas plus d'un nouveau score B à l'indice BILAG (81 % vs 74 %; RC de 1,46 [IC à 95 % de 1,04 à 2,07]). Une certaine incertitude subsiste toutefois quant à l'importance clinique des seuils utilisés pour les critères SELENA-SLEDAI et PGA de l'indice composé utilisé pour le principal critère d'évaluation.

Dans les analyses par sous-groupes effectuées relativement au principal critère d'évaluation (la réponse SRI), on observe peu de différences entre les traitements dans les sous-groupes de patients ne prenant pas de prednisone en début d'étude et le sous-groupe prenant du mofétilmycophénolate.

Durant l'étude s'échelonnant sur 52 semaines, moins de patients ont subi une poussée sévère avec le bélimumab qu'avec le placebo (11 % vs 18 %; rapport de risque de 0,51 [IC à 95 % de 0,35 à 0,74]; $p = 0,0004$). Il n'y a eu aucune différence statistiquement significative entre le bélimumab et le placebo en ce qui a trait au pourcentage de patients ayant pu réduire leur dose de prednisone de 25 %, pour en venir à une dose d'au plus 7,5 mg par jour, entre la 40^e et la 52^e semaine (18 % et 12 % des patients, respectivement; RC de 1,65 [IC à 95 % de 0,95 à 2,84]; $p = 0,0732$). Étant donné que, pour être retenus dans l'étude, les patients devaient prendre une dose de prednisone > 7,5 mg par jour au moment de référence, ce critère d'évaluation ne touchait qu'environ 60 % de la population en intention de traiter. Les experts cliniques consultés par le PCEM pour cette revue ont fait état de l'importance de réduire la dépendance des patients aux corticostéroïdes compte tenu des effets indésirables graves associés à l'utilisation massive ou prolongée de ces médicaments.

La différence moyenne de SDI entre le bélimumab et le placebo en ce qui a trait au changement par rapport à la valeur initiale après la 52^e semaine était de 0,0 (IC à 95 % de -0,1 à 0,00), $p = 0,1174$.

La QVLS n'a pas été étudiée, et les symptômes comme la fatigue n'ont été évalués qu'à titre d'indicateurs de résultats exploratoires, ce qui constitue une limite importante à la revue étant donné l'importance de ces critères aux yeux des patients.

Effets néfastes

- Au cours des 52 semaines de la phase à double insu du traitement, trois patients (0,5 % des patients) du groupe avec bélimumab sont décédés (de sepsie, d'urosepsie et de tuberculose) en comparaison de deux patients (0,7 % des patients) du groupe avec placebo (de thrombopénie et d'arrêt cardiaque).
- Chez les patients sous bélimumab, 11 % ont subi un effet indésirable grave et 81 % ont subi un effet indésirable, en comparaison de 16 % et de 84 % chez les patients sous placebo.
- Le taux d'abandon du traitement à l'étude pour cause d'effet indésirable a été de 7 % dans le groupe sous bélimumab et de 9 % dans le groupe sous placebo.
- En ce qui a trait aux effets néfastes importants, notons les réactions postinjection (7 % des patients sous bélimumab vs 9 % des patients sous placebo), les effets indésirables psychiatriques (6 % vs 11 %) et les infections d'intérêt particulier (5 % vs 8 %). L'incidence respective de tuberculose est de 0,4 % et de 0,7 %, et l'incidence de zona est de 3,1 % et 4,6 %.

Comparaisons de traitements indirectes

Trois CTI ont été examinées : une fournie par le fabricant et deux études publiées, par Lee et coll. d'une part, et par Tian et coll. d'autre part. L'analyse fournie par le fabricant et celle de Lee et coll. comparent l'efficacité des deux préparations différentes de bélimumab (IV vs SC) et se réfèrent toutes deux aux mêmes études (BLISS-SC pour l'administration par voie SC, et BLISS-52 et BLISS-76 pour l'administration par voie IV); cependant, la CTI fournie par le fabricant se limite aux patients dont l'activité pathologique est intense, alors que la randomisation des études retenues n'avait pas été stratifiée en fonction de ce paramètre. Quant à la CTI de Tian et coll., elle compare l'innocuité de l'ensemble des médicaments (immunosuppresseurs, produits biologiques et glucocorticoïdes) utilisés dans le traitement des patients atteints de LED.

Les deux CTI qui comparent le bélimumab IV et SC en arrivent à des résultats différents. Selon la CTI fournie par le fabricant, ni l'une ni l'autre des préparations n'est supérieure au regard de la réponse SRI, des patients présentant une diminution d'au moins quatre points à l'indice SELENA-SLEDAI à la 52^e semaine, et du nombre de poussées sévères au cours des 52 semaines de l'étude. Quant à la CTI de Lee et coll., elle conclut que le bélimumab IV est supérieur au bélimumab SC au regard de la réponse SRI à la 52^e semaine. Or, il se peut que la CTI de Lee et coll. ait mal rapporté les réponses du groupe sous placebo de l'étude BLISS-52; cela pourrait expliquer les différences de réponse entre les deux préparations. Globalement, les résultats de la CTI fournie par le fabricant laissent entendre qu'il n'y a pas de différence d'efficacité entre les préparations SC et IV du bélimumab chez une population de patients atteints de LED dont l'activité pathologique est intense.

Dans la CTI publiée par Tian et coll. et qui se penche sur l'innocuité, aucun traitement ne se distingue des autres, que ce soit le bélimumab SC ou les autres médicaments utilisés contre le LED (les immunosuppresseurs, les produits biologiques [y compris le bélimumab IV] et les corticostéroïdes), au regard des taux de mortalité, des effets indésirables graves, des effets indésirables, des infections graves et de l'abandon du traitement en raison d'effets indésirables. En outre, Lee et coll. estiment également qu'aucun traitement n'est préférable aux autres (les deux présentations du bélimumab et le placebo) pour ce qui est des effets indésirables graves. Dans l'ensemble, les résultats des CTI laissent entendre qu'il n'y a pas de différence entre le bélimumab SC et les autres médicaments en ce qui a trait aux effets néfastes.

Cout et rapport cout/efficacité

Le prix indiqué par le fabricant est de 421,79 \$ par seringue préremplie de 200 mg de bélimumab pour injection sous-cutanée. À la dose recommandée de 200 mg une fois par semaine, le cout annuel moyen est de 21 933 \$ par patient.

Le fabricant a soumis une analyse cout-utilité pour un horizon temporel de 50 ans. L'analyse a été menée selon la perspective d'un système public de soins de santé au Canada. L'analyse principale a été réalisée pour une population basée sur la population de l'étude BLISS-SC, à savoir des patients présentant un LED de degré modéré à grave (dont le score SELENA-SLEDAI est de huit ou plus). L'analyse compare le bélimumab en appoint au traitement standard (corticostéroïdes, immunosuppresseurs, antipaludéens et AINS) au traitement standard seul. L'analyse présume que tous les éléments du traitement standard (à l'exception des AINS) varient selon le comparateur.

Un modèle de Markov a été utilisé pour prédire la proportion de patients dans différents états de santé quant au SDI (de 0 à 5+) et à présence de lésions cardiovasculaires (CV). On présumait que la maladie des patients ne pouvait qu'évoluer (c.-à-d. que le score SDI ne peut s'améliorer et que les gens ne peuvent se rétablir des lésions CV). Les patients ne pouvaient que subir une aggravation de la maladie (score SDI plus élevé), présenter de nouvelles lésions CV, abandonner le traitement (seulement dans le cas du bélimumab en appoint au traitement standard), ou mourir. Les changements d'état selon l'évolution de la maladie au score SDI ont été estimés comme suit : 1) dans le cas des patients sous bélimumab en appoint au traitement standard, les probabilités que le score SDI demeure stable ou ne progresse que d'un point ou deux ont été obtenues à partir des données de l'étude BLISS-SC recueillies sur un an chez les patients sous bélimumab en appoint au traitement standard; 2) dans le cas de patients sous traitement standard, les probabilités que l'indice SDI demeure stable ou ne progresse que d'un point ou deux ont été obtenues à partir des données de l'étude BLISS-SC relatives à l'ensemble des patients sous placebo et traitement standard, que ceux-ci aient montré une réponse au traitement ou pas; 3) dans le cas de patients sous bélimumab en appoint au traitement standard n'ayant pas connu de réponse, on a supposé que les probabilités que le score SDI demeure stable ou ne progresse que d'un point ou deux étaient les

mêmes que celles chez les patients sous placebo et traitement standard (y compris les 49,5 % de patients ayant connu une réponse). Le taux de mortalité était fonction de la mortalité spécifique à l'âge (toutes causes confondues), de la mortalité relative des patients atteints de LED comparativement à celle de la population générale, de l'influence des caractéristiques du LED sur la mortalité calculée selon un modèle de régression de Cox et un certain étalonnage. Le modèle de régression de Cox adopté prend en compte la dose de stéroïdes, la moyenne ajustée de l'indice SELINA-SLEDAI (MAS) et le score SDI comme prédicteurs de mortalité. Pour chaque état de santé dans le modèle, une série de caractéristiques de la maladie et d'applications de traitements ont été modélisées à partir d'équations de régression. Les variables suivies étaient la MAS, la dose moyenne de stéroïdes (mg/jour), le nombre moyen de poussées légères ou modérées, le nombre moyen de poussées sévères, la proportion de patients ayant recours à des immunosuppresseurs, et la proportion de patients ayant recours à des antipaludéens. Pour la première année (premier cycle) du modèle, les données relatives à ces paramètres ont été tirées de l'étude BLISS-SC; toutefois, les patients n'ayant pas connu de réponse au bélimumab se sont vus attribuer les valeurs des patients sous placebo avec traitement standard et non leurs valeurs réelles. Pour les années ultérieures, une approche semblable à celle adoptée pour l'évolution au score SDI a été utilisée en ce sens que des équations de régression distinctes ont été estimées pour le sous-groupe de patients sous bélimumab en appoint au traitement standard ayant répondu au traitement, et pour l'ensemble des patients sous placebo avec traitement standard. Cette fois encore, les patients sous bélimumab en appoint au traitement standard n'ayant pas répondu au traitement se sont vus attribuer les valeurs des patients sous placebo avec traitement standard (y compris les 49,5 % de patients ayant connu une réponse). Pour l'ensemble des patients atteints de LED (l'analyse principale), le fabricant indique que le cout différentiel relatif au gain d'une année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ), ou rapport cout/efficacité différentiel (RCED), pour le bélimumab en appoint du traitement standard en comparaison du traitement standard seul est de 147 695 \$ par AVAQ, avec 0 % de possibilités que le RCED soit inférieur à 50 000 \$.

L'ACMTS souligne plusieurs limites d'importance majeure dans les analyses du fabricant :

- Le principal problème tient au fait que le fabricant suppose qu'un patient sous bélimumab en appoint au traitement standard n'ayant pas répondu au traitement obtient les mêmes résultats qu'un patient recevant un traitement standard. Cette hypothèse a des répercussions à la fois sur les probabilités de transition d'état selon le score SDI et les modèles prédictifs en lien avec la MAS, la dose de stéroïdes, les poussées, les immunosuppresseurs et les antipaludéens. Or, ces éléments ont une influence directe sur les estimations des couts et des AVAQ.
- Le fabricant suppose que les patients sous bélimumab en appoint au traitement standard peuvent suivre ce traitement pendant 10 ans, mais n'envisage pas la possibilité d'une diminution de l'effet du traitement. Il n'est pas possible d'examiner une hypothèse différente dans le modèle, car les implications de cette dernière sont inconnues et comportent un biais en faveur du bélimumab.
- Les valeurs de couts et d'utilités utilisées dans le modèle comportent des limites.
- Le fabricant suppose que le taux de mortalité est fonction du score SDI, de la MAS et de la dose de stéroïdes. Toutefois, il convient de noter que les études cliniques soumises ne démontrent pas le bénéfice direct sur la survie qu'entraînerait l'ajout de bélimumab au traitement standard. De plus, les données probantes qui pourraient servir à évaluer cet éventuel bénéfice sont limitées.

Étant donné les limites ci-dessus, l'ACMTS a effectué une nouvelle analyse pour tenter de pallier les problèmes relevés. Or, comme il n'était pas possible de reprogrammer le modèle pour permettre une analyse probabiliste, l'analyse révisée de l'ACMTS se fonde sur une analyse déterministe. Par ailleurs, les nouvelles analyses ne pouvaient pas évaluer la diminution de l'efficacité du traitement ni l'effet présumé sur la mortalité pour la période d'application prévue du traitement (10 ans).

L'ACMTS estime que le RCED révisé est de 646 893 \$ pour le bélimumab en appoint au traitement standard en comparaison du traitement standard seul dans le cas de l'ensemble de la population atteinte de LED. Une réduction de prix de 88,3 % serait nécessaire pour que le traitement comprenant le bélimumab soit considéré comme étant rentable à un seuil de volonté de payer est de 50 000 \$ par AVAQ.

Réunion du 20 novembre 2019 (premier examen)

Membres du CCEM

Les D^{rs} James Silvius (président), Ahmed Bayoumi, Bruce Carleton, Alun Edwards, Ran Goldman, Allan Grill, Rakesh patel, Danyaal Raza, Emily Reynen, Yvonne Shevchuk et Adil Virani, M^{me} Heather Neville et MM. Bob Gagné et Allen Lefebvre.

Absences

Aucun

Conflits d'intérêts

Aucun

Réunion du 15 avril 2020 (reconsidération)

Membres du CCEM

Les D^{rs} James Silvius (président), Ahmed Bayoumi, Bruce Carleton, Alun Edwards, Ran Goldman, Allan Grill, Rakesh patel, Danyaal Raza, Emily Reynen, Yvonne Shevchuk et Adil Virani, M^{me} Heather Neville et MM. Bob Gagné et Allen Lefebvre.

Absences

Deux membres sont absents.

Conflits d'intérêts

Aucun