

Recommandation en vue du remboursement de l'ACMTS

Bélimumab (Benlysta)

Indication : En appoint au traitement usuel de la glomérulonéphrite lupique active chez l'adulte.

Promoteur : GlaxoSmithKline

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 chez un 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. Il peut y avoir des liens à des sites Web de tiers dans le présent document. 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 est autorisée à des fins non commerciales seulement 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 Benlysta?

L'ACMTS recommande aux régimes d'assurance médicaments publics de rembourser Benlysta en appoint au traitement usuel de la glomérulonéphrite lupique (GL) active chez l'adulte.

Quels sont les patients admissibles?

Benlysta ne doit être remboursé que dans le traitement de la glomérulonéphrite lupique active de classe III ou IV, combinée ou non à la classe V, ou encore uniquement de classe V, chez l'adulte ayant commencé un traitement d'induction usuel au cours des 60 jours précédents. Benlysta ne doit pas être remboursé chez les patients dont le traitement d'induction s'est soldé par un échec ou dont le débit de filtration glomérulaire est évalué à moins de 30 ml/min/1,73 m².

Quelles sont les conditions de remboursement?

Benlysta ne doit être remboursé que s'il est prescrit par un rhumatologue ou un néphrologue expérimenté dans le diagnostic et la prise en charge de la GL, et si son coût est réduit.

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

- Les données probantes tirées d'un essai clinique montrent que le traitement par Benlysta de la GL active de classe III ou IV, combinée ou non à la classe V, ou encore uniquement de classe V, permet de préserver ou d'améliorer le fonctionnement rénal et de faire baisser la protéinurie.
- Benlysta pourrait combler certains besoins importants pour les patients, car il améliore la réponse rénale.
- À la lumière de l'évaluation menée par l'ACMTS sur les données d'économie de la santé, Benlysta ne représente pas une bonne valeur pour le système de santé au prix courant accessible au public. Une réduction du prix est donc requise.
- Si l'on se fie aux prix courants accessibles au public, Benlysta devrait coûter aux régimes d'assurance médicaments publics environ 14 millions de dollars sur les trois prochaines années.

Autres renseignements

Qu'est-ce que la glomérulonéphrite lupique?

Le lupus érythémateux disséminé (LED) est une maladie caractérisée par la destruction des cellules, des tissus et des organes de l'organisme par le système immunitaire. Le LED touche environ 1 personne sur 2 000 au Canada. La GL, qui en est une complication, entraîne une inflammation rénale pouvant mener à une fuite de protéines ou de sang dans l'urine et à un déclin du fonctionnement rénal. Cette inflammation peut s'aggraver au fil du temps et entraîner une insuffisance rénale terminale nécessitant une dialyse ou une greffe de rein. Selon les estimations, la GL touche environ 50 % des patients atteints de LED.

Besoins non comblés dans le traitement de la glomérulonéphrite lupique

Le seul traitement offert contre la GL active de classe III ou IV, combinée ou non à la classe V, ou encore uniquement de classe V, est un traitement usuel. Il est nécessaire de disposer de traitements efficaces pouvant soulager les symptômes et ralentir la progression de la maladie, et s'accompagnant d'effets secondaires tolérables.

Combien coûte Benlysta?

Le traitement par Benlysta devrait coûter annuellement environ de 20 631 \$ à 25 938 \$ par patient.

Recommandation

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'ACMTS recommande le remboursement du bélimumab en appoint au traitement usuel de la glomérulonéphrite lupique active chez l'adulte, sous réserve des conditions énoncées au tableau 1.

Justification

Un essai clinique randomisé de phase III, mené à double insu contre placebo (BLISS-LN; N = 448), montre que le traitement par le bélimumab administré par voie intraveineuse à une dose de 10 mg/kg entraîne un bénéfice clinique supplémentaire chez les patients atteints de GL active. Dans l'essai BLISS-LN, l'administration de bélimumab pendant 104 semaines a été associée à une amélioration statistiquement significative de la réponse rénale par rapport au placebo, mesurée par la réponse rénale primaire d'efficacité (PERR pour *primary efficacy renal response*). L'amélioration était statistiquement significative chez 96 patients (43,0 %) dans le groupe du bélimumab et chez 72 patients (32,3 %) dans le groupe du placebo, soit une différence ajustée entre les groupes de traitement de 10,66 % (intervalle de confiance [IC] à 95 % de 1,89 à 19,42; P = 0,0311). Des différences statistiquement significatives en faveur du bélimumab ont également été observées pour tous les critères d'évaluation secondaires principaux, notamment la réponse rénale complète (RRC) à la semaine 104 (différence ajustée entre les groupes de 10,27 %; IC à 95 % de 2,40 à 18,14; P = 0,0167), la PERR à la semaine 52 (différence ajustée entre les groupes de traitement de 11,12 %; IC à 95 % de 2,25 à 19,99; P = 0,0245), la réponse rénale ordinale (ORR) à la semaine 104 (différence ajustée entre les groupes de 10,27 %; IC à 95 % de 2,40 à 18,14; P = 0,0167), et le temps écoulé avant la survenue d'un événement rénal ou du décès (rapport des risques instantanés [RRi] = 0,51; IC à 95 % de 0,34 à 0,77; P = 0,0014). Le clinicien expert confirme l'importance clinique des bénéfices du bélimumab rapportés dans l'essai BLISS-LN. Bien que d'autres critères d'évaluation donnent l'avantage au bélimumab, tels que la réduction du recours à la prednisone par voie orale, la réduction des poussées lupiques sévères et la diminution de l'activité de la maladie mesurée au moyen du score SLEDAI-S2K (*Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000*) modifié pour la protéinurie, ces résultats sont considérés comme favorables et n'ont pas été ajustés pour tenir compte des multiples analyses statistiques.

Les patients et le clinicien expert soulignent le besoin d'options de traitement efficaces pour optimiser le fonctionnement rénal (c.-à-d. la préservation ou l'amélioration du débit de filtration glomérulaire estimé [DFGe]), diminuer la protéinurie, la fatigue et les poussées, l'utilisation de prednisone par voie orale, mais aussi pour améliorer la qualité de vie liée à la santé (QVLS). À la lumière des données probantes, le CCEM conclut que le bélimumab semble répondre aux besoins non comblés les plus importants relevés par les patients en améliorant la réponse rénale, mais il ne peut se prononcer sur les effets du bélimumab concernant l'amélioration de la QVLS.

D'après le prix indiqué par le promoteur pour le bélimumab et les prix courants accessibles au public pour les autres médicaments, le rapport cout/efficacité différentiel (RCED) du bélimumab en combinaison avec le mofétilmycophénolate est de 352 880 \$ l'année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ) gagnée par rapport au mofétilmycophénolate seul. Il n'est donc pas considéré comme une option rentable à un seuil de disposition à payer de 50 000 \$ l'AVAQ chez l'adulte atteint de GL active. Une réduction de prix est donc nécessaire pour que le bélimumab soit considéré comme rentable au seuil établi.

Tableau 1 : Conditions de remboursement et justification

Condition de remboursement	Justification	Guide de mise en œuvre
Amorce du traitement		
<p>1. L'adulte est atteint de GL active ayant reçu un des diagnostics suivants :</p> <p>1.1. classe III combinée ou non à la classe V;</p> <p>1.2. classe IV combinée ou non à la classe V;</p> <p>1.3. uniquement classe V (classe V dite « pure »).</p>	<p>L'essai BLISS-LN a recruté des patients adultes (âgés de 18 ans et plus) atteints de GL active de classe III ou IV, combinée ou non à la classe V, ou uniquement de classe V, confirmée par biopsie.</p>	<p>Le CCEM précise que les patients doivent avoir reçu un diagnostic de GL, confirmée par biopsie, de classe III (GL focale) ou IV (GL diffuse), combinée ou non à la classe V (GL membraneuse), ou encore de GL de classe V dite « pure » selon les critères de la Société internationale de néphrologie (SIR) et de la Renal Pathology Society, et ce, dans les 6 mois suivant le début du traitement par le bélimumab.</p>
<p>2. Le patient a commencé un traitement d'induction usuel au cours des 60 jours précédents.</p>	<p>Dans l'essai BLISS-LN, le traitement d'induction a été amorcé dans les 60 jours précédant la randomisation. De plus, 57,6 % des patients ont commencé le bélimumab dans les 2 semaines suivant le début du traitement d'induction, et 82,5 % l'ont commencé dans les 4 semaines suivant le début de ce traitement, ce qui renforce l'idée d'amorcer rapidement le bélimumab après le début du traitement d'induction.</p>	<p>Le traitement d'induction usuel comprend des corticostéroïdes comme le cyclophosphamide ou le MMF ou d'autres formes de mycophénolate.</p> <p>En dehors du traitement d'induction, les autres traitements usuels de la GL sont, par exemple, les antipaludéens et les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ou encore les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine, selon l'indication.</p>
<p>3. Le traitement par le bélimumab n'est pas remboursé dans l'une des conditions suivantes :</p> <p>3.1. échec antérieur à un traitement d'induction par le cyclophosphamide ou le MMF (ou d'autres formes de mycophénolate);</p> <p>3.2. DFGe à moins de 30 ml/min/1,73 m².</p>	<p>Les patients n'ayant pas répondu à un traitement d'induction par le cyclophosphamide ou le MMF (ou d'autres formes de mycophénolate) et ceux dont le DFGe avait été évalué à moins de 30 ml/min/1,73 m² lors de la visite de sélection de l'essai BLISS-LN ont été exclus de l'essai.</p>	—
<p>4. La durée maximale de la première autorisation est de 12 mois.</p>	<p>Dans l'essai BLISS-LN, une différence statistiquement significative dans les résultats liés à la PERR a été rapportée à la semaine 52.</p>	—
Renouvellement		
<p>5. Lors de la demande de renouvellement du remboursement après l'autorisation initiale, le médecin fournit une preuve de l'effet clinique bénéfique du bélimumab en confirmant que les critères suivants sont remplis :</p>	<p>Les critères d'évaluation de la PERR dans l'essai BLISS-LN combinaient une diminution de la protéinurie, une baisse limitée du DFGe et l'absence de critères d'échec du traitement (comme l'impossibilité de réduire la dose de stéroïdes).</p>	<p>Selon le CCEM, on considère que le critère de réduction de la dose de corticostéroïde oral (CSO), à savoir la prednisone ou un équivalent, est atteint si après les 12 premiers mois de traitement par le bélimumab, la dose de CSO du patient est inférieure</p>

Condition de remboursement	Justification	Guide de mise en œuvre
<p>5.1. dose de glucocorticoïdes réduite à 7,5 mg/jour ou moins après 12 mois de traitement;</p> <p>5.2. DFGe non inférieur de plus de 20 % au DFGe mesuré avant la poussée rénale, ou égal ou supérieur à 60 ml/min/1,73 m² après 12 mois de traitement.</p>		d'au moins 50 % à la dose de départ même si elle reste supérieure à 7,5 mg/jour.
<p>6. Le médecin fournit également une preuve de la diminution de la protéinurie, définie comme suit :</p> <p>6.1. protéinurie ne dépassant pas 0,7 g/24 h après 12 mois de traitement si la protéinurie initiale est inférieure à 3,5 g/24 h;</p> <p>6.2. protéinurie ne dépassant pas 0,7 g/24 h après 18 à 24 mois de traitement si la protéinurie initiale dépassait 3,5 g/24 h (c.-à-d. indiquant un syndrome néphrotique).</p>	<p>Selon le clinicien expert et les plus récentes lignes directrices de pratique clinique de la KDIGO et de l'EULAR/ERA-EDTA relatives à la GL, une réponse thérapeutique complète doit viser une protéinurie allant moins de 0,7 g/24 h à moins de 0,5 g/24 h dans les 12 mois suivant le début du traitement (certaines personnes atteintes d'un syndrome néphrotique peuvent avoir besoin de 12 mois supplémentaires de traitement), et une stabilisation du DFGe ou une diminution ne dépassant pas 10 % à 15 % du DFGe mesuré avant la poussée.</p>	—
<p>7. Pour les renouvellements subséquents, le médecin fournit la preuve du maintien de la réponse obtenue après les 12 premiers mois de traitement par le bélimumab. Les renouvellements ultérieurs du remboursement sont évalués annuellement.</p>	<p>Il faut s'assurer que les patients maintiennent leur réponse au bélimumab.</p>	—
Arrêt du traitement		
<p>8. On arrête le traitement par le bélimumab si le patient ne répond pas à tous les critères de renouvellement ou s'il remplit l'un des critères suivants :</p> <p>8.1. diminution du DFGe à moins de 30 ml/min/1,73 m²;</p> <p>8.2. ajout d'immunosuppresseurs différents de ceux utilisés dans le cadre du traitement d'induction ou d'entretien, utilisation de corticostéroïdes en dehors des limites établies, traitement par un inhibiteur du facteur de nécrose tumorale ou d'autres médicaments biologiques.</p>	<p>Les patients dont le DFGe avait été évalué à moins de 30 ml/min/1,73 m² lors de la visite de sélection de l'essai BLISS-LN ont été exclus de l'essai et on ne dispose pas de données indiquant si le bélimumab pourrait s'avérer efficace chez ces patients.</p> <p>Dans l'essai BLISS-LN, les médicaments dont l'emploi était interdit comprenaient les suivants : nouveaux immunosuppresseurs (autres que ceux utilisés dans le cadre du traitement d'induction ou d'entretien), autres médicaments expérimentaux (biologiques ou non), inhibiteurs du facteur de nécrose tumorale (p. ex. adalimumab, étanercept, infliximab), autres médicaments biologiques (p. ex. rituximab, abatacept), immunoglobulines par voie intraveineuse ou</p>	—

Condition de remboursement	Justification	Guide de mise en œuvre
	plasmaphérese. Il était également interdit d'utiliser des corticostéroïdes en dehors des limites établies.	
Prescription		
9. Le patient est suivi par un rhumatologue ou un néphrologue expérimenté dans la prise en charge de la GL.	Il est important de poser un diagnostic précis et d'assurer le suivi du patient pour veiller à ce que le bélimumab soit prescrit aux patients chez lesquels il est le plus approprié.	—
Prix		
10. Le prix est réduit.	Le RCED du traitement par le bélimumab en combinaison avec le MMF est de 352 880 \$ l'AVAQ par rapport au MMF seul. Une réduction du prix du bélimumab de 58 % est nécessaire pour que le RCED passe sous la barre des 50 000 \$ l'AVAQ comparativement au prix accessible au public du MMF seul.	—

AVAQ = année de vie ajustée en fonction de la qualité; CSO = corticostéroïde oral; DFGe = débit de filtration glomérulaire estimé; EULAR/ERA-EDTA = *European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association*; GL = glomérulonéphrite lupique; KDIGO = *Kidney Disease Improving Global Outcomes*; MMF = mofétilmycophénolate, PERR = réponse rénale primaire d'efficacité; RCED = rapport coût/efficacité différentiel

Points de discussion

- Bien qu'il faille reprendre le traitement d'induction en cas de poussée de GL, rien n'indique que le bélimumab est efficace dans le traitement des poussées ou en combinaison avec d'autres médicaments administrés dans le cadre d'un traitement d'induction usuel.
- Le clinicien et le groupe de patients indiquent dans leurs commentaires que les patients atteints de GL souhaitent présenter moins de poussées, car celles-ci sont associées à de moins bons résultats, augmentent le risque de progression vers l'insuffisance rénale terminale (IRT) et la dialyse. Dans l'essai BLISS-LN, les patients traités par le bélimumab ont présenté moins de poussées sévères selon l'indice SFI (SELENA-SLEDAI Flare Index pour *Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus National Assessment-Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index-Flare Index*) et avaient un risque plus faible de subir des poussées sévères d'après cet indice que ceux recevant le placebo. Toutefois, dans l'essai BLISS-LN, les résultats portant sur les poussées sévères classées d'après l'indice SFI ont été considérés comme favorables et n'ont pas fait l'objet d'ajustements pour tenir compte des multiples analyses statistiques.
- Selon le clinicien expert, on devrait attendre un maximum de 2 à 3 mois pour évaluer la réponse au traitement usuel avant de commencer le bélimumab chez les patients qui présentent une amélioration graduelle. Selon le CCEM, rien n'indique, dans l'essai BLISS-LN, que cette période d'attente est nécessaire.

- Le clinicien expert précise que la durée optimale du traitement d'entretien est inconnue, mais qu'il faudrait le poursuivre pendant au moins 3 à 5 ans en cas de réponse complète, voire indéfiniment en cas de réponse partielle. Le CCEM ajoute que la durée d'administration du bélimumab dans le cadre d'un traitement d'entretien reste indéterminée puisque l'essai BLISS-LN n'a duré que 2 ans, ce qui met en lumière les lacunes dans les données probantes.
- Santé Canada a autorisé l'emploi du bélimumab dans le traitement de la GL soit par perfusion intraveineuse, soit par injection sous-cutanée. Cependant, les données probantes cliniques et économiques dont on dispose dans le cadre du traitement de la GL active ne portent que sur l'administration par perfusion intraveineuse, et non par injection sous-cutanée dont l'indication d'utilisation se fonde seulement sur des données extrapolées. Selon le CCEM, bien que les injections sous-cutanées puissent offrir certains avantages pour les patients en réduisant le nombre de visites dans des centres de perfusion et en offrant une plus grande commodité d'administration, l'équivalence entre ces voies d'administration n'a pas été clairement établie sur la base des données disponibles.
- Les différents traitements usuels utilisés dans la pratique actuelle (cyclophosphamide suivi d'azathioprine ou mofétilmycophénolate) et l'incertitude entourant les données probantes économiques ont été abordés. Bien qu'une réduction minimale de 58 % du prix du bélimumab soit nécessaire, compte tenu de l'incertitude signalée, une réduction plus importante pouvant atteindre 73 % pourrait être requise, notamment si l'on prend en compte les patients traités par le cyclophosphamide suivi d'azathioprine.

Pour connaître le contenu des sections **Contexte, Sources d'information utilisées par le Comité, Points de vue des parties prenantes, Données probantes cliniques** et **Données probantes économiques**, veuillez consulter la recommandation anglaise.

Comité canadien d'expertise sur les médicaments

Membres du Comité

Les D^{rs} 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, Bob Gagné et Morris Joseph, et M^{me} Heather Neville.

Date de la réunion : Le 24 novembre 2022

Absences : Un membre est absent.

Conflits d'intérêts : Aucun.