



Recommandation en vue du remboursement de l'ACMTS

Bélumosudil (Rezurock)

Indication : Dans le traitement de la maladie chronique du greffon contre l'hôte chez l'adulte et l'enfant de 12 ans ou plus, après l'échec d'au moins deux traitements à action générale.

Promoteur : Sanofi-Aventis Canada

Recommandation finale : Rembourser sous réserve de conditions.



Résumé

Que recommande l'ACMTS concernant le remboursement de Rezurock?

L'ACMTS recommande aux régimes d'assurance médicaments publics de rembourser Rezurock dans la prise en charge de la maladie chronique du greffon contre l'hôte (GVH chronique), sous réserve de certaines conditions.

Quels sont les patients admissibles?

Rezurock ne doit être remboursé que chez les patients âgés de 12 ans et plus ayant un diagnostic clinique de GVH chronique modérée ou grave et dont la maladie n'a pas présenté de réponse suffisante à au moins deux traitements à action générale (dont un constitué de corticostéroïdes avec ou sans inhibiteurs de la calcineurine).

Quelles sont les conditions de remboursement?

Rezurock ne doit être remboursé que s'il est prescrit par un clinicien possédant une expérience du diagnostic et de la prise en charge de la GVH chronique, et si son coût est réduit.

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

- Selon les données probantes issues d'un essai clinique, Rezurock améliore la résolution des signes et symptômes de la GVH chronique.
- Rezurock répond aux besoins des patients en matière de réduction des symptômes de la maladie et de la prise de corticostéroïdes, et représente une option thérapeutique par voie orale aux effets secondaires maîtrisables. Aucune conclusion définitive ne peut être établie quant aux effets de Rezurock sur la qualité de vie liée à la santé (QVLS).
- À la lumière de l'évaluation de l'ACMTS des données probantes économiques relatives à la santé, Rezurock ne représente pas un ajout utile pour le système de santé au prix accessible au public. Une réduction de prix est donc nécessaire.
- Si l'on se fie aux prix courants accessibles au public, Rezurock devrait coûter aux régimes d'assurance médicaments publics environ 13 millions de dollars sur les trois prochaines années.



Résumé

Autres renseignements

Qu'est-ce que la maladie du greffon contre l'hôte?

Environ 35 % à 50 % des patients qui reçoivent une greffe de cellules souches issues d'un donneur connaîtront une GVH chronique, qui survient lorsque les cellules du donneur attaquent les cellules et certains organes du receveur. La GVH chronique peut durer des mois, voire toute la vie, et est la principale cause de maladie et de décès après une greffe de cellules souches.

Besoins non comblés en contexte de maladie du greffon contre l'hôte

Les patients atteints de GVH chronique ont besoin de traitements efficaces aux effets secondaires tolérables, qui peuvent améliorer la QVLS, atténuer les symptômes de la maladie, réduire la prise de corticostéroïdes et prolonger la survie.

Combien coûte Rezurock?

Le traitement par Rezurock devrait coûter environ 137 313 \$ par année (et 274 626 \$ par année si le patient prend Rezurock deux fois par jour en combinaison avec des inhibiteurs de la pompe à protons).

Recommandation

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'ACMTS recommande le remboursement du bélumosudil dans le traitement de la maladie chronique du greffon contre l'hôte (GVH chronique) chez l'adulte et chez l'enfant de 12 ans et plus ayant connu un échec thérapeutique au cours d'au moins deux traitements à action générale antérieurs, sous réserve des conditions énoncées au [tableau 1](#).

Justification

Deux essais de phase II menés en mode ouvert (essais KD025-213 et KD025-208) montrent que le traitement par le bélumosudil à raison de 200 mg par jour donne des résultats bénéfiques sur le plan clinique chez les patients atteints de GVH chronique active. Au total, 17 patients de l'essai KD025-213 et 17 de l'essai KD025-208 ont reçu la dose approuvée par Santé Canada. L'essai KD025-213 montre que le bélumosudil, utilisé en combinaison avec des traitements à action générale de référence contre la GVH chronique, est associé à une amélioration statistiquement significative du taux de réponse globale (TRG) qui est supérieur à 30 % (jugé d'importance clinique dans cet essai) après six mois (TRG = 33 %; intervalle de confiance [IC] à 95 % de 22-44 %). L'essai KD025-208 vise à déterminer la dose du médicament, et ses résultats corroborent ceux de l'essai KD025-213. Les patients atteints de GVH chronique sont peu nombreux et il existe un besoin d'options de traitement supplémentaires dans ce cadre, étant donné la gravité de cette maladie associée à une morbidité importante.

Les patients expriment un besoin de traitements pouvant améliorer la survie et la qualité de vie, réduire les symptômes de la maladie, entraîner une diminution des doses de corticostéroïdes et s'accompagner d'effets indésirables réduits. Selon les conclusions du CCEM, le bélumosudil répond à certains besoins importants des patients, puisqu'il réduit les symptômes de la GVH chronique et les doses de corticostéroïdes, et qu'il s'agit d'une option par voie orale pouvant s'administrer en consultation externe. Les cliniciens experts indiquent que les résultats relatifs à la durée de la réponse, au délai de réponse, à la survie sans échec et à la survie globale sont d'importance clinique dans ces essais. En l'absence d'un comparateur valide dans les essais pivots et du devis ouvert de ces essais, on ne peut tirer aucune conclusion définitive concernant les effets du bélumosudil sur la qualité de vie liée à la santé (QVLS).

Si l'on se fie au prix soumis par le promoteur pour le bélumosudil et aux prix accessibles au public pour les autres médicaments, le rapport cout/efficacité différentiel (RCED) du traitement à l'étude est de 313 874 \$ l'année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ) gagnée comparativement au meilleur traitement existant (MTE). À ce RCED, le bélumosudil n'est pas rentable à un seuil de disposition à payer de 50 000 \$ l'AVAQ gagnée chez la population indiquée. Une réduction du prix est nécessaire afin que le traitement soit considéré comme rentable au seuil établi.

Tableau 1 : Conditions de remboursement et justification

Condition de remboursement	Justification	Conseils de mise en œuvre
Amorce du traitement		
1. Le traitement par le bélumosudil est amorcé chez les patients de 12 ans ou plus ayant reçu un diagnostic clinique de GVH chronique modérée ou grave selon les critères consensuels des NIH ^a .	Selon les données probantes issues de l'essai KD025-213, le bélumosudil entraîne une amélioration statistiquement significative du TRG chez les patients atteints d'une GVH chronique active. Cela correspond à l'indication autorisée par Santé Canada pour le bélumosudil.	GVH chronique modérée selon la définition des degrés de gravité de la GVH chronique établie par les NIH : score de 2 dans au moins un des organes atteints ou sièges (sauf poumon), ou score maximum de 1 dans au moins trois des organes atteints ou sièges, ou un score pulmonaire de 1 ^a . GVH chronique grave selon la définition des degrés de gravité de la GVH chronique établie par les NIH : score de 3 dans au moins un des organes atteints ou sièges, ou score pulmonaire de 2 ^a .
2. Le patient a reçu un diagnostic confirmé de GVH chronique et obtenu une réponse insuffisante à au moins deux traitements à action générale (dont un constitué de CS avec ou sans ICN)	Selon les données probantes issues de l'essai KD025-213, le bélumosudil entraîne une amélioration statistiquement significative du TRG chez les patients atteints de GVH chronique active qui ont déjà reçu au moins deux traitements.	Selon les critères consensuels établis par le NIH en 2014 ^b , la GVH chronique réfractaire aux corticostéroïdes répond à au moins un des critères suivants : <ul style="list-style-type: none"> • Absence de réponse ou progression de la maladie après l'administration d'au moins 1 mg/kg/jour de prednisone (ou un équivalent) pendant au moins une semaine. • Persistance de la maladie sans amélioration malgré un traitement continu par de la prednisone à > 0,5 mg/kg/jour ou à 1 mg/kg un jour sur deux (ou un équivalent) pendant au moins 4 semaines. Selon les critères consensuels des NIH en 2014 ^b , la GVH chronique avec dépendance aux corticostéroïdes se définit comme étant une augmentation de la dose de prednisone > 0,25 mg/kg/jour (ou un équivalent) après deux tentatives infructueuses de diminuer la dose. Les cliniciens experts font remarquer au CCEM que la PEC, le mofétilmycophénolate, l'éta nercept, le méthotrexate à faible dose, l'infliximab, les inhibiteurs de mTOR, l'imatinib, le rituximab, le ruxolitinib, l'ibrutinib, l'interleukine 2

Condition de remboursement	Justification	Conseils de mise en œuvre
		à faible dose, le cyclophosphamide en schéma métronomique et la pentostatine sont considérés comme étant des traitements de deuxième intention contre la GVH chronique.
Renouvellement		
3. Le traitement par le bélumosudil est renouvelé chez les patients ayant obtenu une réponse globale (RC, RP ou maladie stable lors d'une réduction importante des doses de stéroïdes) selon les critères du NIH ^c , après 24 semaines de traitement (environ 6 mois).	Selon les données probantes issues de l'essai KD025-213, le bélumosudil entraîne une amélioration statistiquement significative du TRG chez les patients atteints d'une GVH chronique après 6 mois.	—
Cessation		
4. Le traitement par le bélumosudil cesse dans les éventualités suivantes : 4.1. progression de la GVH chronique, soit une aggravation des symptômes ou l'apparition de nouveaux symptômes; 4.2. la dose de corticostéroïdes demeure égale ou supérieure à celle du début de l'essai pendant plus de six semaines; 4.3. le patient connaît plus de deux poussées de GVH chronique qui nécessitent une augmentation de la dose de corticostéroïdes au cours d'une période de six mois de traitement par le bélumosudil.	Dans l'essai KD025-213, le traitement par le bélumosudil s'administre en suivant des cycles de 28 jours jusqu'à ce que l'on constate une progression importante sur le plan clinique de la maladie (définie comme étant une progression qui nécessite l'ajout d'un nouveau traitement à action générale contre la GVH chronique). De plus, des augmentations transitoires de la dose de CS (ne dépassant pas 1 mg/kg/jour de prednisone ou l'équivalent) sont permises pour traiter les poussées de GVH chronique, mais la dose doit être ramenée à ce qu'elle était avant la répartition aléatoire dans les six semaines qui suivent. Le traitement par le bélumosudil est considéré comme un échec si la dose de CS demeure élevée pendant plus de six semaines ou si le patient connaît plus de deux poussées de GVH chronique qui nécessitent une augmentation de la dose de corticostéroïdes dans les six premiers mois du traitement. Le CCEM n'a examiné aucune donnée probante indiquant qu'un nouveau traitement par le bélumosudil serait bénéfique chez les patients dont le tableau clinique correspond à ceux décrits.	La progression de la GVH chronique devrait être établie à l'aide de l'évaluation de la réponse propre à chaque organe, conformément aux critères des NIH ^c .
Prescription		
5. Le bélumosudil est prescrit seulement par un clinicien possédant une expérience du diagnostic et de la prise en charge de la GVH chronique.	Cette condition est requise pour faire en sorte que le bélumosudil ne soit prescrit qu'aux patients chez qui il est approprié, et pour optimiser la prise en charge des effets toxiques.	—

Condition de remboursement	Justification	Conseils de mise en œuvre
6. Le traitement par le bélumosudil peut être administré en concomitance avec une corticothérapie avec ou sans ICN ou des traitements à action générale stables contre la GVH chronique, mais une fois que le traitement par le bélumosudil est amorcé, aucun nouveau traitement contre cette maladie ne peut être entrepris.	Dans l'essai KD025-213, les patients continuent de recevoir le schéma immunosuppresseur à action générale composé de corticostéroïdes, d'ICN, de sirolimus, de mofétilmycophénolate, de méthotrexate, de rituximab, de PEC ou de traitements topiques ou ciblant des organes en particulier si leur schéma est stable contre la GVH chronique et qu'il a été amorcé avant la répartition aléatoire. Il n'existe aucune donnée qui appuie la généralisation du bénéfice thérapeutique aux patients qui reçoivent le bélumosudil en appoint aux traitements à action générale autres qu'un schéma immunosuppresseur à action générale composé de corticostéroïdes, d'ICN, de sirolimus, de mofétilmycophénolate, de méthotrexate, de rituximab, de PEC ou de traitements topiques ou ciblant des organes en particulier. De plus, une fois que le traitement par le bélumosudil est amorcé, aucune donnée complémentaire ne vient étayer l'ajout d'autres traitements.	—
Prix		
7. Le prix est réduit.	Le bélumosudil a un RCED de 313 874 \$, par rapport au MTE. Une réduction de prix du bélumosudil de 76 % serait nécessaire pour obtenir un RCED de 50 000 \$ l'AVAQ gagnée comparativement au MTE.	—

AVAQ = année de vie ajustée en fonction de la qualité; CCEM = Comité canadien d'expertise sur les médicaments; CS = corticostéroïdes; GVH = maladie du greffon contre l'hôte; ICN = inhibiteur de la calcineurine; MTE = meilleur traitement existant; mTOR = cible mécaniste de la rapamycine; NIH = National Institutes of Health; PEC = phosphérèse extracorporelle; RC = réponse complète; RCED = rapport coût/efficacité différentiel; RP = réponse partielle; TRG = taux de réponse globale

^aJagasia, M. H., Greinix, H. T., Arora, M., et coll. « National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-vs.-Host Disease: I. The 2014 Diagnosis and Staging Working Group report », *Biol Blood Marrow Transplant*, vol. 21, no 3, 2015, p. 389 à 401.e381.

^bMartin, P. J., Lee, S. J., Przepiorka, D., et coll. « National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-vs.-Host Disease: VI. The 2014 Clinical Trial Design Working Group Report », *Biol Blood Marrow Transplant*, vol. 21, no 8, 2015, p. 1343 à 1359.

^cLee, S. J., Wolff, D., Kitko, C., et coll. « Measuring therapeutic response in chronic graft-vs.-host disease. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-vs.-host disease: IV. The 2014 Response Criteria Working Group report », *Biol Blood Marrow Transplant*, vol. 21, no 6, 2015, p. 984 à 999.

Points de discussion

- Une incertitude mine les données probantes cliniques; toutefois, à la lumière des commentaires des cliniciens experts et des patients, il s'agit d'une population rare de patients chez qui le besoin d'autres options thérapeutiques efficaces et sûres n'est pas comblé dans ce cadre, étant donné la gravité de cette maladie associée à une morbidité et à une mortalité importantes. La GVH chronique a des répercussions non seulement sur les divers systèmes organiques, mais aussi sur la santé physique et mentale et la QVLS des patients. Malgré la diversité des options pharmacologiques possibles dans le traitement de la GVH chronique, peu d'entre elles ont l'autorisation de Santé Canada pour cette indication, et des problèmes subsistent en ce qui concerne la tolérabilité, la réponse au traitement

et les effets indésirables qui y sont associés. Le CCEM reconnaît le besoin à combler en matière de nouvelles options thérapeutiques qui améliorent la survie et la qualité de vie et réduisent les symptômes de la maladie.

- Bien que cet examen ne présente aucune donnée probante concernant ce traitement chez l'enfant, Santé Canada indique que l'utilisation du bélumosudil chez les enfants de 12 ans et plus est appuyée par des données probantes issues d'études menées chez des adultes avec des données pharmacocinétiques de population supplémentaires. On s'attend à ce que l'exposition au médicament soit semblable entre les adultes et les enfants de 12 ans et plus, et à ce que l'évolution de la maladie soit suffisamment semblable chez les adultes et les enfants pour extrapoler des données.
- Les essais ne comportent aucun comparateur pertinent, malgré la présence d'options autorisées et non autorisées qui pourraient être utilisées après l'échec d'au moins deux traitements à action générale dans la prise en charge de la GVH chronique. Étant donné l'absence d'une démarche thérapeutique normalisée et d'options thérapeutiques efficaces, il est déterminé que les besoins non comblés font contrepoids aux limites et à l'incertitude.
- Dans l'essai KD025-213, la dose de bélumosudil est diminuée progressivement après une réponse soutenue depuis six mois et l'arrêt de tous les autres immunosuppresseurs depuis au moins trois mois de la façon suivante : 200 mg de bélumosudil une fois par jour, suivis de 200 mg de bélumosudil un jour sur deux pendant deux cycles, puis l'arrêt complet. Une telle diminution progressive de la dose peut se produire dans la pratique clinique.
- L'évaluation économique soumise par le promoteur soulève des préoccupations par rapport à son approche de modélisation. Ces préoccupations, de même que l'incertitude associée à l'efficacité clinique comparative et à l'existence de rabais confidentiels sur les comparateurs, entraînent une incertitude associée aux estimations du RCED du bélumosudil. Une réduction de prix encore plus importante pourrait être nécessaire.

Comité canadien d'expertise sur les médicaments

Membres du Comité

Les D^{rs} James Silvius (président), Sally Bean, Ran Goldman, Trudy Huyghebaert, Peter Jamieson, Christine Leong, Kerry Mansell, Alicia McCallum, Srinivas Murthy, Danyaal Raza, Emily Reynen, Edward Xie et Peter Zed, et MM. Dan Dunskey, Bob Gagné et Morris Joseph.

Date de la réunion : Le 20 décembre 2023

Absences : Aucune.

Conflits d'intérêts : Aucun.

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 à la condition 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.