



RECOMMANDATION FINALE DU CCEM

BÉLIMUMAB

(Benlysta – GlaxoSmithKline Inc.)

Indication : le lupus érythémateux disséminé

Recommandation :

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) recommande de ne pas inscrire le bélimumab sur la liste des médicaments assurés.

Motifs de la recommandation :

1. Les deux essais cliniques comparatifs et randomisés (ECR) examinés par le CCEM (études C1056 et C1057) illustrent que la proportion des personnes qui manifestent une réponse thérapeutique est plus grande, dans une mesure statistiquement significative, dans le groupe du bélimumab que dans le groupe du placebo au bout de 52 semaines; toutefois, ce n'est plus le cas au terme de 76 semaines dans l'essai clinique qui dure plus d'un an. Le Comité estime que l'effet bénéfique clinique du bélimumab est incertain en raison des résultats différents des deux études et de l'absence de différences entre les groupes d'intervention quant aux aspects qui revêtent de l'importance pour les patients (qualité de vie et diminution de la dose de prednisone).
2. Au vu de l'incertitude quant à l'effet bénéfique clinique du bélimumab, le Comité est dans l'impossibilité de déterminer avec justesse la rentabilité du médicament; il est d'avis cependant que le coût supplémentaire de l'année de vie pondérée par la qualité (QALY), de 112 883 \$ selon le fabricant, pourrait être plus élevé en réalité.

À souligner :

Dans son réexamen du médicament à la demande du fabricant, le Comité a jugé qu'il était inapproprié de regrouper les données des deux essais cliniques de phase 3 (C1056 et C1057). Il souligne en outre l'absence d'effet bénéfique avantageux dans le sous-groupe nord-américain de l'étude C1056.

Contexte :

Santé Canada a autorisé la commercialisation du bélimumab dans l'indication de la réduction de l'activité pathologique chez l'adulte atteint de lupus érythémateux disséminé évolutif avec expression d'autoanticorps, en appoint au traitement usuel.

Programme commun d'évaluation des médicaments

Réunion du CCEM – le 15 février 2012; réexamen du CCEM – le 18 avril 2012

Avis de recommandation finale du CCEM – le 25 avril 2012

© ACMTS, 2012

Anticorps monoclonal humain qui se range dans la classe des immunosuppresseurs, le bélimumab est offert en flacons de 120 mg ou de 400 mg de poudre lyophilisée à reconstituer, et il s'administre par perfusion intraveineuse. La posologie recommandée par Santé Canada est de 10 mg/kg toutes les deux semaines pendant six semaines (trois premières doses), puis toutes les quatre semaines.

Synthèse des constatations du CCEM :

Le Comité a examiné l'information suivante préparée par le Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) : une étude méthodique d'ECR sur le bélimumab, l'examen critique de l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant et les observations de groupes de patients à propos des résultats cliniques et des questions d'importance à leurs yeux.

Essais cliniques

L'étude méthodique porte sur trois ECR à double insu, parrainés par le fabricant, étudiant le médicament administré à des adultes atteints de lupus érythémateux disséminé évolutif avec expression d'autoanticorps : un essai clinique de phase 2 destiné à déterminer la gamme de doses efficaces (étude LBSL02) et deux essais cliniques de phase 3 (études C1056 et C1057). L'étude LBSL02 se déroule en Amérique du Nord, l'étude C1056 compte pour environ la moitié des participants provenant du Canada ou des États-Unis, tandis que l'étude C1057 a lieu ailleurs qu'en Amérique du Nord. L'admissibilité à ces études est fonction du degré d'activité de la maladie conformément à l'indice SELENA-SLEDAI (Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus National Assessment – Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index).

- L'étude LBSL02 (N = 449) a recruté des personnes dont le score SELENA-SLEDAI est de quatre ou plus. Essai clinique de phase 2 durant 52 semaines, elle comporte quatre groupes : le bélimumab aux doses de 1 mg/kg, de 4 mg/kg et de 10 mg/kg et le placebo, administrés toutes les deux semaines pendant six semaines (trois premières doses), puis toutes les quatre semaines.
- Les études C1056 (N = 819) et C1057 (N = 865) se cantonnent à des patients dont le score SELENA-SLEDAI est de six ou plus. Essais cliniques de phase 3, le premier dure 76 semaines et l'autre, 52 semaines. Ils comptent trois groupes d'intervention : le bélimumab aux doses de 1 mg/kg et de 10 mg/kg et le placebo, administrés toutes les deux semaines pendant six semaines (trois premières doses), puis toutes les quatre semaines.

Ces essais cliniques ont exclu les personnes aux prises avec une néphrite lupique évolutive grave ou des manifestations de la maladie au système nerveux central. Les participants poursuivent leur régime thérapeutique de fond stable, composé de l'un ou l'autre des médicaments suivants, en monothérapie ou en association : prednisone (maximum de 40 mg par jour), antipaludiques, anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), immunosuppresseurs ou immunomodulateurs (à l'exception du cyclophosphamide en administration intraveineuse).

Même si les études C1056 et C1057 ont les mêmes critères d'inclusion, elles sont marquées de différences notables au chapitre des participants sous les angles de l'origine géographique et ethnique, de la durée de la maladie et de la pharmacothérapie au début de l'étude.

Voici les taux d'abandons prématurés (avant la semaine 52) dans les groupes du bélimumab et du placebo : 19 % comparativement à 18 % dans l'étude LBSL02; 22 % contre 26 % dans l'étude C1056; 17 % comparativement à 21 % dans l'étude C1057. Les abandons pour cause

d'effet indésirable ou d'inefficacité sont du même ordre dans les divers groupes d'intervention des études.

Critères d'évaluation

Le PCEM a précisé les critères d'évaluation au préalable dans le protocole de son étude méthodique. Le Comité a examiné les critères suivants : la réponse thérapeutique, la poussée de la maladie, l'évaluation globale du médecin, l'utilisation de corticostéroïdes, la qualité de vie, la mortalité, les effets indésirables graves et les effets indésirables.

Les deux principaux critères d'évaluation de l'étude LBSL02 sont la variation du score SELENA-SLEDAI dans les 24 premières semaines et le délai de la première poussée de la maladie.

Quant aux études C1056 et C1057, leur principal critère d'évaluation est le pourcentage des participants manifestant une réponse thérapeutique au terme de 52 semaines, conformément aux trois critères ci-dessous de l'indice de réponse :

- une baisse de ≥ 4 points du score SELENA-SLEDAI;
- pas d'aggravation selon l'évaluation globale du médecin (hausse de moins de 0,30 point par rapport au moment de référence);
- absence d'un nouveau score A à l'indice British Isles Lupus Assessment Group (BILAG) et pas plus d'un nouveau score B du même indice (évaluation des systèmes organiques) à l'évaluation, par rapport au moment de référence.

L'indice SELENA-SLEDAI illustre l'activité de la maladie d'après ses signes et ses symptômes, les résultats des analyses biochimiques et l'évaluation médicale de neuf systèmes organiques. En théorie, le score maximal est de 105; le score de zéro indique une maladie inactive. Les écarts de score d'importance clinique sont de -7 pour ce qui est de l'amélioration et de +8 pour ce qui est de la détérioration de l'état de santé.

L'évaluation globale du médecin représente l'un des volets de l'indice SELENA-SLEDAI. Elle s'effectue selon une échelle analogique visuelle allant de 0 à 10. La hausse de 0,3 point est révélatrice d'une aggravation de la maladie d'importance clinique.

L'indice BILAG coiffe l'évaluation médicale de huit systèmes organiques : l'état général, le système cutanéomuqueux, le système neurologique, l'appareil locomoteur, le système cardiorespiratoire, l'appareil vasculaire, le système rénal et le système hématologique. Les manifestations organiques peuvent s'améliorer (=1), demeurer les mêmes (=2) ou s'aggraver (=3) ou de nouvelles peuvent apparaître (=4) au cours du mois (par rapport au mois précédent). L'évaluation du système organique englobe de multiples manifestations et analyses biochimiques, le cas échéant, qui forment le score global. Ce score global va de A à E, A désignant la maladie très évolutive, B l'activité modérée, C la maladie stable, D la maladie inactive et E le système organique jamais touché encore.

Toutes les études évaluent la qualité de vie à l'aide du questionnaire abrégé Medical Outcomes Study (SF-36).

Résultats

Efficacité

Le Comité s'attarde principalement aux résultats des essais cliniques de phase 3 portant sur le bélimumab à la posologie approuvée par Santé Canada. Par conséquent, les résultats dont il est question ci-après sont ceux des études C1056 et C1057 ayant trait au bélimumab à raison de 10 mg/kg et au placebo.

- Le pourcentage de personnes manifestant une réponse conformément à l'indice de réponse SLE est plus grand, dans une mesure statistiquement significative, dans le groupe du bélimumab que dans le groupe du placebo au terme de 52 semaines dans les deux études : 43 % contre 34 % dans l'étude C1056 et 58 % contre 44 % dans l'étude C1057. Dans l'étude C1056, il n'y a pas de différences statistiquement significatives entre les deux interventions au terme de 76 semaines, ni dans le sous-groupe de participants nord-américains au terme de 52 semaines.
- Dans l'étude C1057, le pourcentage de participants satisfaisant les trois critères de l'indice SLE de la réponse thérapeutique au terme de 52 semaines est statistiquement plus élevé dans le groupe du bélimumab que dans le groupe du placebo : 58 % contre 46 % quant à l'indice SELENA-SLEDAI, 80 % contre 69 % quant à l'évaluation globale du médecin et 81 % contre 73 % quant à l'indice BILAG. Dans l'étude C1056, la seule différence statistiquement significative entre les interventions sous cet angle a trait à l'indice SELENA-SLEDAI au terme de 52 semaines : 47 % pour le bélimumab comparativement à 36 % pour le placebo.
- Ni dans l'une, ni dans l'autre des études, il n'y a de différence statistiquement significative entre le bélimumab et le placebo sur le plan du pourcentage de participants en mesure de diminuer leur dose moyenne de prednisone de 25 % ou plus par rapport au moment de référence, pour en venir à une dose \leq 7,5 mg par jour.
- Il n'y a pas de différences notables entre le bélimumab et le placebo quant à la qualité de vie selon le score de l'état physique du questionnaire SF-36.
- La proportion des participants traversant une poussée de la maladie est plus basse, dans une mesure statistiquement significative, dans le groupe du bélimumab que dans le groupe du placebo de l'étude C1057, mais ce n'est pas le cas dans l'étude C1056.
- Rien dans les essais cliniques ne démontre que le bélimumab change quoi que ce soit au risque de lésions organiques.

Effets néfastes (innocuité et tolérance)

Le Comité examine les données sur les effets néfastes provenant des trois essais cliniques et concernant toutes les doses de bélimumab.

- L'incidence des effets indésirables, des effets indésirables graves et de décès est du même ordre dans les divers groupes d'intervention des trois études.
- Les décès sont plus nombreux dans les groupes du bélimumab (11) que dans les groupes du placebo (3). Voici les causes de décès dans les groupes du bélimumab : infection (n = 3), insuffisance respiratoire (n = 3), accident vasculaire cérébral ou autre cause cardiovasculaire (n = 2), cancer (n = 1), suicide (n = 1) et cause inconnue (n = 1).
- Par rapport aux participants des groupes du placebo, les personnes traitées par le bélimumab à la dose de 10 mg/kg sont plus nombreuses (en pourcentage) à subir les effets indésirables graves que voici : anémie (1 % contre 0,1 %), dépression (0,4 % contre 0,1 %), fièvre (1,3 % contre 0,4 %), réaction à la perfusion (0,6 % contre 0,3 %) et bronchite (0,4 % contre 0,1 %).

Coût et rentabilité

L'analyse coût-utilité du fabricant compare le bélimumab couplé au traitement usuel (prednisone ou autre corticostéroïde, antipaludique, AINS ou immunosuppresseur) au traitement usuel seul dans un sous-groupe de participants des études C1056 et C1047 dans l'horizon temporel de la vie entière (25 ans). L'évaluation économique se fonde sur l'efficacité du bélimumab telle qu'elle est établie dans les études C1056 et C1057. La modélisation suppose que les personnes traitées par le bélimumab qui ne manifestent pas de réponse thérapeutique (baisse ≥ 4 points de l'indice SELENA-SLEDAI) au terme de 52 semaines cessent de prendre le médicament, alors que celles qui manifestent une réponse poursuivent le traitement durant six ans au maximum. Le fabricant estime la valeur de l'indice SELENA-SLEDAI après la période de 52 semaines selon la technique de régression. Il traite l'information sur l'activité de la maladie, les lésions organiques et l'utilisation de corticostéroïdes au fil du temps, qui provient de la Toronto Lupus Cohort, dans le cadre d'une modélisation mathématique.

Il en arrive au coût de la QALY de 112 883 \$ pour le bélimumab couplé au traitement usuel par rapport ce dernier. L'incertitude au sujet de l'efficacité clinique du médicament entache l'estimation de son rapport coût-efficacité. Ainsi, rien de probant ne permet de dire que le bélimumab change quoi que ce soit au risque de détérioration organique ou de mortalité; l'effet au long cours du médicament sur l'activité de la maladie est incertain également (pas de différence statistiquement significative sur ce plan entre le bélimumab et le traitement usuel au terme de 76 semaines) et la modélisation ne porte que sur un groupe de participants des études C1056 et C1057. Lorsqu'il tient compte de l'incertitude qui teinte les données probantes cliniques, le PCEM observe que le coût supplémentaire de la QALY grimpe au-delà des 180 000 \$.

Le coût de la perfusion de bélimumab va de 1 201 \$ à 1 478 \$ en fonction d'un poids qui va de 52 kg à 64 kg; le coût du traitement la première année varie de 18 018 \$ à 22 176 \$, tandis qu'il va de 15 616 \$ à 19 219 \$ par an par la suite.

Observations de groupes de patients :

Voici le résumé des observations transmises par trois groupes de patients en réponse à la demande de rétroaction du PCEM :

- L'amélioration de la qualité de vie revêt beaucoup d'importance pour les malades et leurs proches aidants. Les symptômes de la maladie entraînent une détérioration de cette qualité de vie; la douleur musculosquelettique et la fatigue sont les symptômes les plus pénibles pour nombre de malades. Il est difficile de remplir ses obligations professionnelles en raison de la nature de la maladie (poussées imprévisibles).
- Les patients se disent préoccupés par le risque d'effets indésirables graves de la prednisone, notamment la baisse de la densité osseuse, l'hypertension, l'obésité, le diabète et les changements d'humeur. Ils aimeraient pouvoir remplacer ce médicament par un autre qui serait tout aussi efficace.
- À leurs yeux, la voie d'administration du bélimumab (intraveineuse) est un désavantage par rapport aux autres options thérapeutiques; cependant, ils seraient prêts à passer outre cet inconvénient si l'emploi du médicament se traduisait par une diminution du nombre de consultations et une amélioration de la productivité.

Autres sujets de discussion :

- Le Comité est conscient de la nécessité d'offrir d'autres options dans le traitement du lupus érythémateux disséminé pour éviter les lésions organiques et améliorer la qualité de vie, mais il constate que les essais cliniques ne démontrent pas que le bélimumab change quoi

Programme commun d'évaluation des médicaments

que ce soit au risque d'atteinte viscérale ou à la qualité de vie. De plus, il fait remarquer que rien de probant ne dit que le bélimumab permet de diminuer l'utilisation de prednisone, un aspect important pour les patients.

- Le Comité avance l'idée que les différences entre les essais cliniques sur le plan de la population de patients pourraient être à l'origine des différences entre leurs résultats. C'est pour cela qu'il juge inapproprié le regroupement des données des études C1056 et C1057 aux fins d'analyse. Sans compter, qu'il estime que les résultats des essais cliniques examinés ne peuvent sans doute pas s'appliquer aux malades dont les besoins en soins médicaux sont criants, du fait que ces essais ont exclu les personnes atteintes de lupus évolutif étendu au rein ou au système nerveux central.

Membres du CCEM :

Les D^s Robert Peterson (président), Lindsay Nicolle (vice-présidente), Ahmed Bayoumi, Bruce Carleton, John Hawboldt, Peter Jamieson, Julia Lowe, Kerry Mansell, Irvin Mayers, Yvonne Shevchuk, James Silvius et Adil Virani, M^{me} Cate Dobhran et M. Frank Gavin.

Réunion du 15 février 2012

Membres absents :

Aucun

Conflits d'intérêts :

Aucun

Réunion du 18 avril 2012

Membres absents :

Un membre

Conflits d'intérêts :

Aucun

À propos du présent document :

Le CCEM formule des recommandations sur le contenu de la liste des médicaments assurés à l'intention des régimes d'assurance-médicaments publics. La version technique et la version en langage clair de la recommandation figurent sur le site Web de l'ACMTS dès leur parution.

Dans ses examens clinique et pharmacoéconomique, le PCEM tient compte de l'information publiée ou inédite disponible au moment où le CCEM formule sa recommandation. Le PCEM, dans ses examens, et le CCEM, dans ses délibérations, prennent en considération les observations transmises par des groupes de patients canadiens.

Le fabricant du médicament a pris connaissance du présent document et il n'a pas demandé à ce que certains renseignements demeurent confidentiels conformément aux *CDR Confidentiality Guidelines*.

La recommandation du CCEM ne vient pas se substituer au médecin qui soigne le patient, ni à un avis professionnel en bonne et due forme.

Programme commun d'évaluation des médicaments

Réunion du CCEM – le 15 février 2012; réexamen du CCEM – le 18 avril 2012

Avis de recommandation finale du CCEM – le 25 avril 2012

© ACMTS, 2012

page 6 sur 7

Programme commun d'évaluation des médicaments

L'ACMTS n'est pas légalement responsable des dommages ou préjudices qui pourraient découler de l'utilisation, à bon ou à mauvais escient, de l'information, implicite ou explicite, présentée ici.

Les énoncés, les conclusions et les points de vue exprimés ici ne représentent pas forcément l'opinion de Santé Canada, du gouvernement fédéral, d'un gouvernement provincial ou territorial du pays, ou du fabricant du médicament.

Avertissement : Ce document, rédigé initialement en anglais, a été traduit en français. L'ACMTS prend des mesures pour assurer la fidélité de la traduction française. L'ACMTS ne peut pas cependant garantir : 1) que la version française de ce document soit en tout point de vue une traduction exacte et complète de la version anglaise ou 2) que la version française de ce document ne puisse pas prêter à une interprétation différente de celle de la version officielle anglaise.

Programme commun d'évaluation des médicaments

Réunion du CCEM – le 15 février 2012; réexamen du CCEM – le 18 avril 2012

Avis de recommandation finale du CCEM – le 25 avril 2012

© ACMTS, 2012

page 7 sur 7