Institut national d'excellence en santé et en services sociaux
Québec

# BENLYSTA – Lupus érythémateux disséminé

## Avis transmis à la ministre en décembre 2019

**Marque de commerce :** Benlysta
**Dénomination commune :** Belimumab
**Fabricant :** GSK
**Forme :** Solution pour injection sous-cutanée (stylo)
**Teneur :** 200 mg/ml (1 ml)

## Inscription – Avec conditions

**Version modifiée (janvier 2024)**
Il s'agit de la version la plus à jour de cet extrait d'avis. Comparativement à la précédente, il y a eu correction de l'indication reconnue proposée, par concordance avec les travaux portant sur l'anifrolumab (INESSS 2023). Le changement est identifié en gras.

### RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des aspects prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande à la ministre d'inscrire Benlysta[MC] sur les listes des médicaments pour le traitement du lupus érythémateux disséminé (LED), si les conditions suivantes sont respectées.

**Conditions**

- Médicament d'exception;
- Atténuation du fardeau économique.

**Indication reconnue pour le paiement**

- pour le traitement d'un lupus érythémateux disséminé, chez les personnes :

  - dont le score SELENA-SLEDAI est de 8 ou plus;
    et
  - dont la maladie ne peut être contrôlée malgré l'administration d'un traitement optimisé combinant un antipaludéen, un immunosuppresseur et un corticostéroïde à une dose supérieure **ou égale** à 7,5 mg de prednisone par jour ou son équivalent, à moins d'une intolérance sérieuse ou d'une contre-indication.

  La durée maximale de chaque autorisation est de 12 mois.

  Lors des demandes pour la poursuite du traitement, le médecin devra fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Une autorisation peut être accordée par la suite pour tout nouvel épisode de la maladie, selon les modalités de traitement précitées.

# Évaluation

### DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le belimumab est un anticorps monoclonal recombinant humain qui se lie de façon spécifique au facteur stimulateur des lymphocytes B (BLyS; ou *B cell-activating factor* [BAFF]). Cette liaison empêche la protéine BLyS de se lier à ses récepteurs à la surface des lymphocytes B, ce qui inhibe leur survie (incluant celle des lymphocytes B autoréactifs) et réduit leur différenciation en plasmocytes producteurs d'immunoglobulines. Il est indiqué « en appoint au traitement standard pour réduire l'activité pathologique chez les patients adultes atteints de lupus érythémateux disséminé (LED) évolutif avec expression d'autoanticorps ». Il s'agit de la première évaluation de Benlysta[MC] pour injection sous-cutanée par l'INESSS.

### BREF HISTORIQUE (Benlysta[MC] pour injection intraveineuse)

Juin 2012 Avis de refus (ensemble des critères)

Octobre 2012 Avis de refus (ensemble des critères)

### VALEUR THÉRAPEUTIQUE

#### Contexte de la maladie

Le lupus érythémateux disséminé, ou systémique, est une maladie auto-immune peu fréquente caractérisée par une activité anormale du système immunitaire qui s'attaque aux cellules de l'organisme et les détruit. La maladie apparaît le plus souvent entre 15 et 45 ans et elle touche principalement les jeunes femmes. En effet, sa prévalence est neuf fois plus élevée chez les femmes que chez les hommes. Elle est aussi environ cinq à six fois plus élevée chez les personnes d'ascendance africaine que chez les Caucasiens (Carter 2016, Elalouf 2018). Au Canada, il est estimé que la prévalence du LED est de 32 à 51 cas par 100 000 personnes (1 Canadien sur 2 000 à 1 sur 3 100) et que l'incidence s'établit à 3 cas par 100 000 années-personnes (Bernatsky 2007, Carter 2016). La survie des patients à cinq ans s'est améliorée au cours des 50 dernières années, passant de 50 à 95 % (Baskshi 2017).

Le LED est une maladie multisystémique chronique qui peut toucher tous les organes. Les manifestations articulaires et cutanées sont classiques et sont souvent les signes initiaux de la maladie, mais les muqueuses, le tissu lymphoïde, les reins, les systèmes nerveux central et périphérique ainsi que les systèmes cardiovasculaire, pulmonaire, musculo-squelettique, gastro-intestinal, hématologique et reproducteur peuvent également être affectés. La maladie se manifeste également par des caractéristiques sérologiques, notamment par une augmentation des taux d'autoanticorps et une diminution des taux de complément (Elaouf 2018, Fava 2019). Les symptômes du LED et leur gravité sont très variables d'une personne à l'autre et l'évolution de la maladie lupique est imprévisible. Elle se caractérise par l'alternance de périodes de poussées (avec symptômes) et de périodes de rémission. Durant les poussées, la maladie s'exacerbe et les symptômes s'aggravent. Puis, les symptômes

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

diminuent peu à peu et disparaissent totalement ou en partie. Les périodes de rémission peuvent durer des semaines, des mois, et même des années (Elaouf 2018).

Jusqu'à présent, il n'existe aucun traitement curatif. Les traitements visent à contrôler l'inflammation et à réduire au minimum l'activité de la maladie afin que les organes ne soient pas endommagés à long terme, réduisant par le fait même le risque de complications et prolongeant l'espérance de vie. Le traitement de fond consiste en l'administration d'un antipaludéen, le plus souvent l'hydroxychloroquine (Plaquenil[MC] et versions génériques), dont les propriétés anti-inflammatoires exercent un effet thérapeutique, préventif sur les rechutes et permettent un contrôle de la maladie au long cours (Fanouriakis 2019). Lors des poussées de la maladie, un agent immunosuppresseur tel que l'azathioprine (Imuran[MC] et versions génériques), le mycophénolate (Cellcept[MC] et versions génériques) ou la cyclophosphamide (Procytox[MC]), un corticostéroïde oral ainsi qu'un anti-inflammatoire non stéroïdien peuvent être ajoutés, seul ou en association. Ces traitements sont inscrits sur les listes des médicaments et leur choix dépend de la gravité de la poussée et de l'organe atteint. Lorsque la trithérapie (antipaludéen, immunosuppresseur et corticostéroïde) ne parvient pas à maîtriser la maladie malgré son optimisation et que le corticostéroïde ne peut être diminué à une dose inférieure à 7,5 mg/jour de prednisone (ou l'équivalent), une perfusion intraveineuse de belimumab peut être ajoutée à la thérapie. Ce traitement n'est toutefois pas inscrit sur les listes des médicaments, mais les patients peuvent, dans certains cas, y avoir accès dans le cadre du programme de patient d'exception. D'autres médicaments non approuvés par Santé Canada pour cette indication, comme le rituximab (Rituxan[MC]), sont aussi parfois utilisés. Actuellement, aucun traitement pharmacologique n'est inscrit sur les listes des médicaments spécifiquement pour le traitement d'appoint du LED.

**Besoin de santé**

Bien qu'il n'existe pas de traitement curatif pour le LED, les traitements pharmacologiques actuels permettent de réduire efficacement l'activité de la maladie chez la plupart des patients. Toutefois, chez environ 10 % d'entre eux, la maladie ne peut être contrôlée malgré une triple thérapie combinant de l'hydroxychloroquine, un immunosuppresseur à une dose optimale et un corticostéroïde (dont la dose ne peut être diminuée en deça de 7,5 mg/jour).

Par conséquent, il existe un besoin de santé important pour la petite proportion de patients pour laquelle la triple thérapie optimisée ne parvient pas à contrôler la maladie, ou qui ne peuvent la tolérer.

**Analyse des données**

Parmi les publications analysées, l'étude BLISS-SC (Stohl 2017), complétée par une phase de prolongation (Doria 2018), est retenue pour l'évaluation de la valeur thérapeutique. Une méta-analyse en réseau a également été considérée (Ramachandran 2018).

L'étude BLISS-SC est un essai de phase III de 52 semaines, multicentrique, à répartition aléatoire et à double insu, qui a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité de la préparation de belimumab pour injection sous-cutanée à celles d'un placebo. Ceux-ci sont administrés en ajout au traitement standard, qui consiste en l'administration, en monothérapie ou en association, d'antipaludéens, d'immunosuppresseurs, de corticostéroïdes ou d'anti-inflammatoires non stéroïdiens. L'essai inclut 836 adultes atteints d'une forme évolutive de LED définie par un score initial selon l'échelle *Safety of Estrogen in Lupus Erythematosus National Assessment – Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity*

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

*Index* (SELENA-SLEDAI) supérieur ou égal à 8 et par la présence d'autoanticorps. Les sujets présentant une atteinte rénale ou neurologique grave n'étaient pas admissibles à l'étude. La répartition aléatoire (2:1) a été effectuée par stratification selon le score SELENA-SLEDAI, le taux de complément et l'origine ethnique. Le belimumab, ou le placebo, était administré à raison d'une dose hebdomadaire de 200 mg par voie sous-cutanée. Les traitements standards étaient quant à eux administrés à une dose stable selon le protocole usuel de chacun des produits. Les traitements se poursuivaient jusqu'à la progression de la maladie, l'apparition d'une toxicité inacceptable ou pour un maximum de 52 semaines. En présence d'effets indésirables significatifs, les doses pouvaient être modifiées selon des règles précises préétablies.

Le paramètre d'évaluation principal est la réponse à 52 semaines selon le *Systemic Lupus Erythematosus Responder Index* (SRI)-4, évaluée par les investigateurs. Le SRI est un indice composite qui combine trois échelles différentes permettant d'évaluer l'activité de la maladie. La réponse selon le SRI est définie par la présence de chacun des éléments suivants :

- une diminution d'au moins quatre points du score SELENA-SLEDAI par rapport à la valeur initiale;
- l'absence d'un nouveau score BILAG (*British Isles Lupus Assessment Group*) A ou moins de deux nouveaux scores BILAG B sur un organe, par rapport aux valeurs initiales;
- l'absence de détérioration de l'état de santé général des patients (augmentation d'au moins 0,3 point par rapport à la valeur initiale) selon l'échelle *Physician's Global Assessment* (PGA).

Si le belimumab s'avérait supérieur au placebo, une analyse hiérarchique des paramètres secondaires clés était réalisée (délai avant la première poussée grave puis réduction de la dose de corticostéroïdes). Les principaux résultats, selon l'analyse en intention de traiter modifiée, sont présentés dans le tableau suivant.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

**Principaux résultats d'efficacité de l'étude BLISS-SC (EMA 2017, Stohl 2017)**

| Paramètre d'efficacité à 52 semaines selon les investigateurs[a] | Belimumab (n = 556) | Placebo (n = 280) | RRI (IC95 %), RC ou valeur p |
|---|---|---|---|
| Réponse selon le SRI-4[b] | 61,4 % | 48,4 % | 1,68 (1,25 à 2,26)[c] p = 0,0006 |
| Temps médian écoulé avant la première poussée grave | 171 jours | 118 jours | 0,51 (0,35 à 0,74)[d] p = 0,0004 |
| Réduction de la dose de corticostéroïdes[e] | 18,2 % (n = 335) | 11,9 % (n = 168) | 1,65 (0,95 à 2,84)[c] p = 0,0732 |
| Poussée grave[f] | 10,6 % | 18,2 % | s. o. |
| **ÉCHELLES DE L'INDICE COMPOSITE** | | | |
| Diminution du score SELENA-SLEDAI[g] | 62,3 % | 49,1 % | 1,69 (1,26 à 2,27)[c] |
| Absence de détérioration selon le BILAG[h] | 80,9 % | 74,2 % | 1,61 (1,15 à 2,27)[c] |
| Absence de détérioration selon le PGA[i] | 81,2 % | 72,8 % | 1,46 (1,04 à 2,07)[c] |

IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %; RC : Rapport de cotes; RRI : Rapport des risques instantanés; s. o. : Sans objet.

a Le paramètre principal ainsi que les paramètres secondaires clés ont été évalués selon l'ordre hiérarchique suivant : réponse selon l'indice composite *Systemic Lupus Erythematosus Responder Index*-4 (SRI-4), temps écoulé avant la première poussée grave et réduction de la dose de corticostéroïdes.

b Pourcentage de patients ayant obtenu une réponse selon le SRI-4 (Furie 2009).

c Rapport de cotes.

d Rapport des risques instantanés.

e Pourcentage de patients, parmi ceux recevant une dose supérieure à 7,5 mg/jour de corticostéroïde, qui ont, durant les semaines 40 à 52, une diminution moyenne d'au moins 25 %, par rapport à la valeur initiale, les amenant à recevoir une dose inférieure ou égale à 7,5 mg/jour.

f Exprimé en pourcentage de patients.

g Pourcentage de patients ayant une diminution d'au moins 4 points du score *Safety of Estrogen in Lupus Erythematosus National Assessment – Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index* (SELENA-SLEDAI) par rapport à la valeur initiale.

h Pourcentage de patients n'ayant pas de nouveaux scores *British Isles Lupus Assessment Group* (BILAG) A ou moins de deux nouveaux scores BILAG B sur un organe, par rapport aux valeurs initiales.

i Pourcentage de patients n'ayant pas une augmentation d'au moins 0,3 point selon l'échelle *Physician's Global Assessment* (PGA) par rapport à la valeur initiale.

Les éléments clés relevés lors de l'analyse de la validité interne de l'étude sont les suivants :

- Cette étude est d'un niveau de preuve élevé et elle est jugée de bonne qualité méthodologique, malgré certaines limites.
- Le pourcentage de sujets dans les deux groupes n'ayant pas terminé l'étude, sans égard à la raison, est jugé élevé (16,7 % dans le groupe belimumab contre 23,5 %). Cet élément fait en sorte qu'un nombre élevé de données sont manquantes dans les analyses importantes, telles que les évaluations de la réponse à 52 semaines. Bien que de nombreuses analyses de sensibilité aient été effectuées, aucune n'évalue de façon exhaustive l'effet des données manquantes sur les résultats d'efficacité.
- Les risques de biais de sélection, de performance et de détection sont jugés faibles. L'étude comporte un nombre suffisant de sujets, le double insu semble respecté, la répartition aléatoire a été réalisée adéquatement, les caractéristiques des sujets sont bien réparties entre les groupes et une stratification a été effectuée selon des éléments jugés pertinents. De plus, peu de sujets ont

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

été perdus au suivi (n = 8, 1 %) et les déviations majeures au protocole sont globalement similaires entre les groupes.
- La durée de l'étude est suffisante pour évaluer l'effet du traitement sur la réponse.
- Le plan statistique est adéquat pour évaluer le paramètre principal et les paramètres secondaires clés.
- L'usage de l'indice composite comme paramètre principal est jugé pertinent, car il s'agit du paramètre habituellement utilisé pour évaluer l'efficacité d'un traitement dans les études sur le LED. De plus, le SRI est couramment utilisé en pratique clinique au Québec.

En ce qui concerne la validité externe, les éléments suivants ont été soulevés :
- Le placebo est un comparateur adéquat, car hormis le belimumab, aucun traitement n'est indiqué en ajout aux traitements standards.
- Les caractéristiques de base des patients sont suffisamment détaillées. Ceux-ci, presque exclusivement de sexe féminin (94 %), étaient âgés de 39 ans en moyenne et avaient été diagnostiqués depuis 4,5 ans en médiane. La majorité des patients (62 %) avaient un score SELENA-SLEDAI supérieur ou égal à 10.
- À l'entrée à l'étude, environ 80 % des patients recevaient des corticostéroïdes, dont 24 % à une dose inférieure à 7,5 mg/jour (*Clinical Study Report*) et 10 % les recevaient en monothérapie. De plus, 45 % des patients recevaient des immunosuppresseurs et 24 %, une triple thérapie (antipaludéen, immunosuppresseur et corticostéroïde). Selon les experts consultés, la presque totalité des patients devrait avoir une triple thérapie optimisée avant l'usage du belimumab.
- Les patients avec un score SELENA-SLEDAI inférieur à 8 étaient exclus, ce qui limite l'extrapolation des résultats dans la population de patients ayant une atteinte moins grave.
- Selon les experts cliniques consultés, bien que les caractéristiques de base des patients soient globalement similaires à celles des patients Québécois, le contexte d'utilisation du belimumab dans l'étude ne reflète pas tout à fait le contexte d'utilisation anticipé au Québec, soit chez des patients avec un traitement optimisé comprenant de l'hydroxychloroquine, des immunosuppresseurs et des corticostéroïdes à une dose supérieure à 7,5 mg/jour (chez lesquels il a été impossible de diminuer les corticostéroïdes à une dose inférieure ou égale).

Les résultats de l'analyse à 52 semaines démontrent que l'ajout du belimumab à un traitement standard permet à un pourcentage plus élevé de patients atteints d'un LED évolutif d'obtenir une réponse selon le SRI-4, comparativement au placebo. Bien que l'ampleur de l'effet soit jugée somme toute modeste, la différence (13 %) observée entre les groupes est tout de même considérée comme cliniquement significative. Il est toutefois difficile de prédire quel aurait été le résultat en ajout à un traitement optimisé. Les résultats des analyses de sensibilité (notamment l'analyse *per protocole* et l'analyse selon la population ayant complété l'étude), sont concordants avec ceux de l'analyse primaire, ce qui confirme la robustesse du résultat obtenu. Par ailleurs, une différence jugée cliniquement significative a aussi été observée pour chacune des sous-échelles de l'indice composite. Les résultats d'analyses de sous-groupes prédéfinis montrent que des bénéfices en faveur du belimumab sont observés dans quelques-uns des sous-groupes évalués. Dans les autres sous-groupes, dont celui des patients avec un score SELENA-SLEDAI de 8 ou 9, aucun bénéfice statistiquement significatif n'a pu être démontré, probablement en raison d'une puissance statistique inadéquate. Notons que ces analyses sont exploratoires.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Les résultats obtenus quant au temps écoulé avant la première poussée grave sont cohérents avec ceux de la réponse selon le SRI-4 et appuient le paramètre d'évaluation principal. En effet, un gain de 53 jours en faveur du belimumab est observé. Il correspond à une diminution jugée cliniquement significative de 49 % du risque de survenue d'une première poussée grave. En ce qui concerne la réduction de la dose de corticostéroïdes, bien qu'une différence numérique de 6,3 % ait été observée entre les groupes, l'analyse n'est pas parvenue à démontrer une réduction moyenne d'au moins 25 % de la dose des corticostéroïdes chez les patients recevant une dose supérieure ou égale à 7,5 mg/jour par rapport au placebo. L'INESSS considère ce résultat décevant, car le but du traitement, en plus du contrôle des symptômes, est de permettre la réduction des corticostéroïdes. Toutefois, il n'y avait pas de protocole standardisé de sevrage des corticostéroïdes dans cet essai et la réduction se faisait de façon volontaire, ce qui pourrait être l'une des causes du résultat observé.

Des effets indésirables de tous grades liés au traitement sont survenus chez 31 % des patients traités par le belimumab comparativement à 26 % de ceux ayant reçu le placebo. Les principaux avec le belimumab sont les infections virales des voies respiratoires supérieures (2,9 % contre 1,4 %), les infections bactériennes des voies urinaires (2,7 % contre 1,4 %) et les naso-pharyngites (2,3 % contre 1,4 %). Des réactions systémiques et des réactions locales liées à l'injection sont respectivement survenues chez 6,8 % et 6,1 % des patients recevant le belimumab comparativement à 8,9 % et 2,7 % de ceux recevant le placebo. La fréquence d'abandons en raison des effets indésirables est similaire dans les deux groupes (7,2 % contre 8,9 %). L'INESSS est d'avis que la toxicité du belimumab pour injection sous-cutanée est faible et qu'il est sécuritaire, bien qu'une attention particulière devrait être portée aux infections. Selon les experts consultés, les effets indésirables relevés dans l'étude BLISS-SC sont somme toute similaires à ceux observés en clinique avec le traitement intraveineux.

Des données de qualité de vie issues de l'étude BLISS-SC ont été appréciées. Le questionnaire utilisé, soit le *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy* (FACIT) – fatigue, est un outil validé. Notons que le pourcentage de sujets ayant rempli le questionnaire à chacune des évaluations n'est pas connu, ce qui limite la portée des résultats. Il ressort notamment de cette analyse qu'à la semaine 52, le belimumab permet à un pourcentage plus élevé de patients d'obtenir une amélioration cliniquement significative du score FACIT-fatigue (4 points), par rapport à la valeur initiale, que le placebo (44 % contre 36 %; rapport de cote [RC] de 1,42 [IC95 % de 1,05 à 1,94]). Notons toutefois qu'à l'exception de la semaine 52, aucune différence n'a été observée entre les groupes quant à ce paramètre. L'INESSS considère ces analyses exploratoires.

La publication de Doria rapporte les résultats de la phase de prolongation, à devis ouvert, de l'essai BLISS-SC visant à évaluer l'efficacité et l'innocuité du belimumab sur une période de 24 semaines supplémentaires. Tous les patients ayant terminé l'étude de 52 semaines étaient admissibles. Au total, 662 des 677 patients (98 %) ayant terminé l'étude ont accepté d'y participer; 625 d'entre eux ont complété la phase de prolongation. Tous les sujets recevaient le belimumab à une dose hebdomadaire de 200 mg. Pour ceux ayant reçu le belimumab initialement, les valeurs de base étaient définies au jour 0 de la phase à double insu et pour ceux ayant reçu le placebo, elles étaient définies à la semaine 52. Les principaux résultats obtenus à la semaine 76 sont les suivants :

- Une réponse selon le SRI-4 a été obtenue chez 76,3 % des patients du groupe belimumab/belimumab comparativement à 16,1 % de ceux du groupe placebo/belimumab.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

- Une réduction de la dose de corticostéroïdes a été observée chez 24,4 % des patients du groupe belimumab/belimumab comparativement à 9,8 % de ceux du groupe placebo/belimumab.

Les résultats montrent que l'effet du belimumab se maintient à long terme et que des réponses peuvent survenir tardivement. En effet, 15 % de patients additionnels ont obtenu une réponse selon le SRI-4 entre les semaines 52 (61,3 %) et 76 dans le groupe ayant reçu initialement le belimumab. De plus, la proportion de patients ayant eu une réduction de la dose de corticostéroïdes s'est également améliorée dans ce groupe durant la même période (18,2 % à 52 semaines). L'INESSS est d'avis que cette phase de prolongation sert principalement à évaluer l'innocuité et les effets à long terme du belimumab. En conséquence, la comparaison avec le groupe ayant reçu le placebo dans la phase à double insu n'est pas jugée pertinente et a peu d'intérêt en raison de l'exposition différentielle au belimumab entre les groupes. De plus, le fait que les patients du groupe placebo avaient un score SELENA-SLEDAI moyen de 5,8 à l'entrée de la phase de prolongation soulève des interrogations sur la pertinence clinique d'avoir administré du belimumab à ces patients. En ce qui concerne l'innocuité, aucun nouveau signal n'est apparu, mais une attention particulière doit encore être portée aux infections. Notons également qu'il n'y a pas eu de réaction sévère d'hypersensibilité retardée.

Comparaisons entre les formulations de belimumab sous-cutanée et intraveineuse

Aucune étude de phase III ne compare directement l'efficacité du belimumab sous-cutané à celle du belimumab intraveineux, dont la valeur thérapeutique a été reconnue par l'INESSS, chez les patients atteints d'un LED avec une activité élevée de la maladie. Étant donné que l'analyse pharmacoéconomique s'appuie sur les données d'efficacité à long terme du belimumab intraveineux (Furie 2018), une méta-analyse en réseau (MAenR) a été appréciée (Ramachandran).

La comparaison indirecte repose sur un réseau ancré par l'intermédiaire d'un placebo. Les études de phase III BLISS-52 (Navarra 2011), BLISS-76 (Furie 2011) et Northern-Asia (Zhang 2018) ont été utilisées pour documenter l'efficacité de la forme intraveineuse du belimumab tandis que l'étude BLISS-SC a été utilisée pour la forme sous-cutanée. L'analyse principale a été réalisée à l'aide d'un modèle bayésien. Globalement, aucune différence entre les deux formulations n'a pu être mise en évidence en ce qui concerne la réponse selon le SRI (RC de 0,88 [IC95 % de 0,52 à 1,50]), la diminution d'au moins 4 points au score SELENA-SLEDAI (RC de 0,99 [IC95 % de 0,58 à 1,68]) et la proportion de personnes avec une poussée grave (RC de 0,69 [IC95 % de 0,37 à 1,28]), à 52 semaines. Une analyse de sensibilité réalisée à l'aide de la méthode de Bucher montre des résultats semblables à ceux de l'analyse principale pour tous les paramètres d'évaluation, ce qui confirme la robustesse des résultats.

Bien que la qualité méthodologique de cette méta-analyse en réseau soit jugée globalement satisfaisante et que les caractéristiques de base des patients dans les quatre études semblent somme toute similaires, certaines limites relevées incitent à une certaine prudence. Notons, entre autres, que l'analyse a été réalisée chez un sous-groupe de patients des études, soit ceux avec une activité élevée de la maladie, définie selon des critères basés sur 1- les taux de complément (faible) et 2- les taux de complément (faible) ou le score SELENA-SLEDAI (supérieur ou égal à 10), ce qui réduit la taille de l'échantillon et augmente l'incertitude. De plus, seulement une étude incluse dans la MAenR a évalué le belimumab sous-cutané; les résultats sont donc basés sur un nombre inférieur de patients. Enfin, aucune caractéristique de base des patients n'a été contrôlée dans la MAenR. Malgré ces limites, l'INESSS est d'avis que le belimumab sous-cutané administré à une dose hebdomadaire de 200 mg a une

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

efficacité comparable à celle de la formulation de belimumab intraveineuse administrée à une dose mensuelle de 10 mg/kg.

**Perspective du clinicien**
Au cours des travaux d'évaluation, l'INESSS n'a reçu aucune lettre de clinicien. Les éléments mentionnés dans cette perspective proviennent de l'opinion des cliniciens qu'il a consultés.

Les cliniciens font remarquer que le LED est une maladie difficile à diagnostiquer et que ses diverses manifestations cliniques représentent un fardeau pour le patient, car elles nuisent à son travail, à sa vie sociale et à sa capacité globale à effectuer ses activités de la vie quotidienne. De plus, les cliniciens font état de l'absence de traitement curatif pour cette maladie. Toutefois, ils soulignent la présence de plusieurs traitements avérés efficaces qui peuvent être utilisés pour réduire l'activité de la maladie et soulager ses symptômes. Ainsi, la plupart des patients vont prendre de l'hydroxychloroquine la vie durant. Lorsque les poussées sont plus fréquentes ou qu'elles atteignent des organes autres que cutané ou musculo-squelettique, des immunosuppresseurs et des corticostéroïdes peuvent être ajoutés. Après les poussées, l'objectif est de diminuer le plus possible les doses de corticostéroïdes jusqu'à leur sevrage ou, du moins, d'en limiter l'usage à des doses inférieures ou égales à 7,5 mg/jour. Pour ce faire, les doses d'immunosuppresseurs sont optimisées. La maladie de la plupart des patients est très bien contrôlée avec ces traitements.

Toutefois, chez environ 10 % d'entre eux, la maladie ne peut être maîtrisée malgré une triple thérapie et les corticostéroïdes ne peuvent être diminués à une dose inférieure ou égale à 7,5 mg/jour. Chez ces patients, le belimumab est une option à envisager. À cet effet, ils mentionnent que la forme intraveineuse de ce traitement est disponible au Canada depuis plus de cinq ans et que, bien qu'elle ne soit pas inscrite sur les listes des médicaments, son remboursement peut être autorisé par l'entremise de la mesure du patient d'exception. L'inscription de la forme sous-cutanée sur les listes des médicaments est donc souhaitable afin d'assurer l'équité entre tous les patients. Toutefois, selon eux, ce traitement ne devrait s'adresser qu'à une petite population, soit celle avec un traitement comprenant de l'hydroxychloroquine, des immunosuppresseurs à une dose optimale et des corticostéroïdes à une dose supérieure à 7,5 mg/jour (population chez laquelle il a été impossible de diminuer les corticostéroïdes à une dose inférieure ou égale). Ils sont d'avis que cette population se doit d'être bien circonscrite afin d'éviter un usage précoce. Les cliniciens sont également d'avis que la toxicité du belimumab est faible et que les effets indésirables qu'il provoque sont connus et peuvent être prévenus ou traités.

**Perspective du patient**
Au cours de l'évaluation du belimumab, l'INESSS n'a reçu aucune lettre de patient ou de groupe de patients.

**Délibération sur la valeur thérapeutique**

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis que la valeur thérapeutique du belimumab sous-cutané pour le traitement d'appoint du LED est démontrée.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

**Motifs de la position unanime**

- Les données proviennent d'une étude dont le niveau de preuve est élevé et de bonne qualité, malgré certaines limites.
- Lorsqu'ajouté à un traitement standard, le belimumab permet à 13 % de patients supplémentaires d'obtenir une réponse selon le SRI-4, par rapport au placebo. L'ampleur du gain, bien que cliniquement significative, est toutefois jugée modeste étant donné que l'étude n'est pas parvenue à démontrer que l'ajout du belimumab entraînait une réduction de la dose des corticostéroïdes, qui est l'un des objectifs du traitement, et que la population étudiée ne semblait pas avoir un traitement standard optimisé.
- L'effet du belimumab sur la réponse se maintient à long terme.
- Le belimumab permet de retarder la première poussée grave et d'en réduire la survenue de façon cliniquement significative.
- La toxicité du belimumab sous-cutané est jugée faible et il semble sécuritaire à long terme.
- Même si les résultats sont empreints d'incertitude, les données évaluées laissent présager que l'ajout du belimumab au traitement standard pourrait avoir un effet positif sur la qualité de vie des patients.
- Le belimumab sous-cutané représente une nouvelle option de traitement qui pourrait répondre à un besoin clinique important pour la petite proportion de patients atteints d'un LED dont la maladie ne peut être contrôlée malgré l'administration d'un antipaludéen, d'un immunosuppresseur à une dose optimisée et d'un corticostéroïde (population chez laquelle il a été impossible de le diminuer à une dose inférieure ou égale à 7,5 mg/jour), ou qui ne peuvent tolérer ces médicaments.

#### JUSTESSE DU PRIX ET RAPPORT ENTRE LE COÛT ET L'EFFICACITÉ

Le prix de vente garanti d'un stylo injecteur de 200 mg de belimumab est de 421,79 $. Le coût de chaque période de 28 jours de traitement, à raison d'une administration de 200 mg par voie sous-cutanée toutes les semaines, est de 1 687 $. Ce coût s'ajoute à celui des traitements standards du LED, soit les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les antipaludéens, les immunosuppresseurs et les corticostéroïdes. Leur coût de traitement varie entre 1 $ et 27 $ pour la même durée de traitement.

Du point de vue pharmacoéconomique, le fabricant a soumis une analyse non publiée. Elle a entre autres pour objectif d'estimer le ratio coût-utilité différentiel du belimumab comme traitement d'appoint aux traitements standards, comparativement aux traitements standards seuls, chez les adultes atteints d'un LED. Cette analyse:

- s'appuie sur un modèle de semi-Markov constitué de 22 états de santé, lesquels sont définis selon le traitement reçu, le dommage aux organes mesuré par le score total au SDI (*Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index* qui varie de 0 à 5+, où 0 représente l'absence de dommage) et la présence ou non d'une atteinte cardiovasculaire. À l'intérieur de chacun de ces états sont considérés les éléments suivants : le SLEDAI ajusté, la dose de stéroïdes, le nombre de poussées légères/modérées ou sévères ainsi que la proportion de patients utilisant un immunosuppresseur ou un antipaludéen. Finalement, le décès est également modélisé;
- porte sur un horizon temporel à vie, dans lequel les patients poursuivent leur traitement avec le belimumab jusqu'à un maximum de 10 ans, à moins d'un abandon pour cause d'absence de réponse (définie par une non-atteinte du SRI-4 à la 24$^{e}$ semaine) ou d'attrition naturelle;

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

- repose sur l'étude BLISS-SC pour les intrants cliniques de la première année. Au regard de l'extrapolation des données au-delà de cette période, de nombreux modèles de régression ont été utilisés, lesquels se basent sur les données de la phase de prolongation de BLISS-76 (Wallace 2019) ainsi que sur le *Toronto Lupus Cohort*;
- inclut une valeur d'utilité liée à la réponse au traitement selon le SRI-4, et à l'absence de réponse, obtenue au questionnaire *Short-Form Six-Dimension Health Index* (SF-6D). Un modèle de régression intégrant plusieurs covariables de la phase de prolongation de l'étude BLISS-76 et du *Toronto Lupus Cohort* est ensuite utilisé afin de déterminer la valeur d'utilité propre à chacun des états de santé, à l'exception de la première année où les valeurs sont directement tirés de l'étude BLISS-SC;
- est réalisée selon une perspective sociétale dans laquelle sont considérés les coûts des médicaments ainsi que les coûts médicaux associés à l'activité de la maladie, les dommages aux organes et les poussées de la maladie. À ces coûts s'ajoutent ceux indirects en pertes de productivité.

Le ratio coût-utilité incrémental probabiliste moyen du fabricant est estimé à [redacted] $ par année de vie gagnée pondérée par la qualité (QALY gagné). Selon les analyses de sensibilité effectuées, ce ratio pourrait varier de [redacted] à [redacted] $/QALY gagné. Par ailleurs, la probabilité qu'il soit inférieur ou égal à 50 000 $/QALY gagné et 100 000 $/QALY gagné est de [redacted] et [redacted] %, respectivement. Finalement, selon une approche déterministe, le ratio coût-utilité incrémental du fabricant est estimé à [redacted] $/QALY gagné.

Selon l'INESSS, il s'agit d'un modèle complexe en raison de l'utilisation de plusieurs modèles de régression qui intègrent chacun un certain nombre de covariables. Bien que diverses analyses aient été réalisées afin d'appuyer le choix de ces modèles et que les sources de données soient jugées fiables, il n'en demeure pas moins que le nombre de modifications est grandement limité. Parmi les éléments susceptibles d'affecter l'estimation du ratio coût-utilité incrémental, l'INESSS a apporté une modification au regard de la durée de traitement. En raison de l'absence de données cliniques au-delà de 10 ans, le fabricant présume que le traitement avec le belimumab est cessé à ce moment, et ce, même chez les patients qui présentent une réponse. Le modèle ne tient donc plus compte de ses coûts, mais les bénéfices cliniques du traitement se poursuivent tout de même sur une certaine période. Selon l'avis d'experts, les patients poursuivront leur traitement jusqu'à ce qu'ils cessent d'en tirer des bénéfices cliniques; la durée maximale de traitement a donc été modifiée pour correspondre à celle de l'horizon temporel.

Plusieurs éléments ont suscité des questionnements, lesquels concernent les valeurs d'utilité. Dans un premier temps, les valeurs d'utilité pour la première année ne varient qu'en fonction de la présence ou de l'absence d'une réponse au traitement; elles sont ainsi indépendantes des divers états de santé qui reposent notamment sur le nombre d'organes atteints. Cela est dû au fait qu'elles sont dérivées des données de l'étude BLISS-SC, étude non conçue pour mesurer ce paramètre selon les dommages aux organes. Dans un deuxième temps, pour les années subséquentes, les valeurs d'utilité modélisées tendent à augmenter avec l'âge : pour un même nombre d'organes atteints qu'un patient plus jeune, un patient plus âgé aura une valeur plus élevée. Ces résultats générés par le modèle de régression vont à l'encontre de données trouvées dans la documentation scientifique (Guertin 2018). La rigidité du modèle pharmacoéconomique ne permet pas de modifier ces valeurs, ce qui constitue une limite à l'analyse.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

**Résultats différentiels de l'analyse pharmacoéconomique comparant le belimumab, en ajout aux traitements standards, aux traitements standards seuls pour le traitement du lupus érythémateux disséminé chez les adultes**

| Perspective sociétale | ΔAVG | ΔQALY | ΔCoût ($) | RCUI ($/QALY gagné) |
|---|---|---|---|---|
| **FABRICANT** | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| **INESSS** | | | | |
| PRINCIPALES ANALYSES UNIVARIÉES EFFECTUÉES | | | | |
| 1. Durée de traitement | 0,80 | 0,72 | 117 909 | 163 134 |
| 2. Horizon temporel (25 ans) | 0,81 | 0,73 | 114 060 | 157 151 |
| SCÉNARIO DE BASE | | | | |
| 1 | 0,80 | 0,72 | 117 909 | 163 134 |
| ANALYSES DE SENSIBILITÉ PROBABILISTES | La probabilité est de :<br>0 % que le ratio soit ≤ à 50 000 $/QALY gagné et de<br>1 % qu'il soit ≤ à 100 000 $/QALY gagné | | | |

ΔAVG : Différence d'années de vie gagnées; ΔCoût : Différence de coût; ΔQALY : Différence d'années de vie gagnées pondérées par la qualité; RCUI : Ratio coût-utilité incrémental; s. o. : Sans objet.

À la suite des modifications effectuées par l'INESSS, le ratio coût-utilité incrémental du belimumab, en ajout aux traitements standards, par rapport aux traitements standards seuls est de 163 134 $/QALY gagné. Il convient toutefois de rappeler qu'une incertitude réside autour de ce résultat, en raison de la complexité du modèle. Par ailleurs, la probabilité qu'il soit inférieur ou égal à 50 000 et 100 000 $/QALY gagné est de 0 et 1 %, respectivement.

**CONSÉQUENCES SUR LA SANTÉ DE LA POPULATION ET SUR LES AUTRES COMPOSANTES DU SYSTÈME DE SANTÉ ET DE SERVICES SOCIAUX ET CONSIDÉRATIONS PARTICULIÈRES (ÉCONOMIE DE LA SANTÉ, OBJET DU RÉGIME GÉNÉRAL, CONSIDÉRATIONS ÉTHIQUES)**

### Analyse d'impact budgétaire

Une analyse d'impact budgétaire est soumise par le fabricant, visant le remboursement du belimumab pour le traitement du LED. Elle repose notamment sur des données épidémiologiques, des écrits scientifiques, ainsi que sur des postulats découlant de l'avis d'experts. Les principales hypothèses retenues sont présentées dans le tableau ci-dessous.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

**Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire**

| Paramètre | Fabricant | INESSS |
|---|---|---|
| **POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT** | | |
| Incidence annuelle du LED | 0,003 % | s. o. |
| Prévalence du LED | 0,0447 % | s. o. |
| Proportion de patients sans atteinte rénale ou neurologique grave | [redacted] % | s. o. |
| Proportion de patients recevant un traitement et ayant une maladie active, respectivement | [redacted] % et [redacted] % | s. o. |
| Nombre de personnes à traiter (sur 3 ans) | [redacted], [redacted] et [redacted] | s. o. |
| Nombre de personnes recevant le belimumab intraveineux (sur 3 ans) | [redacted], [redacted] et [redacted] | 68, 71 et 73[a] |
| **MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS** | | |
| Parts de marché (sur 3 ans) | [redacted] %, [redacted] % et [redacted] % | 100 % |
| Provenance des parts de marché | Belimumab intraveineux | En ajout aux traitements standards |
| **Coûts des traitements** | | |
| Coût annuel du belimumab pour un patient | [redacted] $ | 21 933 $ |

LED : Lupus érythémateux disséminé; s. o. : Sans objet.

a Le nombre de patients provient d'une extrapolation des statistiques de facturation de la RAMQ, obtenues chez les patients recevant le belimumab sous forme intraveineuse par le biais de la mesure du patient d'exception.

Selon le fabricant, le traitement de [redacted] patients engendrerait des économies de [redacted] $ sur le budget de la RAMQ sur trois ans.

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate. Toutefois, certains paramètres ont été modifiés. Ceux présentés ont le plus d'effet sur les résultats :

- Population admissible au traitement : L'INESSS utilise plutôt une approche basée sur les données de facturation de la RAMQ pour estimer le nombre de patients atteints d'un LED. Plus précisément, il retient comme proxy le nombre de patients recevant le belimumab par voie intraveineuse, remboursé par la mesure du patient d'exception. Cette modification a un effet à la baisse sur les coûts anticipés.
- Parts de marché : Puisqu'il n'y a actuellement aucun médicament d'inscrit sur les listes lorsque le LED n'est pas contrôlé malgré l'administration d'un traitement optimisé, il est supposé que le belimumab sera administré chez la totalité des patients admissibles. Cette modification transforme les économies estimées par le fabricant en coûts additionnels.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

**Impacts budgétaires de l'inscription de la forme sous-cutanée de Benlysta[MC] à la *Liste des médicaments* pour le traitement du lupus érythémateux disséminé (INESSS)**

| | An 1 | An 2 | An 3 | Total |
|---|---|---|---|---|
| **IMPACT BRUT** | | | | |
| RAMQ[a,b] | 1 490 966 $ | 1 557 249 $ | 1 601 115 $ | 4 649 330 $ |
| Nombre de personnes | 68 | 71 | 73 | 73[c] |
| **IMPACT NET**[d] | | | | |
| RAMQ[b] | 1 533 384 $ | 1 601 553 $ | 1 646 667 $ | 4 781 604 $ |
| RAMQ[e] | -34 477 $ | -34 477 $ | -33 850 $ | -102 804 $ |
| Analyses de sensibilité[b] | Pour 3 ans, coûts les plus faibles[f] | | | 4 736 490 $ |
| | Pour 3 ans, coûts les plus élevés[g] | | | 5 549 042 $ |

a Les estimations excluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
b Les estimations ne prennent pas en compte les coûts engagés chez certains patients qui reçoivent le belimumab intraveineux par la mesure du patient d'exception.
c Le nombre total de personnes traitées est basé sur l'hypothèse selon laquelle les patients poursuivent leur traitement d'une année à l'autre.
d Les estimations incluent le coût moyen des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
e Les estimations déduisent de l'impact budgétaire les coûts engagés pour les patients actuellement traités par la mesure du patient d'exception.
f Les estimations tiennent compte d'une projection plus conservatrice du nombre de patients à traiter sur 3 ans (68, 70 et 72).
g Les estimations tiennent compte d'une projection moins conservatrice du nombre de patients à traiter sur 3 ans (76, 82 et 88).

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts d'environ 4,8 M$ pourraient s'ajouter au budget de la RAMQ au cours des trois premières années suivant l'inscription du belimumab. Ces estimations se basent sur l'hypothèse selon laquelle 73 patients seraient traités au cours de ces années. Si l'analyse tient compte des patients recevant actuellement le belimumab intraveineux et sous-cutané, ce dernier remboursé par la mesure du patient d'exception de la RAMQ, des économies de 102 805 $ seraient plutôt générées sur le budget de la RAMQ. Il est à noter qu'un poids moyen de 70 kg a été utilisé pour calculer le coût de traitement avec le belimumab intraveineux afin d'estimer ces économies.

**Délibération sur l'ensemble des aspects prévus par la loi**

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis d'inscrire la forme sous-cutanée du belimumab sur les listes des médicaments pour le traitement du LED évolutif, si certaines conditions sont remplies.

La recommandation des membres figure au début de cet avis et elle constitue la position de l'INESSS.

**Motifs de la position unanime**

- L'ajout du belimumab au traitement standard permet à plus de patients d'obtenir une réponse selon le SRI-4 à 52 semaines par rapport au placebo et cette réponse perdure dans le temps.
- Le belimumab permet de retarder la première poussée grave et d'en réduire la survenue de façon cliniquement significative.
- Le belimumab sous-cutané est bien toléré et il semble sécuritaire à long terme.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

- Le belimumab semble avoir un effet positif sur la qualité de vie des patients.
- Le belimumab sous-cutané représente une nouvelle option de traitement qui pourrait répondre à un besoin clinique important pour les patients dont la maladie ne peut être contrôlée malgré l'administration d'un antipaludéen, d'un immunosuppresseur à une dose optimisée et d'un corticostéroïde (population chez laquelle il a été impossible de le diminuer à une dose inférieure ou égale à 7,5 mg/jour).
- Le belimumab, en ajout aux traitements standards, est une stratégie inefficiente par rapport aux traitements standards seuls.
- L'impact budgétaire net de l'inscription du belimumab est d'environ 4,8 M$ sur trois ans.

À la lumière de l'ensemble de ces éléments et dans une perspective de justice distributive, le remboursement du belimumab sous-cutané pour le traitement du LED constituerait une décision responsable, juste et équitable, si son utilisation est encadrée afin d'en assurer un usage optimal et si le fabricant participe à l'atténuation du fardeau économique.

**INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION**

- Chaque réduction de 1 % du prix du belimumab diminue le ratio coût-utilité incrémental de 1 898 $/QALY gagné et réduit l'impact budgétaire net sur trois ans de 46 180 $.
- Les formes sous-cutanée et intraveineuse de belimumab semblent avoir une efficacité somme toute comparable. Au regard du coût de traitement de la formulation intraveineuse, sur la base du prix intégré par le fabricant dans les présentes analyses économiques (289 $ pour la fiole de 120 mg et 964 $ pour celle de 400 mg) ainsi que d'une administration à raison d'une dose de 10 mg/kg toutes les deux semaines pour les trois premières doses et toutes les quatre semaines par la suite, il appert qu'il est inférieur à celui de la formulation sous-cutanée pour toute personne ayant un poids inférieur ou égal à 60 kg.

**PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES**


- **Bakshi J, Segura BT, Wincup C, et coll.** Unmet needs in the pathogenesis and treatment of systemic lupus erythematosus. Clin Rev Allergy Immunol 2018;55(3):352-67.
- **Bernatsky S, Joseph L, Pineau CA, et coll.** A population-based assessment of systemic lupus erythematosus incidence and prevalence--results and implications of using administrative data for epidemiological studies. Rheumatology (Oxford) 2007;46(12):1814-8.
- **Carter EE, Barr SG, Clarke AE.** The global burden of SLE: prevalence, health disparities and socioeconomic impact. Nat Rev Rheumatol 2016;12(10):605-20.
- **Doria A, Bass D, Schwarting A, et coll.** A 6-month open-label extension study of the safety and efficacy of subcutaneous belimumab in patients with systemic lupus erythematosus. Lupus 2018;27(9):1489-98.
- **Elalouf O, Keeling SO, Touma Z.** Subcutaneous belimumab in the treatment of systemic lupus erythematosus. Immunotherapy 2018;10(13):1163-73.
- **Fanouriakis A, Kostopoulou M, Alunno A, et coll**. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Ann Rheum Dis 2019;78(6):736-45.
- **Fava A**, **Petri M**. Systemic lupus erythematosus: diagnosis and clinical management. J Autoimmun 2019;96:1-13.
- **Furie R, Petri M, Zamani O, et coll.** A phase III, randomized, placebo-controlled study of belimumab, a monoclonal antibody that inhibits B lymphocyte stimulator, in patients with systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 2011;63(12):3918-30.
- **Furie RA, Petri MA, Wallace DJ, et coll.** Novel evidence-based systemic lupus erythematosus responder index. Arthritis Rheum 2009;61:1143-51.



Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

- **Furie RA, Wallace DJ, Aranow C, et coll**. Long-term safety and efficacy of belimumab in patients with systemic lupus erythematosus: a continuation of a seventy-six-week phase III parent study in the United States. Arthritis Rheumatol 2018;70(6):868-77.
- **Guertin JR, Feeny D, Tarride JE**. Age- and sex-specific Canadian utility norms, based on the 2013-2014 Canadian Community Health Survey. CMAJ 2018;190(6):E155-E161.
- **Navarra SV, Guzmán RM, Gallacher AE, et coll.** Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet 2011;377(9767):721-31.
- **Ramachandran S, Parks D, Kurtinecz M, et coll.** An indirect comparison of intravenous and subcutaneous belimumab efficacy in patients with SLE and high disease activity. J Comp Eff Res 2018;7(6):581-93.
- **Stohl W, Schwarting A, Okada M, et coll.** Efficacy and safety of subcutaneous belimumab in systemic lupus erythematosus: a fifty-two-week randomized, double-blind, placebo-controlled study. Arthritis Rheumatol 2017;69(5):1016-27.
- **Wallace DJ, Ginzler EM, Merrill JT, et coll**. Safety and efficacy of belimumab plus standard therapy for up to thirteen years in patients with systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheumatol 2019;71(7):1125–34.
- **Zhang F, Bae SC, Bass D, et coll.** A pivotal phase III, randomised, placebo-controlled study of belimumab in patients with systemic lupus erythematosus located in China, Japan and South Korea. Ann Rheum Dis 2018;77(3):355-63.

*Note : D'autres références, publiées ou non publiées, ont été consultées.*

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).