



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

15 DECEMBRE 2021

bélimumab

BENLYSTA 120 mg et 400 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion
BENLYSTA 200 mg, solution injectable en stylo prérempli

Nouvelle indication

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement uniquement en association au traitement standard comprenant une corticothérapie et un immunosuppresseur pour le traitement des patients adultes atteints de glomérulonéphrites lupiques actives de classe histologique III ou IV associées ou non à une classe V.

Avis défavorable au remboursement dans le traitement des glomérulonéphrites lupiques de classe V pure.

► Quel progrès ?

Un progrès thérapeutique dans la prise en charge chez l'adulte de la glomérulonéphrite lupique active de classe histologique III ou IV associées ou non à une classe V.

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

Le traitement de la glomérulonéphrite lupique (GNL) est dépendant du type histologique, défini à la biopsie rénale. La stratégie thérapeutique recommandée par le PNDS (2020) est la suivante :

- Dans la majorité des cas, les GNL de classes I, II, IIIC ou IVC (sans activité A) sans classe V ajoutée et les GNL de classe VI ne nécessitent pas de traitement spécifique supplémentaire.
- Les GNL de classe III(A) ou IV(A) +/-C +/-classe V sont les formes les plus sévères. L'objectif du traitement est d'obtenir en 3 à 6 mois la rémission de la glomérulonéphrite par un traitement d'induction

ajouté au traitement de fond du lupus systémique (antimalarique de synthèse). Le traitement d'entretien a pour objectif de prévenir les rechutes rénales.

Le traitement d'induction associe une corticothérapie et un immunosuppresseur :

En 1^{ère} ligne, deux molécules sont recommandées en plus de la corticothérapie (bolus de méthylprednisolone en IV de 500 à 1000 mg 3 jours, puis prednisone par voie orale à 0,5 à 1 mg/kg/jour, avec comme cible une décroissance à 6 mois à un palier de 5 à 10 mg/j) :

- le mycophénolate mofétil (MMF 2 à 3 g/j, voie orale) pendant 6 mois (l'acide mycophénolique sodique (MPA) peut être utilisé) ou
- le cyclophosphamide (CYC) intraveineuse (IV) à faible dose (500 mg toutes les 2 semaines x 6 doses, schéma EURO-LUPUS). Le CYC IV à haute dose (0,5–0,8 g/m² toutes les 4 semaines pendant 6 mois, schéma NIH court) peut être envisagée chez les patients ayant des atteintes rénales plus sévères.

En 2^{ème} ligne, si la rémission n'est pas obtenue à 6 mois avec un des 2 immunosuppresseurs (CYC ou MMF), il est recommandé d'essayer l'autre immunosuppresseur.

En 3^{ème} ligne, chez les patients réfractaires, le rituximab peut être recommandé, en association aux corticoïdes et/ou aux immunosuppresseurs, après avis d'un centre de référence/de compétence ou d'un centre expert.

Le tacrolimus ou la ciclosporine peuvent être proposés dans des cas difficiles, en association avec des corticoïdes +/- MMF.

Le traitement d'entretien

Le traitement d'entretien recommandé repose sur le MMF/MPA ou l'azathioprine (AZA), maintenu 2 à 3 ans minimum, en association avec de la prednisone à faible dose si nécessaire. Il faut probablement poursuivre bien au-delà de 3 ans chez les patients à risque élevé de rechutes.

Enfin, pour les GNL de classe V +/- associée à une classe IIIC ou IVC, peu d'études ont été réalisées, au vu de la rareté de ces formes. Les préconisations du PNDS reposent sur des avis d'experts.

Seules les formes cliniques à risque de développer des complications nécessitent un traitement spécifique (syndrome néphrotique ou protéinurie ≥ 2 g/g et/ou progression d'une IRC), associant des corticoïdes et des immunosuppresseurs (CYC ou ciclosporine A ou AZA ou MMF).

Place de BENLYSTA (bélimumab) dans la stratégie thérapeutique :

Compte tenu de :

- la démonstration de l'efficacité du bélimumab chez des adultes atteints de glomérulonéphrite lupique active recevant un traitement standard comprenant un corticoïde à forte dose plus un immunosuppresseur (cyclophosphamide, mycophénolate mofétil, azathioprine) auquel le bélimumab a été associé, soit en 1^{ère} ou 2^{ème} ligne de traitement, mais de l'absence de données chez les patients en échec des immunosuppresseurs standards ;
- l'absence de données spécifiques sur les glomérulonéphrites lupiques de classe histologique V pure qui représentaient une faible proportion de patients dans l'étude clinique, et pour lesquelles une prise en charge thérapeutique est recommandée uniquement en cas de formes cliniques à risque de développer des complications ;

La Commission considère que, BENLYSTA (bélimumab) par voie IV et SC a une place dans la stratégie thérapeutique, en association à un traitement standard comprenant une corticothérapie et un immunosuppresseur (cyclophosphamide, mycophénolate mofétil, azathioprine), soit en 1^{ère} ou 2^{ème} ligne de traitement, uniquement chez les adultes atteints de glomérulonéphrite lupique active de classe histologique III ou IV associée ou non à une classe V.

Elle considère que BENLYSTA (bélimumab) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique chez les patients atteints de glomérulonéphrite lupique de classe V pure, faute de données spécifiques robustes dans cette sous-population qui se distingue par son histologie et sa prise en charge.

► Recommandations particulières

Compte tenu du risque de réactions d'hypersensibilité avec le bélimumab administré par voie SC ou IV et des réactions liées à la perfusion pouvant être sévères ou mettre en jeu le pronostic vital, il est recommandé que la 1^{ère} injection de BENLYSTA (bélimumab) SC se fasse sous surveillance médicale et que BENLYSTA (bélimumab) IV soit administré par un professionnel de santé qualifié et formé à l'administration d'un traitement par perfusion dans un environnement disposant des moyens nécessaires pour prendre en charge immédiatement ce type de réactions.

Motif de l'examen	Extension d'indication
Indication concernée	BENLYSTA est indiqué en association avec des immunosuppresseurs pour le traitement des patients adultes atteints de glomérulonéphrite lupique active. ¹
SMR	<p>Modéré, en association au traitement standard comprenant une corticothérapie et un immunosuppresseur, pour le traitement des adultes atteints de glomérulonéphrites lupiques actives de <u>classe histologique III ou IV associées ou non à une classe V</u>.</p> <p>Insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans les glomérulonéphrites lupiques de <u>classe V pure, faute de données robustes</u>.</p>
ASMR	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de la démonstration dans une étude de phase III randomisée, en double-aveugle, chez l'adulte atteint de glomérulonéphrite lupique active recevant un traitement standard comprenant un corticoïde à forte dose plus un immunosuppresseur, de la supériorité de BENLYSTA (bélimumab) par voie intraveineuse (IV) par rapport au placebo, sur le critère de jugement principal [réponse rénale (PERR) à la semaine 104 : 43,0 % dans le groupe bélimumab <i>versus</i> 32,3 % dans le groupe placebo, p = 0,0311] ainsi que sur l'ensemble des critères de jugement secondaires hiérarchisés, tous des critères composites évaluant la fonction rénale ; - des données de tolérance qui n'ont pas mis en évidence la survenue d'effets indésirables spécifiques chez les patients atteints de glomérulonéphrite lupique active par rapport à ceux sans atteinte rénale, et du profil de tolérance du bélimumab en association aux traitements standards qui est marqué principalement par un risque infectieux (pourcentage similaire dans le groupe placebo associé aux traitements standards, principalement des infections des voies aériennes supérieures) ; <p>mais tenant compte :</p> <ul style="list-style-type: none"> - d'une quantité d'effet modeste par rapport au placebo sur le critère de jugement principal et l'ensemble des critères de jugement secondaires hiérarchisés ; - de l'absence de données sur la qualité de vie, or il s'agit d'une maladie qui a un fort impact sur la qualité de vie, notamment en raison de l'atteinte rénale sévère qui peut nécessiter une dialyse ou une transplantation rénale ; - de l'absence d'étude clinique réalisée avec la voie sous-cutanée (SC), seule une étude pharmacocinétique étant disponible ; - des risques de réactions systémiques d'hypersensibilité (voie IV et SC) et de réactions liées à la perfusion, sévères ou pouvant mettre en jeu le pronostic vital ainsi que des risques de troubles psychiatriques ; <p>la Commission de la Transparence considère que BENLYSTA (bélimumab), poudre pour solution à diluer pour perfusion et solution injectable en stylo prérempli, apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV), en association au traitement standard comprenant un corticoïde et un immunosuppresseur, dans la prise en charge des adultes atteints de <u>glomérulonéphrite lupique active de classe histologique III ou IV associées ou non à une classe V</u>.</p>
ISP	BENLYSTA (bélimumab) n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>Compte tenu de :</p> <ul style="list-style-type: none"> - la démonstration de l'efficacité du bélimumab chez des adultes atteints de glomérulonéphrite lupique active recevant un traitement standard comprenant un corticoïde à forte dose plus un immunosuppresseur (cyclophosphamide, mycophénolate mofétil, azathioprine) auquel le bélimumab a été associé, soit

¹ Bien que le laboratoire ne sollicite le remboursement que dans un périmètre restreint de l'AMM, à savoir en association avec un traitement standard comprenant une corticothérapie et un immunosuppresseur pour le traitement des patients adultes atteints de glomérulonéphrite lupique active, la Commission rend un avis dans l'entière mesure de l'AMM.

	<p>en 1^{ère} ou 2^{ème} ligne de traitement, mais de l'absence de données chez les patients en échec des immunosuppresseurs standards ;</p> <ul style="list-style-type: none"> - l'absence de données spécifiques sur les glomérulonéphrites lupiques de classe histologique V pure qui représentaient une faible proportion de patients dans l'étude clinique, et pour lesquelles une prise en charge thérapeutique est recommandée uniquement en cas de formes cliniques à risque de développer des complications ; <p>la Commission considère que, BENLYSTA (bélimumab) par voie IV et SC a une place dans la stratégie thérapeutique, en association à un traitement standard comprenant une corticothérapie et un immunosuppresseur (cyclophosphamide, mycophénolate mofétil, azathioprine), soit en 1^{ère} ou 2^{ème} ligne de traitement, uniquement chez les adultes atteints de glomérulonéphrite lupique active de classe histologique III ou IV associée ou non à une classe V.</p> <p>Elle considère que BENLYSTA (bélimumab) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique chez les patients atteints de glomérulonéphrite lupique de classe V pure, faute de données spécifiques robustes dans cette sous-population qui se distingue des formes de classe III et IV par son histologie et sa prise en charge.</p>
Population cible	La population cible serait au maximum de 4 533 patients .
Recommandations	<p>► Conditionnements</p> <p>Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.</p> <p>► Recommandations particulières</p> <p>Compte tenu du risque de réactions d'hypersensibilité avec le bélimumab administré par voie SC ou IV et des réactions liées à la perfusion pouvant être sévères ou mettre en jeu le pronostic vital, il est recommandé que la 1^{ère} injection de BENLYSTA (bélimumab) SC se fasse sous surveillance médicale et que BENLYSTA (bélimumab) IV soit administré par un professionnel de santé qualifié et formé à l'administration d'un traitement par perfusion dans un environnement disposant des moyens nécessaires pour prendre en charge immédiatement ce type de réactions.</p>

01 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription de BENLYSTA (bélimumab) dans l'extension indication « **Benlysta est indiqué en association avec des immunosuppresseurs pour le traitement des patients adultes atteints de glomérulonéphrite lupique active** » :

- sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités et divers services publics pour **BENLYSTA (bélimumab) 120 mg et 400 mg, en poudre pour solution à diluer pour perfusion,**
- sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités et divers services publics pour **BENLYSTA (bélimumab) 200 mg, en solution injectable en stylo prérempli,** et sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux.

L'AMM (procédure centralisée) a été obtenue dans cette indication le 30 avril 2021.

BENLYSTA (bélimumab) est un anticorps monoclonal humanisé spécifique de la protéine BLyS (protéine soluble activant les lymphocytes B). Il bloque la liaison de cette protéine soluble à ses récepteurs sur les lymphocytes B, inhibant ainsi leur survie et leur différenciation.

Ce médicament dispose déjà d'une AMM, en association au traitement habituel, dans le traitement du lupus systémique (LS) actif avec présence d'auto-anticorps et activité de la maladie élevée (définie par exemple par la présence d'anticorps anti-ADN natif et un complément bas) malgré un traitement standard chez les patients âgés de 5 ans et plus pour la voie intraveineuse et chez les patients adultes uniquement pour la voie sous-cutanée.

Chez l'adulte, dans ses avis d'inscription du 29 février 2012 et de réévaluation du 25 juin 2014, la Commission avait conclu à un service médical rendu (SMR) important et une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la prise en charge du LS actif avec présence d'auto-anticorps et activité de la maladie élevée, uniquement après échec ou intolérance d'un traitement bien suivi par antipaludéens de synthèse, AINS, corticoïdes et éventuellement immunosuppresseurs en fonction des atteintes viscérales spécifiques.

Dans son avis du 4 avril 2018 portant sur le BENLYSTA (bélimumab) 200 mg, en solution injectable en stylo prérempli, la Commission avait conclu à un SMR important, et une ASMR V par rapport au BENLYSTA (bélimumab) 120 mg et 400 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion, en s'appuyant sur une démonstration de l'efficacité versus placebo sans démonstration de la non-infériorité ou de la bioéquivalence par rapport à la voie IV.

Dans son avis d'extension d'indication à l'enfant âgé de 5 ans et plus du 10 juin 2020, la Commission avait considéré que le SMR était modéré avec une ASMR de niveau V dans l'indication de l'AMM. Par ailleurs, dans ses différents avis, la Commission avait souligné l'absence de données cliniques dans les formes actives et sévères de LS avec atteintes rénales et neurologiques.

02 INDICATIONS

BENLYSTA 120 mg et 400 mg (bélimumab) par voie intraveineuse (IV) :

« BENLYSTA, en association au traitement habituel, est indiqué chez les patients âgés de 5 ans et plus atteints de lupus systémique (LS) actif avec présence d'auto-anticorps et activité de la maladie élevée (définie par exemple par la présence d'anticorps anti-ADN natif et un complément bas) malgré un traitement standard.

BENLYSTA est indiqué en association avec des immunosuppresseurs pour le traitement des patients adultes atteints de glomérulonéphrite lupique active. »

BENLYSTA 200 mg (bélimumab) par voie sous-cutanée (SC) :

« BENLYSTA, en association au traitement habituel, est indiqué chez les patients adultes atteints de lupus systémique (LS) actif avec présence d'auto-anticorps et activité de la maladie élevée (définie par exemple par la présence d'anticorps anti-ADN natif et un complément bas) malgré un traitement standard.

BENLYSTA est indiqué en association avec des immunosuppresseurs pour le traitement des patients adultes atteints de glomérulonéphrite lupique active. »

03 POSOLOGIE

BENLYSTA 120 mg et 400 mg (bélimumab) par voie IV :

« Le traitement par Benlysta doit être instauré et surveillé par un médecin expérimenté dans le diagnostic et le traitement du lupus systémique. Les perfusions de Benlysta doivent être administrées par un professionnel de santé qualifié et formé à l'administration d'un traitement par perfusion.

L'administration de Benlysta peut provoquer des réactions d'hypersensibilité et des réactions liées à la perfusion, sévères ou mettant en jeu le pronostic vital. La survenue de symptômes d'hypersensibilité aiguë a été notifiée chez des patients plusieurs heures après l'administration de la perfusion. Une réapparition de réactions cliniquement significatives après un traitement initial approprié des symptômes a également été observée (voir rubriques 4.4 et 4.8 *du RCP*). Par conséquent, Benlysta doit être administré dans un environnement disposant des moyens

nécessaires pour prendre en charge immédiatement ce type de réactions. Les patients doivent rester sous surveillance médicale pendant une période prolongée (plusieurs heures), après les 2 premières perfusions au minimum compte tenu de la possibilité d'une réaction retardée.

Les patients traités par Benlysta doivent être informés du risque potentiel d'hypersensibilité sévère ou mettant en jeu le pronostic vital et de la possibilité d'une apparition retardée ou d'une récurrence des symptômes. La notice devra être fournie au patient à chaque administration de Benlysta (voir rubrique 4.4 *du RCP*).

Une prémédication avec un antihistaminique, avec ou sans antipyrétique, peut être administrée avant la perfusion de Benlysta.

Chez les patients atteints de LS ou de glomérulonéphrite lupique active, la posologie recommandée de Benlysta est de 10 mg/kg aux jours 0, 14 et 28 du traitement, puis toutes les 4 semaines. L'état du patient doit être régulièrement évalué.

Chez les patients atteints de LS, l'arrêt du traitement par Benlysta doit être envisagé en l'absence d'amélioration du contrôle de la maladie après 6 mois de traitement.

Chez les patients atteints de glomérulonéphrite lupique active, Benlysta doit être utilisé en association avec des corticoïdes et du mycophénolate ou du cyclophosphamide pour l'induction, ou du mycophénolate ou de l'azathioprine pour l'entretien.

Population pédiatrique

Lupus systémique (LS)

La posologie recommandée de Benlysta pour les enfants âgés de 5 ans et plus, est de 10 mg/kg aux jours 0, 14 et 28 du traitement, puis toutes les 4 semaines.

La tolérance et l'efficacité de Benlysta chez les enfants de moins de 5 ans n'ont pas été évaluées. Aucune donnée n'est disponible.

Glomérulonéphrite lupique

La tolérance et l'efficacité de Benlysta chez les enfants et adolescents de moins de 18 ans atteints de glomérulonéphrite lupique active sévère n'ont pas été évaluées. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

[...]

Benlysta doit être administré par perfusion pendant 1 heure.

Benlysta ne doit pas être administré par injection intraveineuse en bolus.

Le débit de la perfusion peut être ralenti ou la perfusion interrompue si le patient développe une réaction à la perfusion.

La perfusion doit être immédiatement interrompue si le patient présente un effet indésirable susceptible d'engager le pronostic vital (voir rubriques 4.4 et 4.8 *du RCP*). »

BENLYSTA 200 mg (bélimumab) par voie SC :

« Le traitement par Benlysta doit être instauré et surveillé par un médecin expérimenté dans le diagnostic et le traitement du lupus systémique. Il est recommandé de réaliser la première injection de Benlysta par voie sous-cutanée sous la surveillance d'un professionnel de santé suffisamment qualifié pour prendre en charge les réactions d'hypersensibilité, si nécessaire. Le professionnel de santé doit former le patient à la technique de l'injection par voie sous-cutanée et lui donner des informations sur les signes et symptômes des réactions d'hypersensibilité (voir rubrique 4.4 *du RCP*). Le professionnel de santé définit si le patient peut s'auto-injecter ou si un soignant doit lui administrer Benlysta.

Lupus systémique (LS)

La dose recommandée est de 200 mg une fois par semaine, administrée par voie sous-cutanée. Le dosage n'est pas basé sur le poids du patient (voir rubrique 5.2). L'état du patient doit être évalué

régulièrement. L'arrêt du traitement par Benlysta doit être envisagé en l'absence d'amélioration du contrôle de la maladie après 6 mois de traitement.

Glomérulonéphrite lupique

Chez les patients qui commencent un traitement par Benlysta pour une glomérulonéphrite lupique active, le schéma posologique recommandé est une dose de 400 mg (deux injections de 200 mg) une fois par semaine pour 4 doses, puis 200 mg une fois par semaine par la suite. Chez les patients qui poursuivent un traitement avec Benlysta pour une glomérulonéphrite lupique active, la posologie recommandée est de 200 mg une fois par semaine. Benlysta doit être utilisé en association avec des corticoïdes et du mycophénolate ou du cyclophosphamide pour l'induction, ou du mycophénolate ou de l'azathioprine pour l'entretien. L'état du patient doit être régulièrement évalué.

Doses oubliées

Si une dose est oubliée, elle doit être administrée dès que possible. Les patients peuvent ensuite reprendre leur traitement au jour habituel d'administration ou peuvent démarrer un nouveau calendrier hebdomadaire d'administration du traitement à partir du jour où la dose oubliée a été administrée.

Modification du jour hebdomadaire d'administration

Si les patients souhaitent changer de jour d'administration du traitement dans la semaine, une nouvelle dose peut être administrée le nouveau jour choisi. Ensuite, le patient devra continuer son traitement selon le nouveau calendrier hebdomadaire d'administration bien que l'intervalle entre les doses puisse être temporairement inférieur à une semaine.

Passage de la voie intraveineuse à la voie sous-cutanée

Lupus systémique (LS)

Si un patient atteint de LS passe d'un traitement par Benlysta administré par voie intraveineuse à un traitement par Benlysta administré par voie sous-cutanée, la première injection par voie sous-cutanée doit être réalisée 1 à 4 semaines après la dernière dose par voie intraveineuse (voir rubrique 5.2).

Glomérulonéphrite lupique

Si un patient atteint de glomérulonéphrite lupique passe d'un traitement par Benlysta administré par voie intraveineuse à un traitement par Benlysta administré par voie sous-cutanée, la première dose de 200 mg injectée par voie sous-cutanée doit être réalisée 1 à 2 semaines après la dernière dose administrée par voie intraveineuse. Cette transition doit avoir lieu à tout moment après que le patient ait reçu les deux premières administrations par voie intraveineuse.

Population pédiatrique

La tolérance et l'efficacité de Benlysta administré par voie sous-cutanée chez les enfants et les adolescents (< 18 ans) n'ont pas été évaluées. Aucune donnée n'est disponible.

[...] »

04 BESOIN MEDICAL

Le lupus systémique (LS), est une maladie inflammatoire systémique protéiforme et spontanément grave, caractérisée par la production d'anticorps antinucléaires dirigés en particulier contre l'ADN natif².

Le LS peut toucher tous les tissus (atteintes cutanées, articulaires et viscérales) et organes (reins, système nerveux, système cardio-vasculaire). Environ 40 % des patients avec un LS auront des atteintes rénales, survenant le plus souvent dès les premières années de la maladie². En France, selon l'étude ancillaire LUCIE³, parmi les patients atteints de LS actif, 28 % avaient une atteinte rénale.

Plusieurs facteurs prédictifs de la survenue d'une GNL ont été identifiés : le jeune âge (enfants), l'origine ethnique (non-caucasiens), le sexe masculin et un niveau socio-économique bas. Globalement, les GNL touchent une population jeune et plus particulièrement les femmes jeunes en âge de procréer (82 % de femmes, âge moyen 28 ans +/-11 ans dans une étude française)⁴

Les manifestations cliniques initiales de l'atteinte rénale sont généralement assez pauvres ; les signes cliniques tels qu'asthénie, œdèmes des membres inférieurs et hypertension artérielle sont rarement observés. La protéinurie est la présentation initiale la plus fréquente de la glomérulonéphrite lupique (GNL) et est utilisée comme biomarqueur pour évaluer l'atteinte rénale, la réponse au traitement et la progression de la maladie, ainsi que pour évaluer l'activité de la maladie lupique et les dommages aux organes.

C'est la surveillance systématique des urines, par la recherche d'une protéinurie (protéine/créatinine sur échantillon d'urine $\geq 0,5$ g/g ou protéinurie des 24 h $> 0,5$ g/jour), qui permet de la révéler. Dès lors que la protéinurie est supérieure à 0,5 g/g, une biopsie rénale doit être réalisée². Elle permet de déterminer le pourcentage de lésions actives et séquellaires, de différencier les types histologiques de GNL, et la nécessité de la mise en place d'un traitement immunosuppresseur et le pronostic.

La GNL est l'atteinte sévère la plus fréquente dans le LS avec un fort impact en termes de morbi-mortalité :

- La GNL est fréquemment associée à de nouvelles poussées rénales/rechutes provoquant de nouvelles lésions rénales et nécessitant la réintroduction de traitements immunosuppresseurs plus agressifs, avec pour chaque nouvelle poussée, une diminution de la durée de vie des reins pouvant aller jusqu'à plusieurs décennies⁵. Par conséquent, le nombre de poussées rénales est un facteur pronostique de la survie rénale à long terme^{6,7,8} ;
- Environ 10 à 20 % des patients progresseront vers une insuffisance rénale chronique terminale (IRCT), dans les 10 ans suivant le diagnostic de GNL, nécessitant une transplantation rénale ou un traitement par dialyse^{9,10,11}. Ce risque de progression vers l'IRCT est plus élevé pour les patients avec une GNL de classe IV (33 % dans les 10 ans et 44 % dans les 15 ans)¹⁵ ;

² PNDS 2020 Lupus systémique. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-03/dir1/pnds_-_lupus_systemique.pdf

³ Rapport "Systemic LUpus Erythematosus Cost of Care In Europe Study (LUCIE)" – Données France

⁴ Huong D. et al. *Medicine* 1999, 78:148-66. Renal involvement in systemic lupus erythematosus. A study of 180 patients from a single center.

⁵ Anders HJ. et al. *Nature Rev* 2020,6(7). Lupus nephritis.

⁶ Tamirou F. et al. *Ann Rheum Dis.* 2016, 75:526-31. Long-term follow-up of the MAINTAIN Nephritis Trial, comparing azathioprine and mycophenolate mofetil as maintenance therapy of lupus nephritis

⁷ Mok CC. et al. *Ann Rheum Dis.* 2020;79:1070-76. Long-term outcome of a randomised controlled trial comparing tacrolimus with mycophenolate mofetil as induction therapy for active lupus nephritis.

⁸ Illei GG et al. *Arthritis Rheum* 2002;46:995-1002. Renal Flares Are Common in Patients With Severe Proliferative Lupus Nephritis Treated With Pulse Immunosuppressive Therapy.

⁹ Rijnink EC. et al. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017,12:734-743. Clinical and Histopathologic Characteristics Associated with Renal Outcomes in Lupus Nephritis

¹⁰ Houssiau FA. et al. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:2083-2089. Azathioprine versus mycophenolate mofetil for long-term immunosuppression in lupus nephritis: results from the MAINTAIN Nephritis Trial.

¹¹ Tektonidou M. et al. *Arthritis Rheum.* 2016;68:1432–1441. Risk of End-Stage Renal Disease in Patients with Lupus Nephritis, 1971–2015.

- Le risque de décès est multiplié par 3 chez les patients avec une GNL par rapport aux patients LS sans GNL et par 4 à 6 par rapport à la population générale, lié principalement aux infections, événements cardiovasculaires, cancers, LS actif et complications rénales^{12,13,14}. De plus, cette augmentation du risque est plus élevée chez les patients jeunes (16-39 ans) : risque multiplié par 13 chez les patients avec une GNL *versus* population témoin de même tranche d'âge sans LS¹⁶ ;
- Enfin, l'utilisation des corticoïdes au long cours pour contrôler la GNL et le LS sont à l'origine de nombreux effets indésirables à court et plus long terme, avec un effet dose dépendant¹⁵. Ces atteintes liées aux corticoïdes les plus fréquemment observées sont l'ostéoporose, les atteintes cardiovasculaires, la cataracte et l'ostéonécrose¹⁶. Aussi il est important de réduire les doses de corticoïdes utilisées, idéalement à moins de 5 mg/jour^{1,17}.

En 2017, la HAS a publié un Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) pour la prise en charge du LS, mis à jour en 2020⁴.

La prise en charge comporte un traitement de fond du LS (hydroxychloroquine, voire la chloroquine, et/ou les corticoïdes) associé à des traitements spécifiques en fonction des atteintes d'organe.

Concernant la prise en charge spécifique de la GNL, seules les GNL dites actives nécessitent la mise en place d'un traitement spécifique en plus du traitement de fond du LS. Il s'agit des GNL de classes III ou IV avec des lésions actives observées à la biopsie et les classes V à risque de développer des complications (classification de l'ISN/RPS 2003¹⁸, voir Tableau 1). Ces formes représentent 82 % des GNL¹⁹.

Tableau 1 : Classification des glomérulonéphrites lupiques selon les critères de l'ISN/RPS 2003 (PNDS 2020¹)

Classe I	GNL avec atteinte mésangiale minimale Glomérule normal en microscopie optique, avec dépôts mésangiaux en IF.
Classe II	GNL mésangiale proliférative Hypercellularité mésangiale pure en MO avec dépôts mésangiaux en IF
Classe III	GNL focale (= touchant moins de 50 % des glomérules).
Classe IV	GNL diffuse (= touchant plus de 50 % des glomérules) Prolifération endocapillaire ± extracapillaire, typiquement avec des dépôts sous-endothéliaux, active (A) et/ou inactive (C), avec ou sans altérations mésangiales.
Classe V	GNL extra-membraneuse Dépôts sous-épithéliaux, globaux ou segmentaires, en MO ou en IF ou en microscopie électronique. Les dépôts sous-épithéliaux doivent toucher plus de 50 % de la surface glomérulaire dans plus de 50 % des glomérules en microscopie optique
Classe VI	GNL scléreuse avancée Plus de 90 % des glomérules sont globalement sclérosés sans activité résiduelle.

IF : Immunofluorescence ; MO : Microscopie optique

Les immunosuppresseurs recommandés par le PNDS chez ces patients sont le cyclophosphamide disposant d'une AMM, ainsi que le mycophénolate mofétil, l'azathioprine, le rituximab et le tacrolimus utilisés hors-AMM². Le traitement de la GNL est dépendant du type histologique, défini par biopsie rénale. Les stratégies thérapeutiques sont détaillées ci-après.

¹² Moe Lupus 2019, 28:818-25 (cohorte SLE Oslo) Assessing the relative impact of lupus nephritis on mortality in a population-based systemic lupus erythematosus cohort

¹³ Hanly JG. et al. Rheumatology 2016;55:252-62. The frequency and outcome of lupus nephritis: results from an international inception cohort study

¹⁴ Norby GE et al. Lupus. 2017;26:881-885. Outcome in biopsy-proven Lupus nephritis: Evaluation of biopsies from the Norwegian Kidney Biopsy Registry

¹⁵ Magder Am J Epidemiol 2012;176:708-19. Incidence of and Risk Factors for Adverse Cardiovascular Events Among Patients With Systemic Lupus Erythematosus

¹⁶ Zonana-Nacach A. et al. Arthr Rheumatism 2000;43:1801-8. Damage in systemic lupus erythematosus and its association with corticosteroids

¹⁷ Tamirou F et al. Clinical Medicine 2021;10:670. Management of Lupus Nephritis

¹⁸ International Society of Nephrology (ISN)/Renal Pathology Society (RPS)

¹⁹ Galindo-Izquierdo M et al. Medicine 2016;95:1-11. Characterization of Patients With Lupus Nephritis Included in a Large Cohort From the Spanish Society of Rheumatology Registry of Patients With Systemic Lupus Erythematosus (RELESSER)

Les GNL de classe III(A) ou IV(A) +/-C +/-V sont les formes les plus sévères et nécessitent un traitement immunosuppresseur spécifique. L'objectif du traitement est d'obtenir en 3 à 6 mois la rémission par un traitement d'induction ajouté au traitement de fond du LS. Le traitement d'entretien a pour objectif de prévenir les rechutes rénales.

Le traitement d'induction associe une corticothérapie à un immunosuppresseur. Le mycophénolate mofétyl (MMF) ou le cyclophosphamide (CYC) sont les immunosuppresseurs utilisés en 1^{ère} ligne. En 2^{ème} ligne, si la rémission n'est pas obtenue à 6 mois avec un des deux immunosuppresseurs, l'autre immunosuppresseur doit être essayé. En 3^{ème} ligne, chez les patients réfractaires, le rituximab peut être recommandé, en association aux corticoïdes et/ou aux immunosuppresseurs standards. Le tacrolimus ou la ciclosporine peuvent être également proposés dans des cas difficiles, en association avec des corticoïdes +/- MMF.

Le traitement d'entretien repose sur le MMF ou l'azathioprine (AZA), maintenu 2 à 3 ans minimum, en association avec des corticoïdes à faible dose si nécessaire. Il faut probablement poursuivre bien au-delà de 3 ans chez les patients à risque élevé de rechutes.

Pour les GNL de classe V +/- associée à une classe IIIC ou IVC, peu d'études ont été réalisées du fait de la rareté de ces formes. Les recommandations² reposent sur des avis d'experts. Seules les formes cliniques à risque de développer des complications nécessitent un traitement spécifique, associant des corticoïdes et des immunosuppresseurs (CYC, ciclosporine, AZA ou MMF).

Malgré un traitement adapté par immunosuppresseurs, seuls 30 à 65 % des patients atteignent la rémission rénale complète à 6-12 mois^{20,21,22}.

En 1^{ère} et 2^{ème} ligne de traitement, le besoin médical est actuellement partiellement couvert par les corticoïdes systémiques associés à des immunosuppresseurs (cyclophosphamide, mycophénolate mofétyl et azathioprine parmi lesquels seul le cyclophosphamide a une AMM dans cette indication). Néanmoins, il persiste un besoin à disposer d'alternatives efficaces et bien tolérées.

05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

Les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) de BENLYSTA (bélimumab) en association aux immunosuppresseurs et aux corticoïdes conformément à son indication AMM et la rubrique posologie du RCP qui précise que « **Benlysta doit être utilisé en association avec des corticoïdes et du mycophénolate ou du cyclophosphamide pour l'induction, ou du mycophénolate ou de l'azathioprine pour l'entretien** » sont les thérapeutiques utilisées en 1^{ère} ligne dans le traitement des adultes atteints de GNL active durant la phase d'induction et/ou d'entretien à savoir les corticoïdes associés aux immunosuppresseurs.

A noter que dans la prise en charge de la GNL, l'ensemble de ces traitements est associé au traitement de fond du LS qui repose sur la prise d'antimalariques de synthèse.

²⁰ Bao H. et al. Successful Treatment of Class VIV Lupus Nephritis with Multitarget Therapy. J A Soc Nephrol 2008,19:2001-2010 .

²¹ Houssiau F. et al. Immunosuppressive therapy in lupus nephritis. Arthritis Rheum. 2002,46:2121-2131.

²² Rovin B. et al Efficacy and Safety of Rituximab in Patients With Active Proliferative Lupus Nephritis. Arthritis and Rheumatism. 2012;64:1215-26.

05.2 Médicaments

► Corticoïdes systémiques

NOM (DCI) Laboratoire	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR	Prise en charge
CORTANCYL 1, 2, 5 mg (prednisone)* SANOFI-AVENTIS	Affections ou maladies néphrologiques : - Syndrome néphrotique à lésions glomérulaires minimes. - Syndrome néphrotique des hyalinoses segmentaires et focales primitives. - Stade III et IV de la néphropathie lupique. - Sarcoïdose granulomateuse intrarénale. - Vascularites avec atteinte rénale. - Glomérulonéphrites extracapillaires primitives.	21/11/2018 (renouvellement de l'inscription)	Important	Sans objet	Oui
SOLUPRED 5mg, 20 mg, 1 mg/ml (prednisolone)* SANOFI-AVENTIS	Affections ou maladies néphrologiques : - Syndrome néphrotique à lésions glomérulaires minimes. - Syndrome néphrotique des hyalinoses segmentaires et focales primitives. - Stade III et IV de la néphropathie lupique. - Sarcoïdose granulomateuse intrarénale. - Vascularites avec atteinte rénale - Glomérulonéphrites extracapillaires primitives.	01/07/2015 (renouvellement de l'inscription)	Important	Sans objet	Oui
SOLUMEDROL (hémisuccinate de méthylprednisolone) ** PFIZER SAS	Les indications sont celles de la corticothérapie générale, lorsque des posologies élevées sont nécessaires en particulier : - traitement d'attaque de certaines glomérulopathies associées ou non à une maladie systémique, en cas d'échec d'un traitement usuel	03/10/2018 (renouvellement de l'inscription)	Important	Sans objet	Oui
CELESTENE (bétaméthasone)* 2 mg, 0,05 % MSD	Affections ou maladies néphrologiques : - Syndrome néphrotique à lésions glomérulaires minimes. - Syndrome néphrotique des hyalinoses segmentaires et focales primitives. - Stade III et IV de la néphropathie lupique. - Sarcoïdose granulomateuse intrarénale. - Vascularites avec atteinte rénale. - Glomérulonéphrites extracapillaires primitives.	05/10/2016 (renouvellement de l'inscription)	Important	Sans objet	Oui

*Et nombreux génériques

**Et générique : METHYLPREDNISOLONE HIKMA 500 mg, poudre pour solution injectable (*DELBERT*)

Il convient de noter que seule la prednisone et la méthylprednisone sont mentionnées dans le PNDS (2020)⁴.

► Immunosuppresseurs

Traitement d'induction :

NOM (DCI) Laboratoire	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge
ENDOXAN 50 mg, (cyclophosphamide) BAXTER SAS	A faible dose, traitement des polyarthrites rhumatoïdes, granulomateuse de Wegener, de certaines formes sévères de lupus érythémateux aigus disséminés, de néphropathies auto-immunes corticorésistantes.	13/04/2016 (renouvellement de l'inscription)	Important	Sans objet	Oui

<p>CYCLOPHOSPHAMIDE 500 mg – 1000 mg (générique)</p> <p>SANDOZ SAS</p>	<p>Maladies autoimmunes engageant le pronostic vital, comme les formes progressives sévères de néphrite lupique et la granulomatose de Wegener</p>	<p>21/10/2015 (inscription)</p>	<p>Important</p>	<p>ASMR V</p>	<p>Oui</p>
<p>NEORAL (ciclosporine)</p> <p>NOVARTIS SAS</p>	<p><u>Syndromes néphrotiques</u> : Syndromes néphrotiques corticodépendants et corticorésistants dus à des glomérulopathies primitives telles que des lésions glomérulaires minimes, des hyalinoses segmentaires et focales ou une glomérulonéphrite membraneuse. Néoral peut être prescrit pour induire et maintenir une rémission. Il peut également être prescrit pour maintenir une rémission induite par les corticoïdes, permettant le sevrage des corticoïdes.</p>	<p>21/06/2017 (renouvellement de l'inscription)</p>	<p>Important</p>	<p>Sans objet</p>	<p>Oui</p>

Bien que n'ayant pas d'AMM dans cette indication, le mycophénolate mofétyl (CELLCEPT – laboratoire Roche SAS et nombreux génériques) est utilisé en traitement d'induction de la GNL en association aux corticoïdes systémiques (voir PNDS 2020) et peut être considéré comme un comparateur cliniquement pertinent.

Traitement d'entretien :

Bien que n'ayant pas d'AMM dans cette indication, les immunosuppresseurs suivants sont utilisés en traitement d'entretien de la GNL en association aux corticoïdes systémiques (voir PNDS 2020) et peuvent être considérés comme un comparateur cliniquement pertinent.

- mycophénolate mofétyl (CELLCEPT – laboratoire Roche SAS et nombreux génériques)
- azathioprine (IMUREL – laboratoire HAC Pharma et génériques des laboratoires EG, Mylan et Teva).

05.3 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet.

Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents de BENLYSTA (bélimumab) en association aux immunosuppresseurs et aux corticoïdes dans le traitement des patients adultes atteints de GNL active durant la phase d'induction et/ou d'entretien en première ligne de traitement sont :

- dans l'indication de l'AMM : les corticoïdes cités dans le tableau ci-dessus, associés aux immunosuppresseurs ENDOXAN (cyclophosphamide) et CYCLOPHOSPHAMIDE SANDOZ (générique), CELLCEPT (mycophénolate mofétyl et nombreux génériques), IMUREL (azathioprine et génériques EG, Mylan et Teva) ou NEORAL (ciclosporine) ;
- dans le périmètre du remboursement retenu par la Commission limité aux GNL actives de classes III et IV ± V : les corticoïdes cités dans le tableau ci-dessus, associés aux immunosuppresseurs ENDOXAN (cyclophosphamide), CELLCEPT (mycophénolate mofétyl et nombreux génériques) ou IMUREL (azathioprine et génériques EG, Mylan et Teva) ;

- dans le périmètre non retenu au remboursement (GNL de classe V pure*) : seules les formes à risque de complications peuvent justifier d'un traitement spécifique de l'atteinte rénale par les corticoïdes cités dans le tableau ci-dessus, associés aux immunosuppresseurs ENDOXAN (cyclophosphamide), CYCLOPHOSPHAMIDE SANDOZ (générique), CELLCEPT (mycophénolate mofétil et nombreux génériques), IMUREL (azathioprine et génériques EG, Mylan et Teva) ou NEORAL (ciclosporine).

* Les GNL actives de classe I et II ne justifient pas d'un traitement spécifique de l'atteinte rénale.

06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

► **Prise en charge dans l'Union européenne**

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier, BENLYSTA (bélimumab) est en cours d'évaluation au Royaume-Uni, en Allemagne, aux Pays-Bas, en Belgique, en Espagne et en Italie.

► **AMM aux Etats-Unis**

La spécialité BENLYSTA (bélimumab) dispose d'une AMM aux Etats-Unis avec un libellé superposable au libellé européen.

07 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La demande d'inscription de BENLYSTA (bélimumab), par voie IV et par voie SC dans l'extension d'indication, en association avec des immunosuppresseurs, pour le traitement des patients adultes atteints de glomérulonéphrite lupique active (GNL), repose sur :

- une étude clinique de phase III (BLISS-LN) de supériorité versus placebo, randomisée, en double-aveugle, dont l'objectif principal était de démontrer la supériorité du bélimumab IV par rapport au placebo en termes d'efficacité chez des patients adultes atteints de GNL active recevant un traitement standard (corticoïdes systémiques plus immunosuppresseurs : cyclophosphamide, mycophénolate mofétil, en induction et mycophénolate mofétil ou azathioprine en entretien),
- une modélisation pharmacocinétique évaluant la transposabilité de l'efficacité de BENLYSTA (bélimumab) IV à la forme sous-cutanée (SC) chez les patients avec GNL active.

07.1 Efficacité

7.1.1 Etude de phase III BLISS-LN

Référence	BLISS-LN ²³ Versus placebo
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT01639339
Objectif principal de l'étude	Démontrer la supériorité du bélimumab, en association aux traitements standards, par rapport au placebo, en association aux traitements standards, en termes d'efficacité chez des adultes atteints de GNL active.
Type de l'étude	Étude de phase III de supériorité <i>versus</i> placebo, randomisée, en double-aveugle, multicentrique. La randomisation a été stratifiée selon l'origine ethnique des patients et leur traitement d'induction (corticoïdes + : soit CYC en IV soit MMF par voie orale).
Date et durée de l'étude	Début du recrutement (1 ^{er} patient inclus) : 12/07/2012 Date de l'extraction des données pour l'analyse principale : 25/07/2019 Etude réalisée dans 107 centres dans 21 pays (dont 6 centres en France ayant inclus 19 patients).
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none">- Patients âgés de 18 ans ou plus avec un LS selon les critères de l'ACR- Résultats de test d'anticorps antinucléaires (ANA) positifs définis par un titre ANA $\geq 1:80$ et/ou des anticorps anti-ADNdb positifs (≥ 30 UI/ml)- Glomérulonéphrite lupique active, documentée par biopsie confirmée dans les 6 mois précédents, de classe III ou IV [à l'exclusion des classes III(C) ou IV(C)], avec ou sans la présence de classe V ou de classe V pure, selon les critères ISN / RPS 2003- Documentation d'une maladie rénale active lors de la visite de screening, nécessitant un traitement d'induction par CYC en IV ou MMF (ou autres formes orales de mycophénolate) associé à de fortes doses de corticoïdes dans les 60 jours précédant l'inclusion. <p>Les facteurs suivants ont été utilisés pour définir une maladie rénale active :</p> <ul style="list-style-type: none">- Rapport protéinurie/créatininurie (UPCR) $\geq 1,0$ g/g ET- Sédiment urinaire actif défini par au moins 1 des éléments suivants (en l'absence de règles et d'infection des voies génito-urinaires) :<ul style="list-style-type: none">o > 5 globules rouges/champ (hpf) ouo > 5 globules blancs/hpf ouo Présence de cylindres cellulaires (globules rouges ou globules blancs)

²³ Furie R. et al. NEJM. 2020;383:1117-28. Two-Year, Randomized, Controlled Trial of Belimumab in Lupus Nephritis.

	<ul style="list-style-type: none"> - Les patients sans sédiment urinaire actif étaient éligibles s'ils remplissaient au moins 1 des critères suivants : <ul style="list-style-type: none"> o Biopsie confirmant une GNL réalisée dans les 3 mois précédant ou o Protéinurie $\geq 3,5$ g/jour (ou UPCR $\geq 3,5$ g/g) 						
Principaux critères de non-inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Echec thérapeutique aux 2 traitements d'induction par CYC et MMF (ou d'autres formes de mycophénolate) - Lupus sévère actif du système nerveux central nécessitant un traitement dans les 60 jours avant l'inclusion - Antécédent de néoplasme malin au cours des 5 dernières années, à l'exception des cancers de la peau correctement traités ou du carcinome in situ du col utérin - Infection aiguë ou chronique, nécessitant une prise en charge dans les 60 jours précédant le premier jour de l'étude (jour 1) - Traitements/thérapies spécifiques (par exemple, thérapie ciblée sur les cellules B, tout agent biologique autre que la thérapie ciblée sur les cellules B, plasmaphérese, agent expérimental non biologique, vaccin vivant) dans les délais définis par le protocole avant le jour 1 - Patients dialysés dans les 364 jours précédant l'inclusion (jour 1) - Patients dont le débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) était < 30 ml/min/1,73 m² à la visite de screening. 						
Schéma de l'étude	<p>Le jour 1, les patients ont été randomisés selon un ratio 1:1 pour recevoir :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 10 mg/kg de bélimumab voie IV en association aux traitements standards - ou le placebo voie IV en association aux traitements standards <p>Les patients devaient avoir débuté le traitement d'induction dans les 60 jours avant l'inclusion dans l'étude, puis ont été randomisés et ont reçu le traitement de l'étude aux jours 1, 15, 29, puis tous les 28 jours par la suite pendant 100 semaines, avec une évaluation finale à 104 semaines.</p> <p>Les patients devaient rester sous surveillance clinique pendant 3 heures après la fin des 2 premières perfusions.</p> <p>À la suite de la dernière visite en double-aveugle et dernière évaluation à la semaine 104, les patients avaient la possibilité de continuer l'étude durant une période d'extension ouverte de 6 mois (avec la première dose de la période d'extension ouverte administrée lors de la visite à la semaine 104). Au cours de cette phase d'extension, tous les patients ont reçu le bélimumab IV, sans levée d'aveugle sur le traitement reçu initialement.</p> <div style="text-align: center;"> <table border="0" style="width: 100%;"> <tr> <td></td> <td style="text-align: center;">Période de traitement en double aveugle</td> <td style="text-align: center;">Phase d'extension en ouvert</td> </tr> <tr> <td></td> <td style="text-align: center;">104 semaines</td> <td style="text-align: center;">28 semaines</td> </tr> </table> <pre> graph LR A([Période d'initiation de l'induction J-60]) --> B([Sélection J-35]) B --> C1[Bélimumab 10 mg/kg + traitement standard] B --> C2[Placebo + traitement standard] C1 --> D1[Bélimumab 10 mg/kg + traitement standard] C2 --> D2[Bélimumab 10 mg/kg + traitement standard] </pre> <p>La réduction des stéroïdes doit être terminée à la semaine 24.</p> </div>		Période de traitement en double aveugle	Phase d'extension en ouvert		104 semaines	28 semaines
	Période de traitement en double aveugle	Phase d'extension en ouvert					
	104 semaines	28 semaines					
Traitements étudiés	<p><u>Groupe bélimumab :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - bélimumab, 10 mg/kg, administré par voie IV en 1 heure, aux jours 1, 15, 29, puis tous les 28 jours jusqu'à la semaine 100 en association aux traitements standards <p><u>Groupe placebo :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - placebo (excipients du bélimumab), administré par voie IV en 1 heure, aux jours 1, 15, 29, puis tous les 28 jours jusqu'à la semaine 100 en association aux traitements standards. 						
Traitements concomitants	<p>Tous les patients ont reçu un traitement standard consistant en l'un des schémas suivants, à la discrétion de l'investigateur :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Corticoïdes + CYC pour le traitement d'induction, suivi de l'AZA pour le traitement d'entretien <p>Ou</p> <ul style="list-style-type: none"> - Corticoïdes + MMF pour l'induction, suivi du MMF pour le traitement d'entretien. 						

	<p>Pour les corticoïdes, la posologie était de 0 à 3 administrations par voie IV de méthylprednisolone (500 à 1000 mg par injection), suivie d'une administration par voie orale de prednisone à la posologie de 0,5 à 1 mg/kg/jour avec une dose journalière totale ≤ 60 mg/jour et avec des paliers de diminution jusqu'à ≤ 10 mg/jour avant la semaine 24.</p> <p>Pour le MMF, la posologie était de 1 à 3 g/jour par voie orale (ou mycophénolate de sodium 720 à 2160 mg/jour), pour l'induction et l'entretien,</p> <p>Pour le CYC, la posologie était de 500 mg par voie IV toutes les 2 semaines en 6 perfusions pour l'induction (schéma EURO-LUPUS), suivi par de l'AZA par voie orale à la dose cible de 2 mg/kg/jour pour l'entretien.</p>
<p>Critère de jugement principal</p>	<p>Réponse rénale primaire d'efficacité²⁴ (RR) à la semaine 104 (RR mesurée à la semaine 100 et confirmée à la semaine 104). Le patient était considéré comme répondeur si les 3 critères suivants étaient atteints sur les 2 mesures de temps :</p> <ul style="list-style-type: none"> - UPCR²⁵ (ratio protéinurie/créatininurie) ≤ 0,7 g/g - DFGe non diminué de plus de 20% par rapport à la valeur avant la poussée rénale ou ≥ 60 ml/min/1,73 m² - Absence d'échec au traitement²⁶ <p>Si l'un des critères RR n'étaient pas atteint à la semaine 100 et à la semaine 104, le patient était alors considéré non-répondeur.</p>
<p>Critères de jugement secondaires</p>	<p><u>Critères de jugement hiérarchisés :</u></p> <p>1. Réponse rénale complète²⁷ (RRC) à la semaine 104 : déterminée à la semaine 100 et confirmée par une seconde mesure à la semaine 104. Le patient était considéré comme répondeur si les 3 critères RRC étaient atteints :</p> <ul style="list-style-type: none"> - UPCR (ratio protéinurie/créatininurie) ≤ 0,5 g/g - DFGe non diminué de plus de 10 % par rapport à la valeur pré-poussée ou ≥ 90 ml/min/1,73 m² - Absence d'échec du traitement <p>Si l'un des critères RRC n'était pas rempli à la semaine 100 et à la semaine 104, le patient était qualifié de non-répondeur.</p> <p>2. RR à la semaine 52 : déterminée à la semaine 48 et confirmée à la semaine 52.</p> <p>3. Délai avant survenue d'un événement rénal ou du décès défini comme le premier des événements suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Décès - Insuffisance rénale chronique terminale (IRCT) - Doublement de la créatinine sérique - Aggravation rénale mise en évidence par une augmentation de la protéinurie et/ou une altération de la fonction rénale par rapport au seuil de départ.

²⁴ « Primary Efficacy Renal Response » (PERR) appelée Réponse Rénale (RR) dans le document.

²⁵ *Urine Protein to Creatinine Ratio*

²⁶ L'échec au traitement était défini comme la prise de médicaments ou de doses de médicaments interdits selon le protocole :

- Dose de corticoïdes > 10 mg/jour à partir de la semaine 24 (sauf courts traitements autorisés dans le protocole entre les semaines 24 et 76)
- Ajout d'un immunosuppresseur en plus des traitements d'induction/entretien
- Initiation d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion ou d'un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine après la semaine 24
- Initiation d'un antipaludéen après la semaine 24
- Doses de CYC/ AZA / MMF plus fortes que celles permises

²⁷ « Complete Renal Response » (CRR) appelée Réponse Rénale Complète (RRC) dans le document.

	<p>4. Réponse rénale ordinale²⁸ (RRO) à la semaine 104, combinant le pourcentage de patients avec :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Réponse rénale complète (RRC) - Réponse rénale partielle (RRP) : DFGe ne diminuant pas plus de 10 % <i>versus</i> la valeur seuil de départ ou dans les limites de la normale et diminution ≥ 50 % de l'UPCR avec : <ul style="list-style-type: none"> ▪ UPCR < 1,0 g/g si le ratio à l'inclusion était $\leq 3,0$ ou UPCR < 3,0 si le ratio à l'inclusion était > 3,0 ET ▪ Absence d'échec du traitement - Sans réponse : n'atteignant pas les critères de RRC ou RRP. <p><u>Des analyses <i>post-hoc</i> sur l'évolution des paramètres de la fonction rénale, soumises à l'EMA, sont également présentées dans ce dossier :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Poussées rénales à partir de la semaine 24 - Evolution de la fonction rénale <ul style="list-style-type: none"> ▪ Pourcentage de patients avec une diminution du DFGe d'au moins 30 % et 40 % à la semaine 104 ▪ Pente du DFGe (ml/min/1,73 m²/an) entre les semaines 24 et 104. <p><u>Autres critères de jugement secondaires à visée exploratoire :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Utilisations de corticoïdes : <ul style="list-style-type: none"> ▪ Pourcentage de patients recevant des corticoïdes, en équivalent prednisone, ≤ 5 mg/jour et 7,5 mg/jour, par visite. - SLEDAI-S2K²⁹ (<i>systemic lupus erythematosus disease activity index</i>) (S2K): <ul style="list-style-type: none"> ▪ Evolution moyenne du score S-2K par rapport au seuil de départ par visite ▪ Evolution moyenne du score S-2K excluant les items rénaux par rapport au seuil de départ par visite ▪ Pourcentage de patients avec un score S2K < 4 par visite. - Poussées lupiques sévères SFI (« SLE Flare Index », pour score de poussée LS) <ul style="list-style-type: none"> ▪ Délai avant survenue d'une première poussée lupique sévère définie par le score SFI
<p>Taille de l'échantillon</p>	<p>Prenant en compte :</p> <ul style="list-style-type: none"> - une puissance d'au moins 80 % pour détecter une différence entre les groupes pour le critère de jugement principal de 13,6 % et une différence détectable minimale de 9,7 % pour les taux de réponse couvrant la limite des 50 % (40 % vs 53,6 %) de la distribution binomiale ; - un pourcentage de répondeurs pour le groupe placebo de 25 % de réponse complète et 25 % de réponse partielle. - le fait que le critère d'évaluation de la RR est plus strict qu'une réponse partielle (PRR) mais moins strict qu'une réponse complète (CRR), il a été supposé qu'une partie des répondeurs partiels répondrait aux critères RR, un taux de réponse attendu d'environ 40 % a donc été choisi pour le groupe placebo ; <p>la taille de l'échantillon cible a été estimée à 448 patients (224 par groupe).</p>
<p>Méthode d'analyse des résultats</p>	<p><u>Populations d'analyse</u></p>

²⁸ « Ordinale Renal Response » (ORR) appelée Réponse Rénale Ordinale (RRO) dans le document.

²⁹ Score permettant l'évaluation de l'activité de la maladie lupique

- **Population ITT** : Tous les patients randomisés pour recevoir un des traitements de l'étude. Le groupe d'appartenance d'un patient est défini par le traitement auquel le patient a été randomisé.
- **Population en ITT modifiée** : Tous les patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement de l'étude. Le groupe d'appartenance d'un patient est défini par le traitement auquel le patient a été randomisé.
- **Patients ayant terminé l'étude** : Patients de la population mITT ayant terminé l'étude (jusqu'à la semaine 104), qu'ils aient ou non arrêté leur traitement.
- **Population ayant terminé le traitement** : Les patients de la population mITT ayant terminé l'étude (jusqu'à la semaine 104) et n'ayant pas eu d'arrêt définitif du traitement avant la semaine 104.
- **Population de tolérance** : Tous les patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement de l'étude. Le groupe d'appartenance d'un patient est défini par le traitement auquel le patient a été randomisé. Toutefois, si plus de 15 % des patients avaient reçu un traitement autre que leur traitement randomisé pour > 50 % des perfusions, les patients étaient classés en fonction du traitement réel reçu pour > 50 % des perfusions.

Les analyses sur les paramètres d'efficacité ont été faites dans la population mITT.

Analyse du critère de jugement principal

Le critère RR à la semaine 104 a été mesuré comme une réponse dichotomique (répondeur vs non-répondeur). La RR à la semaine 104 du groupe bélimumab a été comparée à la RR du groupe placebo en utilisant une régression logistique tenant compte : du traitement d'induction (CYC vs MMF), de l'origine ethnique, de l'UPCR et du DFG à l'inclusion.

Analyse des critères de jugement secondaires

Les critères secondaires majeurs d'efficacité étaient la CRR à la semaine 104, la RR à la semaine 52, le délai avant survenue d'un événement rénal ou du décès et l'ORR à la semaine 104. La CRR à la semaine 104 et la RR à la semaine 52 étaient analysées à l'aide d'une régression logistique.

Le délai avant survenue d'un événement rénal ou du décès a été analysé à l'aide d'un risque proportionnel de Cox et l'ORR a été analysée à l'aide d'un modèle ANCOVA. Les quatre modèles statistiques tenaient compte : du traitement d'induction, de l'origine ethnique, de l'UPCR et du DFG à l'inclusion.

Séquence hiérarchique

Pour l'analyse des critères d'efficacité principal et secondaires hiérarchisés, une procédure de tests séquentiels a été utilisée pour contrôler le risque d'erreur globale de type 1. Ces critères ont été évalués selon une séquence hiérarchique pré-spécifiée au protocole :

- RR à la semaine 104
- RRC à la semaine 104
- RR à la semaine 52
- Délai avant survenue d'un événement rénal ou du décès au cours des 104 semaines
- RRO à la semaine 104.

Chaque critère pouvait être évalué si l'évaluation du précédent rapportait une différence statistiquement significative entre les groupes. Tous les tests statistiques étaient bilatéraux et exécutés à un niveau de signification global de 0,05.

Si, à un moment quelconque de la séquence, la signification statistique n'était pas atteinte, la séquence hiérarchique s'interrompait et les paramètres ultérieurs de la séquence n'étaient pas considérés.

Principaux amendements au protocole

- L'amendement 6 (25 avril 2017) a **modifié la définition de la réponse rénale ordinale utilisée pour l'évaluation du critère principal** d'efficacité en

supprimant le composant sédiment urinaire. Ce changement a été motivé par les dernières connaissances scientifiques montrant que les sédiments urinaires n'étaient pas une mesure appropriée du suivi de la GNL, comme indiqué dans les publications de 2014-2015 sur les prédicteurs à long terme de l'évolution rénale chez les patients atteints de GNL et l'expérience du promoteur dans la collecte de données d'analyses d'urine dans un contexte d'essai multicentrique. Par ailleurs, le DFG, calculé sur la base de la collecte des urines sur 24 heures a été changé par l'estimation du DFG (DFGe) pour minimiser les biais liés à aux erreurs de collecte des échantillons. Le DFGe est utilisé pour toutes les évaluations de la fonction rénale (incluant le critère de jugement principal et les critères de jugement secondaires). Le critère délai avant survenue d'une poussée rénale a été ajouté comme critère secondaire majeur pour soutenir l'interprétation clinique du critère de jugement principal et pour apporter des preuves cliniques pertinentes additionnelles.

Au niveau statistique, le test Van Elteren a été remplacé par une analyse de covariance (rank ANCOVA) pour les critères principal et secondaires majeurs, en ligne avec les guidelines de l'EMA. Cette analyse permet d'ajuster pour des covariables à seuil (UPCR, DFGe) et les facteurs de stratification : traitement d'induction/entretien (CYC/AZA et MMF) et origine ethnique (peau noire et non noire). L'inclusion de ces covariables a le potentiel d'augmenter la puissance des analyses.

- L'amendement 7 (24 janvier 2019) a **modifié la définition du critère de jugement principal de réponse rénale ordinaire (3 niveaux : complète, partielle, sans réponse) à un critère d'évaluation binaire (répondeur, non-répondeur)**, appelé réponse rénale d'efficacité primaire (PERR, indiqué RR dans ce dossier). Le paramètre RR est plus facilement interprétable, est cliniquement pertinent et a une puissance raisonnable pour détecter un effet du traitement. Le délai avant une poussée rénale à partir de la semaine 24 a été remplacé par le délai avant la survenue d'un événement rénal ou du décès. Ce critère inclut davantage les événements d'aggravation de la maladie rénale et comptabilise les événements depuis la randomisation.

La **hiérarchie des tests a été mise à jour** pour refléter la pertinence clinique des paramètres et des estimations de puissance statistique. La méthode d'analyse des critères de jugement secondaires majeurs d'efficacité a été modifiée pour contrôler la protéinurie et le DFGe à seuil de départ ; l'atteinte des critères d'efficacité dépendant de ces paramètres.

Des **calculs de puissance ont été ajoutés sur la taille de l'échantillon** pour fournir des estimations sur le critère RR selon l'échantillon randomisé.

Il est à noter que **ces amendements ont été implémentés après information et accord de l'EMA** et avant la levée d'aveugle le 8 novembre 2019. Ainsi, le CHMP, lors de l'analyse des données de cette étude pour l'extension d'indication, a confirmé que les changements sur le critère principal étaient motivés cliniquement et statistiquement et ont été réalisés sans la connaissance des résultats de l'étude.

Résultats :

► Effectifs

Au total, 448 patients ont été randomisés dans l'étude (population ITT) et ont tous reçu au moins 1 dose de traitement de l'étude. Deux patients n'ont pas été inclus dans la population d'analyse (population mITT = 446, 223 patients dans chaque groupe) en raison de problèmes de non-conformité au protocole pour l'un et une documentation source insuffisante pour l'autre.

La plupart des patients de la population mITT a terminé l'étude jusqu'à la semaine 104 (83,4 % dans le groupe bélimumab et 75,8 % dans le groupe placebo). Le retrait du consentement était la raison la plus fréquente de d'arrêt de l'étude dans les deux groupes de traitement (8,5 % dans le groupe bélimumab et 11,7 % dans le groupe placebo). Les autres raisons étaient des événements indésirables (3,1 % de dans le groupe bélimumab et 4,5 % dans le groupe placebo) et un choix fait à la discrétion des investigateurs (2,2 % dans le groupe bélimumab et 4,9 % dans le groupe contrôle).

Une majorité de patients de la population mITT a continué le traitement de l'étude jusqu'à la semaine 104 (65,5 % dans le groupe bélimumab et 59,2 % dans le groupe placebo). Les raisons les plus fréquentes d'arrêt du traitement de l'étude étaient les suivantes : événements indésirables (13,5 % dans les 2 groupes de traitement), manque d'efficacité (8,1 % dans le groupe bélimumab et 9,0 % dans le groupe placebo) et critères d'arrêt définis par le protocole (5,4 % dans le groupe bélimumab et 9,9 % dans le groupe placebo).

► Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Les caractéristiques démographiques à l'inclusion étaient équilibrées entre les groupes de traitement (voir Tableau 2). La majorité des patients était des femmes (88,1 %) et l'âge moyen était de 33,4 ans.

La durée médiane du LS était de 3,3 ans et la durée médiane de la GNL était de 0,18 an. Les patients avec une GNL de classe III ou IV (+/- V) représentaient la majorité des patients (84 %).

Le pourcentage de patients ayant un test anti-ANA et/ou anti-ADNdb était de 94,2 %.

Les patients ont reçu comme traitement immunosuppresseur standard d'induction principalement du MMF (73,5 % *versus* 26,5 % pour le CYC). A l'inclusion, 95,5 % des patients recevaient des corticoïdes par voie orale, 71,7 % un antipaludéen, 87,4 % des immunosuppresseurs et 66,5 % un traitement inhibiteur de l'angiotensine II ou inhibiteur de l'enzyme de conversion.

Tableau 2 : Etude BLISS-LN – Principales caractéristiques des patients à l'inclusion (population mITT)

	Placebo N = 223	Bélimumab N = 223	Total N = 446
Sexe, n (%)			
Femme	196 (87,9)	197 (88,3)	393 (88,1)
Homme	27 (12,1)	26 (11,7)	53 (11,9)
Age (années), n			
Moyenne (ET)	33,1 (10,6)	33,7 (10,7)	33,4 (10,7)
Médiane	31,0	31,0	31,0
Durée du LS (années), n			
Moyenne (ET)	5,14 (5,8)	5,49 (6,4)	5,32 (6,1)
Médiane	3,26	3,27	3,27
Durée de la GNL (années)			
Moyenne (ET)	2,35 (4,1)	2,28 (4,3)	2,31 (4,2)
Médiane	0,18	0,19	0,18
Classe de biopsie rénale au niveau local, n (%)			
Classe III ou IV	132 (59,2)	126 (56,5)	258 (57,8)
Classe III et V ou Classe IV et V	55 (24,7)	61 (27,4)	116 (26,0)
Classe V	36 (16,1)	36 (16,1)	72 (16,1)
UPCR, g/g			
Moyenne (ET)	3,529 (3,6)	3,198 (2,8)	3,364 (3,2)
Médiane	2,47	2,61	2,49
< 0,5	8 (3,6)	9 (4,0)	17 (3,8)
0,5 - < 3	123 (55,2)	123 (55,2)	246 (55,2)
≥ 3	92 (41,3)	91 (40,8)	183 (41,0)
≤ 0,7	15 (6,7)	22 (9,9)	37 (8,3)
DFG, ml/min/1,73 m²			
Moyenne (ET)	101,0 (42,70)	100,0 (37,71)	100,5 (40,24)
Médiane	98,0	99,0	98,5
< 30	6 (2,7)	3 (1,3)	9 (2,0)
30 - < 60	35 (15,7)	30 (13,5)	65 (14,6)
60 - < 90	49 (22,0)	59 (26,5)	108 (24,2)
≥ 60	182 (81,6)	190 (85,2)	372 (83,4)
≥ 90	133 (59,6)	131 (58,7)	264 (59,2)
Test Anticorps anti-nucléaires (ANA)			
Négatif, n (%)	26 (11,7)	29 (13,0)	55 (12,3)
Positif (titre ≥ 1 : 80), n (%)	197 (88,3)	194 (87,0)	391 (87,7)
Test anticorps anti-dsADN			
Négatif, n (%)	54 (24,2)	50 (22,4)	104 (23,3)
Positif (≥ 30 IU/ml), n (%)	169 (75,8)	173 (77,6)	342 (76,7)

	Placebo N = 223	Bélimumab N = 223	Total N = 446
Test anticorps anti-ANA et/ou anti-dsADN			
Négatif, n (%)	15 (6,7)	11 (4,9)	26 (5,8)
Positif, n (%)	208 (93,3)	212 (95,1)	420 (94,2)
Score SLEDAI-S2K, points			
Moyenne (ET)	12,2 (4,8)	12,5 (5,3)	12,3 (5,0)
Médiane	12,0	12,0	12,0
< 8	36 (16,1)	37 (16,6)	73 (16,4)
8 - < 12	60 (26,9)	55 (24,7)	115 (25,8)
12 - < 16	59 (26,5)	63 (28,3)	122 (27,4)
≥ 16	67 (30,0)	68 (30,5)	135 (30,3)
Manquant	1 (0,4)	0	1 (0,2)
Traitement antérieur reçu, n (%)			
Cyclophosphamide	47 (21,1)	43 (19,3)	90 (20,2)
Mycophénolate	34 (15,2)	31 (13,9)	65 (14,6)

Tableau 3 : Etude BLISS-LN – Répartition des patients selon le traitement standard reçu au cours de l'étude (population mITT)

Traitement standard (induction/entretien) reçu dans l'étude	Placebo N = 223	Bélimumab N = 223	Total N = 446
CYC/AZA, n (%)	59 (26,5)	59 (26,5)	118 (26,5)
MMF/MMF, n (%)	164 (73,5)	164 (73,5)	328 (73,5)

► Critère de jugement principal : Réponse rénale (RR) à la semaine 104 (population mITT)

Le pourcentage de répondeurs RR à la semaine 104 était plus élevé dans le groupe bélimumab que dans le groupe placebo : **43,0 % versus 32,3 % respectivement (OR = 1,55 ; IC_{95%} [1,04 ; 2,32] ; p = 0,0311)**.

Tableau 4 : Etude BLISS-LN – Réponse des patients aux différents composants de la RR à la semaine 104 (population mITT)

Composantes de la RR	Placebo N = 223	Bélimumab N = 223
UPCR ≤ 0,7		
Répondeurs, n (%)	75 (33,6)	99 (44,4)
OR [IC _{95%}] vs placebo	1,54 [1,04 ; 2,29]	
DFG non diminué de plus de 20 % par rapport à la valeur pré-poussée ou ≥ 60 ml/min/1,73 m²		
Répondeurs, n (%)	112 (50,2)	128 (57,4)
OR [IC _{95%}]	1,32 [0,90 ; 1,94]	
Absence d'échec du traitement		
Répondeurs, n (%)	166 (74,4)	185 (83,0)
OR [IC _{95%}] vs placebo	1,65 [1,03 ; 2,63]	

► Critères de jugement secondaires hiérarchisés

1. Réponse rénale complète (RRC) à la semaine 104

Le pourcentage de répondeurs RRC à la semaine 104 a été plus élevé dans le groupe bélimumab que dans le groupe placebo : **30,0 % versus 19,7 % respectivement (OR = 1,74 ; IC_{95%} [1,11 ; 2,74] ; p = 0,0167)**.

Tableau 5 : Etude BLISS-LN – Réponse des patients aux différents composants de la RRC à la semaine 104 (population mITT)

Composants de la RRC	Placebo N = 223	Bélimumab N = 223
UPCR ≤ 0,5		
Répondeurs, n (%)	64 (28,7)	88 (39,5)
OR [IC _{95%}] vs placebo	1,58 [1,05 ; 2,38]	
DFG non diminué de plus de 10 % par rapport à la valeur pré-poussée ou ≥ 90 ml/min/1,73 m²		
Répondeurs, n (%)	89 (39,9)	104 (46,6)
OR [IC _{95%}]	1,33 [0,90 ; 1,96]	
Absence d'échec du traitement		
Répondeurs, n (%)	166 (74,4)	185 (83,0)
OR [IC _{95%}] vs placebo	1,65 [1,03 ; 2,63]	

2. Réponse rénale (RR) à 52 semaines

Le pourcentage de répondeurs RR à la semaine 52 a été plus élevé dans le groupe bélimumab que dans le groupe placebo : **46,6 % versus 35,4 % respectivement (OR = 1,59 ; IC_{95%} [1,06 ; 2,38] ; p = 0,0245)**.

Tableau 6 : Etude BLISS-LN – Réponse des patients aux différents composants de la RR à 52 semaines (population mITT)

Composants de la RR	Placebo N = 223	Bélimumab N = 223
UPCR ≤ 0,7		
Répondeurs, n (%)	83 (37,2)	106 (47,5)
OR [IC _{95%}] vs placebo	1,50 [1,01 ; 2,24]	
DFG non diminué de plus de 20 % par rapport à la valeur pré-poussée ou ≥ 60 ml/min/1,73 m²		
Répondeurs, n (%)	134 (60,1)	158 (70,9)
OR [IC _{95%}]	1,63 [1,08 ; 2,45]	
Absence d'échec du traitement		
Répondeurs, n (%)	182 (81,6)	200 (89,7)
OR [IC _{95%}] vs placebo	1,92 [1,10 ; 3,34]	

3. Délai avant survenue d'un événement rénal ou du décès

Durant le suivi des 104 semaines, le pourcentage de patients ayant eu un événement rénal (EI ou décès d'origine rénale) ou un décès (autres causes) a été plus faible dans le groupe bélimumab que dans le groupe placebo : **15,7 % versus 28,3 % respectivement (HR = 0,51 ; IC_{95%} [0,34 ; 0,77] ; p = 0,0014)**.

Parmi ces événements rénaux, l'aggravation rénale provoquée par une aggravation de la protéinurie et/ou une détérioration de la fonction rénale par rapport au seuil de base était l'événement le plus fréquent (7,6 % dans le groupe bélimumab versus 17,5 % dans le groupe placebo), suivi de l'échec du traitement lié à la maladie rénale (7,2 % dans le groupe bélimumab versus 9 % dans le groupe placebo).

Concernant spécifiquement les décès, 3 décès ont été observés (1 dans le groupe bélimumab, et 2 dans le groupe placebo). A noter que lorsqu'un patient décédait après la survenue d'un événement rénal (tel que défini dans le critère composite), il était comptabilisé dans cette analyse comme ayant présenté un événement rénal et non un décès.

4. Réponse rénale ordinale (RRO = RRC + RRP + sans réponse) à la semaine 104

Le pourcentage global de répondeurs ORR a été plus élevé dans le groupe bélimumab versus le groupe placebo : **47,5 % versus 36,7 % respectivement (p = 0,0096)**.

5. Autres résultats d'efficacité à visée exploratoire : phase d'extension ouverte de 6 mois de l'étude BLISS-LN

A la fin des 104 semaines de suivi dans l'étude BLISS-LN, les patients ont pu entrer dans la phase d'extension ouverte de l'étude pendant 6 mois additionnels. Tous les patients ont alors reçu du bélimumab IV 10 mg/kg, en plus du traitement standard. Les analyses ont été réalisées au sein de chacun des groupes : placebo/bélimumab et bélimumab/bélimumab.

L'objectif principal de cette phase d'extension était le suivi des données de tolérance, l'efficacité était un objectif secondaire.

Sur les 277 patients ayant terminé l'étude en double aveugle à la semaine 104, 255 patients ont été inclus dans cette phase d'extension et ont reçu au moins une dose de bélimumab IV (123 dans le groupe placebo/bélimumab et 132 dans le groupe bélimumab/bélimumab).

A l'entrée dans la phase d'extension et à la semaine 28 :

- le pourcentage de patients avec un UPCr $\leq 0,7$ g/g a été respectivement de 64,8 % et 67,8 % dans le groupe placebo/bélimumab et de 74,2 % et 82,8 % dans le groupe bélimumab/bélimumab ;
- le pourcentage de patients avec un UPCr $\leq 0,5$ g/g a été respectivement de 58,2 % et 57,6 % dans le groupe placebo/bélimumab et de 67,4 % et 74,6 % dans le groupe bélimumab/bélimumab ;
- le pourcentage de patients avec un DFG ≥ 60 ml/min/1,73 m² ou < 20 % en-dessous de la valeur initiale à l'entrée dans la phase d'extension a été respectivement 90,2 % et 100 % dans le groupe placebo/bélimumab et de 93,9 % et 99,2 % dans le groupe bélimumab/bélimumab ;
- le pourcentage de patients avec un DFG ≥ 90 ml/min/1,73 m² ou < 10 % en-dessous de la valeur initiale à l'entrée dans la phase d'extension a été respectivement 65,6 et 84,0 % dans le groupe placebo/bélimumab et de 72,7 et 89,4 % dans le groupe bélimumab/bélimumab).

7.1.2 Données sur le bélimumab dans sa forme sous-cutanée (SC)

Aucune étude clinique n'a été réalisée avec le bélimumab par voie sous-cutanée chez les patients atteints de GNL. Des modélisations pharmacocinétiques ont permis de définir le schéma optimal à utiliser pour cette forme afin d'obtenir des concentrations médianes sériques en bélimumab (C_{avg}) les plus proches de celles observées avec la forme IV.

Elles ont été réalisées à partir des données de l'étude BLISS-LN (pour la formulation IV du bélimumab) et de l'étude BEL112341 pour la formulation SC du bélimumab (étude de phase III ayant conduit à l'AMM de la forme SC chez des patients avec un LS).

Modélisation du profil pharmacocinétique à l'instauration du traitement d'induction

Pour rappel, chez les patients Lupus Systémique (LS), pour la forme SC (200 mg/semaine), les modélisations indiquaient qu'il était nécessaire d'attendre environ 8 semaines pour atteindre une concentration moyenne plasmatique (C_{moy}) similaire à celle induite par la forme IV. Toutefois, les données d'efficacité de l'étude de phase III avec la forme SC étant similaires à celles des études de phase III pour la forme IV, une dose de charge SC n'a pas été considérée nécessaire³⁰.

Chez les patients avec une GNL, les modélisations ont indiqué qu'il était nécessaire d'attendre environ 12 semaines avec la forme SC (200 mg/semaine) pour atteindre une C_{moy} similaire à celle induite par la forme IV.

Ces modélisations ont montré qu'**une dose de charge en SC de 400 mg hebdomadaire pendant les 4 premières semaines suivie d'une dose hebdomadaire en SC de 200 mg permettent d'atteindre des valeurs de C_{moy} du bélimumab similaires à celles retrouvées avec la forme IV, d'où la recommandation de ce schéma posologique dans l'AMM pour l'indication concernant la GNL.**

³⁰ Struemper H et al. Clin Pharmacokinet 2018;57:717–28. Population Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Analysis of Belimumab Administered Subcutaneously in Healthy Volunteers and Patients with Systemic Lupus Erythematosus

Modélisations pharmacocinétiques pour le passage de la forme IV à la forme SC

Au cours du traitement d'une GNL active, en cas de passage de la voie IV à la voie SC, les modélisations **ont montré qu'il était nécessaire qu'au moins les 2 premières doses IV de bélimumab aient été administrées aux jours 0 et 14 avant de passer à la forme SC, 1 à 2 semaines après la dernière dose IV.**

07.2 Qualité de vie

Aucune évaluation de la qualité de vie n'était prévue dans l'étude BLISS-LN, dont les données d'efficacité et de tolérance ont été décrites.

07.3 Tolérance

7.3.1 Données issues des études cliniques

7.3.1.1 Etude BLISS-LN

Dans la population en ITTm (N = 446), la durée médiane d'exposition des patients a été de 727,0 (28-743) jours dans le groupe bélimumab et de 726,0 (28-748) jours dans le groupe placebo.

La majorité des patients (68,6 %) a reçu 19 à 27 perfusions et la plupart avaient une durée d'exposition > 76 semaines (66,6 % au total : 69,5 % dans le groupe bélimumab et 63,7 % dans le groupe placebo).

Dans la population de tolérance (N = 448), le pourcentage de patients ayant eu au moins un EI a été similaire entre les groupes placebo (94,2 %) et bélimumab (95,5 %) avec comme EI les plus fréquemment rapportés (≥ 5 % des patients) :

- une infection respiratoire haute : 32,1 % dans le groupe bélimumab versus 31,3 % dans le groupe placebo
- une diarrhée : 18,8 % versus 20,1 %
- une infection urinaire : 19,2 % versus 15,6 %
- céphalées : 13,4 % versus 15,6 %

L'incidence globale des EI considérés par l'investigateur comme étant possiblement liés au traitement a été de 54,9 % dans le groupe bélimumab et de 53,1 % dans le groupe placebo.

Les EI possiblement liés au bélimumab les plus fréquents ont été :

- une infection respiratoire haute : 11,6 % dans le groupe bélimumab versus 10,7 % dans le groupe placebo
- une infection urinaire : 5,8 % versus 6,7 %
- une infection au virus varicelle-zona : 4,5 % versus 5,8 %

Le pourcentage de patients ayant eu au moins un EI grave (EIG) a été de 25,9 % dans le groupe bélimumab et 29,9 % dans le groupe placebo. La fréquence globale la plus élevée d'EIG était due aux « infections et infestations » (13,8 % dans le groupe bélimumab et 17,0 % dans le groupe placebo).

La fréquence des EI conduisant à l'arrêt du traitement de l'étude a été de 12,9 % dans les groupes. L'arrêt du traitement pour EI a été principalement dû à des infections (4,5 % dans les 2 groupes).

Au total, 11 décès sont survenus pendant la phase en double aveugle, dont 5 (2,2 %) dans le groupe placebo (pneumonie, encéphalopathie, sepsis, hémorragie intracrânienne, convulsions) et 6 (2,7 %) dans le groupe bélimumab (3 cas de pneumonie, une dyspnée, un choc septique et une insuffisance cardiaque congestive). Ces décès, majoritairement liés à des infections, sont survenus pendant le traitement de l'étude chez 7 patients (4 du groupe bélimumab et 3 du groupe placebo) et après arrêt du traitement chez 4 patients (2 dans chacun des groupes).

► Evènements indésirables d'intérêt particulier

Les EI d'intérêt particulier ont été :

- Anaphylaxie/Réactions d'hypersensibilité post perfusion : 11,6 % dans le groupe bélimumab *versus* 12,9 % dans le groupe placebo
- Infections opportunistes, zona, tuberculose et sepsis : 13,4 % dans le groupe bélimumab *versus* 15,2 % dans le groupe placebo (dont infections graves : respectivement 3,1 % *versus* 2,2 %)
- Dépression/Comportement suicidaire/Automutilation : 4,9 % *versus* 7,1 %
- Tumeurs malignes : 1,3 % *versus* 0 %.

7.3.1.2 Etude d'extension de l'étude BLISS-LN

A la fin des 104 semaines de suivi dans l'étude BLISS-LN, les patients ont pu continuer la phase d'extension ouverte de l'étude pendant 6 mois additionnels. Tous les patients ont alors reçu du belimumab IV 10 mg/kg, en plus du traitement standard. Les analyses ont été réalisées au sein de chacun des groupes : placebo/bélimumab et bélimumab/bélimumab.

Sur les 277 patients ayant terminé l'étude en double aveugle à la semaine 104, 255 patients ont été inclus dans cette phase d'extension et ont reçu au moins une dose de bélimumab IV (123 dans le groupe placebo/bélimumab et 132 dans le groupe bélimumab/bélimumab (population de tolérance). Le pourcentage de patients ayant eu au moins un EI a été similaire entre les groupes placebo/bélimumab (61,8 %) et bélimumab/bélimumab (69,7 %).

7.3.2 Données de tolérance à long terme (ne concernent pas l'indication évaluée)

Une étude clinique de phase II d'extension³¹ ouverte permet de disposer d'un suivi jusqu'à 13 ans de patients atteints de lupus systémique traités par bélimumab IV.

Sur les 476 patients de l'étude principale, 298 (62,6 %) sont entrés dans l'étude de suivi ouverte, dont 96 (32,2 %) ont terminé cette étude. Les patients ont reçu du bélimumab pendant une période allant jusqu'à 13 ans (durée médiane d'exposition de 3 334 jours [allant de 260 à 4 332 jours], soit une exposition totale au bélimumab de 2 294 patients-années et un nombre médian de perfusions de 115,5. Le pourcentage de patients ayant eu des EI chaque année est resté stable ou a diminué. Les EI les plus fréquents ont été les arthralgies (29,3 pour 100 patients-années), les infections des voies respiratoires supérieures (29,0 pour 100 patients-années), les sinusites (16,9 pour 100 patients-années), les infections urinaires (16,2 pour 100 patients-années) et les céphalées (15,0 pour 100 patients-années). Les pourcentages des EI les plus fréquents sont restés stables ou ont globalement diminué entre les années 1 et 11 et par la suite jusqu'à la fin de l'étude.

7.3.3 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

Le laboratoire a fourni le PGR, dans sa version 40 datée du 3 février 2021, mentionnant les risques importants identifiés et potentiels, ainsi que les informations manquantes suivants :

Risques identifiés importants	Infections Troubles psychiatriques incluant dépression et comportement suicidaire
Risques potentiels importants	Leucoencéphalopathie multifocale progressive Tumeurs malignes
Informations manquantes	Femme enceinte ou allaitante Sujet âgé Données limitées sur la sécurité au long cours chez les enfants Patients avec une atteinte neurologique centrale sévère et active

Les risques suivants ont été retirés du PGR par rapport à la version précédente :

³¹ Wallace DJ et al. Arthritis & Rheumatology 2019;71:1125-34. Safety and Efficacy of Belimumab Plus Standard Therapy for Up to Thirteen Years in Patients With Systemic Lupus Erythematosus.

- Les réactions systémiques d'hypersensibilité et liées à la perfusion ou à l'injection
- L'immunogénicité
- Les effets sur l'immunisation (incluant les interactions avec les vaccins vivants)

En effet, ces risques sont désormais bien caractérisés avec le bélimumab et aucune mesure supplémentaire de pharmacovigilance ou de minimisation des risques n'est envisagée. La pharmacovigilance de routine et les mesures de minimisation des risques de routine (c'est-à-dire l'information produit) ont été considérées suffisantes.

Par ailleurs, les conséquences à long terme de la diminution des lymphocytes B sur la tolérance ne font plus partie des informations manquantes.

7.3.4 Données issues des PSUR

Le laboratoire a déposé les deux derniers rapports périodiques de pharmacovigilance actualisés (PSUR) couvrant la période du 9 mars 2019 au 8 mars 2021.

Aucun nouveau signal de tolérance n'a été identifié au cours de cette période.

Les modifications apportées aux informations du RCP sur la tolérance au cours cette période comprennent le renforcement du texte concernant les infections mortelles dans la section « Mises en garde et précautions d'emploi », précisant : « Dans les études cliniques contrôlées, les infections avec issues fatales étaient peu fréquentes, mais survenaient plus fréquemment chez les patients recevant du bélimumab par rapport à ceux recevant le placebo. Dans l'ensemble, l'incidence des infections graves était similaire dans les groupes bélimumab et placebo ».

7.3.5 Données issues du RCP

« [...] »

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés (> 5 % des patients atteints de glomérulonéphrite lupique traités par BENLYSTA associé à un traitement standard) étaient : infection des voies respiratoires supérieures, infection des voies urinaires et zona. La proportion de patients ayant arrêté le traitement en raison d'effets indésirables était de 12,9 % pour les patients traités par BENLYSTA et de 12,9 % pour ceux sous placebo. »

Pour l'ensemble des indications, les effets indésirables les plus fréquents sont :

- très fréquent ($\geq 1/10$) : infections bactériennes (par exemple, bronchite, infection urinaire), diarrhée, nausées
- fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) :
 - gastroentérite virale, pharyngite, rhinopharyngite, infections virales des voies respiratoires supérieures,
 - leucopénie
 - réactions d'hypersensibilité*
 - dépression,
 - migraine,
 - réactions au site d'injection,
 - douleurs aux extrémités,
 - réactions systémiques liées à la perfusion ou à l'injection.**

* : « Réactions d'hypersensibilité » regroupe un ensemble de termes incluant notamment l'anaphylaxie, et pouvant se manifester par différents symptômes tels que : hypotension, angio-œdème, urticaire ou autre éruption cutanée, prurit et dyspnée.

** : « Réactions systémiques liées à la perfusion ou à l'injection » regroupe un ensemble de termes pouvant se manifester par différents symptômes tels que : bradycardie, myalgie, maux de tête, éruption cutanée, urticaire, fièvre, hypotension, vertiges et arthralgies. Du fait d'une similitude des signes et symptômes, il n'est pas toujours possible de différencier les réactions d'hypersensibilité des réactions liées à la perfusion.

Précisions sur certains effets indésirables (voir le détail dans le RCP) :

- Réactions systémiques liées à la perfusion ou à l'injection et réactions d'hypersensibilité (le jour de l'administration ou plus tardivement) ;
- Infections ;
- Troubles psychiatriques (notamment des dépressions graves, suicides ou idées suicidaires, automutilation) ;
- Leucopénie ;
- Réactions au site d'injection pour la voie SC (notamment fréquemment douleurs, érythème, hématomes, prurit et induration d'intensité légère à modérée).

07.4 Résumé & discussion

La demande d'extension d'indication de BENLYSTA (bélimumab) dans sa forme IV et SC dans le traitement des adultes atteints de glomérulonéphrite lupique (GNL) active en association au traitement standard repose d'une part, sur une étude clinique de phase III (BLISS-LN) ayant comparé le bélimumab IV au placebo et d'autre part, sur des modélisations pharmacocinétiques complémentaires ayant permis d'établir le schéma posologique du bélimumab SC.

► Efficacité

L'étude BLISS-LN, randomisée, en double aveugle, a été réalisée chez 448 adultes atteints de GNL active confirmée par biopsie et nécessitant un traitement d'induction par immunosuppresseur standard, cyclophosphamide (CYC) ou mycophénolate mofétyl (MMF), associé à de fortes doses de corticoïdes (soit une GNL de classe III ou IV [à l'exclusion des classes III(C) ou IV(C)], avec ou sans la présence de classe V ou de classe V pure, selon les critères de l'ISN/RPS 2003. Les patients en échec des deux immunosuppresseurs CYC et MMF n'étaient pas inclus dans l'étude.

Dans les 60 jours précédant la randomisation, les patients ont reçu un traitement d'induction comportant des corticoïdes systémiques à fortes doses plus des immunosuppresseurs (CYC ou MMF). Lors de la randomisation, les patients ont reçu soit le placebo, soit le bélimumab 10 mg/kg par voie IV en perfusion d'1 heure, aux jours 1, 15, 29, puis tous les 28 jours jusqu'à la semaine 100, en association au traitement standard d'entretien comportant des corticoïdes systémiques à fortes doses plus des immunosuppresseurs (MMF ou AZA).

Le critère de jugement principal était **la réponse rénale (RR)** à la semaine 104 (RR obtenue à la semaine 100 et confirmée à la semaine 104). Le patient était considéré comme répondeur si les 3 critères suivants étaient atteints sur les 2 mesures de temps :

- UPCR (ratio protéinurie/créatininurie) $\leq 0,7$ g/g,
- DFGe non diminué de plus de 20 % par rapport à la valeur avant la poussée rénale ou ≥ 60 ml/min/1,73 m²,
- Absence d'échec au traitement.

La réponse rénale complète (RRC) était définie par les 3 critères simultanés :

- UPCR (ratio protéinurie/créatininurie) $\leq 0,5$ g/g,
- DFGe non diminué de plus de 10 % par rapport à la valeur pré-poussée ou ≥ 90 ml/min/1,73 m²,
- Absence d'échec du traitement.

La réponse rénale partielle (RRP) était définie par les 3 critères simultanés :

- DFGe ne diminuant pas plus de 10 % versus la valeur seuil de départ ou dans les limites de la normale et diminution ≥ 50 % de l'UPCR avec :
- UPCR $< 1,0$ g/g si le ratio à l'inclusion était $\leq 3,0$ ou UPCR $< 3,0$ si le ratio à l'inclusion était $> 3,0$
- Absence d'échec du traitement

La réponse rénale ordinale était définie par : RRC + RRP + sans réponse (RRC et RRP non atteintes)

Dans la population ITT modifiée (mITT = 446), **le bélimumab a été supérieur au placebo en termes de RR à la semaine 104 : 43,0 % versus 32,3 % respectivement (p = 0,0311).**

Par ailleurs, le bélimumab a été supérieur au placebo sur l'ensemble des critères de jugement secondaires hiérarchisés (mITT) :

- Réponse rénale complète (RRC) à la semaine 104 : 30,0 % versus 19,7 % respectivement,

(p = 0,0167).

- Réponse rénale (RR) à la semaine 52 : 46,6 % *versus* 35,4 % respectivement (p = 0,0245)
- Risque de complications rénales ou de décès à la semaine 104 : une réduction en faveur du bélimumab a été observée (15,7 % *versus* 28,3 % ; HR = 0,51 ; IC_{95%} = [0,34 ; 0,77] ; p = 0,0014) ;
- Réponse rénale ordinale (RRO) à la semaine 104 : 47,5 % *versus* 36,7 % respectivement (p = 0,0096).

Aucune étude clinique n'a évalué l'efficacité du bélimumab SC. Sur la base des données de modélisation pharmacocinétique, il a été déterminé que l'administration d'une dose de charge de 400 mg SC une fois/semaine pendant 4 semaines était nécessaire afin d'atteindre des concentrations sériques de bélimumab similaires à celles retrouvées avec la forme IV. La posologie doit ensuite être réduite à 200 mg SC une fois/semaine, cf. RCP.

► Qualité de vie

Aucune donnée de la qualité de vie n'est disponible, ce critère n'ayant pas été évalué dans l'étude BLISS-LN.

► Tolérance

Au cours de l'étude BLISS-LN, les événements indésirables (EI) les plus fréquemment rapportés (> 5 %) ont été des infections respiratoires hautes (32,1 % dans le groupe bélimumab *versus* 31,3 % dans le groupe placebo), des diarrhées (18,8 % *versus* 20,1 % respectivement), des infections urinaires (19,2 % *versus* 15,6 % respectivement) et des céphalées (13,4 % *versus* 15,6 % respectivement).

L'incidence globale des EI considérés par l'investigateur comme étant possiblement liés au traitement a été de 53,1 % dans le groupe placebo et de 54,9 % dans le groupe bélimumab.

Les EIG les plus fréquemment rapportés ont été des infections (13,8 % avec le bélimumab *versus* 17 % avec le placebo).

Dans le PGR, les risques importants identifiés sont les infections et les troubles psychiatriques incluant dépression et comportement suicidaire.

Les risques importants potentiels sont les leucoencéphalopathies multifocales progressives et les tumeurs malignes.

D'après le RCP, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés (> 5 % des patients atteints de glomérulonéphrite lupique traités par BENLYSTA (bélimumab) associé à un traitement standard) dans l'étude clinique ont été une infection des voies respiratoires supérieures, une infection des voies urinaires et un zona. Le pourcentage de patients ayant arrêté le traitement en raison d'effets indésirables a été de 12,9 % pour les patients traités par bélimumab et de 12,9 % pour ceux sous placebo.

► Discussion

L'efficacité du bélimumab dans l'extension d'indication chez l'adulte au traitement de la GNL active en association au traitement standard (corticoïdes et immunosuppresseurs) a été démontrée par rapport au placebo dans une étude de phase III (BLISS-LN) de bonne qualité méthodologique, sur le critère de jugement principal ainsi que l'ensemble des critères de jugement secondaires hiérarchisés. Les données de tolérance n'ont pas mis en évidence la survenue d'effets indésirables spécifiques chez les patients atteints de GNL, et le profil de tolérance du bélimumab en association aux traitements standards a été marqué principalement par un risque infectieux (avec, cependant, un pourcentage d'infections similaire entre le groupe bélimumab et le groupe placebo en association aux traitements standards).

Toutefois, il convient de prendre en compte les considérations suivantes :

- Les améliorations observées sont modestes, mais statistiquement significatives, avec des différences absolues d'environ 10 % entre les groupes bélimumab et placebo (pour des réponses variant de 30 à 45 % avec le bélimumab).
- On ne dispose pas de données sur la qualité de vie, ce qui est regrettable dans le cadre d'une maladie qui a un fort impact sur la qualité de vie, notamment en raison de l'atteinte rénale sévère

qui peut nécessiter une dialyse ou une transplantation rénale. Des données à long terme de qualité de vie et d'efficacité sur le nombre de dialyses, de transplantations et de décès évités seraient des critères cliniques pertinents pour compléter l'évaluation de l'efficacité du bélimumab.

- On ne dispose pas de données d'efficacité à long terme, or les patients sont susceptibles de recevoir ce traitement sur le long terme (le RCP n'a pas précisé de durée maximale de traitement). Cependant, une étude de suivi à long terme (13 ans) est disponible dans le lupus systémique, qui n'a pas mis en évidence de nouveaux signaux de tolérance.
- Les résultats de l'étude BLISS-LN n'ont pas été confirmés de façon robuste dans une seconde étude clinique ;
- La démonstration de l'efficacité du bélimumab porte sur des patients nécessitant un traitement standard comprenant un corticoïde à forte dose + un immunosuppresseur (CYC ou MMF) auquel le bélimumab a été associé, ce qui correspond à une 1^{ère} ou une 2^{ème} ligne de traitement. On ne dispose pas de données chez les patients ayant une réponse insuffisante ou en échec aux immunosuppresseurs standards, population qui serait susceptible de bénéficier plus d'une intensification thérapeutique. Chez ces patients, le rituximab, le tacrolimus et la ciclosporine sont des comparateurs cliniquement pertinents.
- On ne dispose pas de données robustes sur les glomérulonéphrites lupiques de classe V pure, formes qui se distinguent des GNL de classe III et IV par leur histologie et leur prise en charge. Des patients ayant une GNL de classe V pure ont été inclus dans l'étude, toutefois, ils représentaient une faible proportion de l'effectif (16 %) et aucune information n'est disponible sur le risque de complications qui était associé à ces formes ;
- Concernant la tolérance, aucun nouveau signal de tolérance n'a été détecté au cours de l'étude, toutefois, une attention particulière doit être portée aux risques de réactions systémiques d'hypersensibilité (voie IV et SC), des réactions liées à la perfusion qui peuvent survenir immédiatement après l'administration ou plus tardivement et qui imposent une surveillance prolongée lors des premières injections (voir le paragraphe Posologie). Une attention particulière doit également être portée aux risques d'effets indésirables psychiatriques graves tels que les dépressions graves, les suicides ou les idées suicidaires, d'autant plus qu'il s'agit d'un traitement de longue durée.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, et des limites à la transposabilité des résultats, il est attendu un faible impact supplémentaire de BENLYSTA (bélimumab) en association au traitement standard corticoïde plus immunosuppresseur, par rapport au traitement standard seul, sur la morbidité chez les adultes atteints de glomérulonéphrite lupique active de classe histologique III ou IV associée ou non à une classe V. L'impact supplémentaire du bélimumab sur la morbidité des patients atteints de glomérulonéphrite lupique de classe V pure reste à établir faute de données robustes. Aucun impact n'a été démontré en termes de survenue d'une insuffisance rénale sévère, de recours à la dialyse et de recours à la transplantation rénale.

En conséquence, BENLYSTA (bélimumab) apporte une réponse partielle au besoin médical partiellement couvert identifié, uniquement dans les glomérulonéphrites lupique active de classe histologique III ou IV associée ou non à une classe V.

07.5 Programme d'études

7.5.1 Dans l'indication faisant l'objet de la présente demande

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
SABLE (BEL116653)	Registre observationnel prospectif randomisé sur cinq ans pour évaluer l'incidence des effets indésirables d'intérêt chez les adultes atteints de LS avec des auto-anticorps positifs, traités avec ou sans BENLYSTA en plus du traitement standard (n = 3 000 patients)	Soumission d'un rapport intermédiaire le 12 février 2021
BASE (BEL115467)	Registre observationnel prospectif randomisé sur 52 semaines pour évaluer l'incidence des effets indésirables d'intérêt chez les adultes atteints de LS avec des auto-anticorps positifs, traités avec ou sans BENLYSTA en plus du traitement standard (n = 4 000 patients). Suivi post-étude des cancers et de la mortalité jusqu'à 5 ans	Soumission du prochain rapport intermédiaire prévue le 31 décembre 2021
OBSERVE France	Etude observationnelle, rétrospective, pour décrire la prise en charge thérapeutique et l'évolution de l'activité du lupus systémique (LS) chez les patients traités par bélimumab en pratique clinique courante en France,	Soumission du rapport final prévue le 30 avril 2022
Registre européen de grossesse	Registre observationnel prospectif : suivi de femmes enceintes avec un LS, ayant été exposées ou non au bélimumab, du fœtus puis de l'enfant après la naissance jusqu'à son premier anniversaire	Soumission du rapport final prévue le 30 avril 2022

7.5.2 Dans d'autres indications

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
Dans le traitement du lupus systémique en association avec rituximab		
205646 (BLISS BELIEVE)	Etude de phase III randomisée, en double aveugle, <i>versus</i> placebo, en association au traitement standard, évaluant l'efficacité et la tolérance du bélimumab SC à la dose de 200 mg/semaine en ajout à un cycle de rituximab (2 perfusions administrées à 4 et 6 semaines après l'instauration du bélimumab) chez les adultes avec un LS. Durée de la phase de double aveugle 52 semaines + 104 semaines d'extension en ouvert	Q1 2022
Dans le traitement du lupus systémique dans la population pédiatrique (avec BENLYSTA SC)		
200908	Etude de phase II, multicentrique, ouverte, évaluant la pharmacocinétique, la tolérance et la pharmacodynamie du bélimumab par voie SC, associé aux traitements standards, chez des enfants de 5 à 17 ans avec un LS.	Q4 2023

08 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Le traitement de la GNL est dépendant du type histologique, défini à la biopsie rénale. La stratégie thérapeutique recommandée par le PNDS (2020)⁴ est la suivante :

- Dans la majorité des cas, les GNL de classes I, II, III C ou IV C (sans activité A) sans classe V ajoutée et les GNL de classe VI ne nécessitent pas de traitement spécifique supplémentaire.
- Les GNL de classe III(A) ou IV(A) +/-C +/-V sont les formes les plus sévères. L'objectif du traitement est d'obtenir en 3 à 6 mois la rémission de la glomérulonéphrite par un traitement

d'induction ajouté au traitement de fond du LS. Le traitement d'entretien a pour objectif de prévenir les rechutes rénales.

Le traitement d'induction associe une corticothérapie et un immunosuppresseur :

En 1^{ère} ligne, deux molécules sont recommandées en plus de la corticothérapie (bolus de méthylprednisolone en IV de 500 à 1000 mg 3 jours, puis prednisone par voie orale à 0,5 à 1 mg/kg/jour, avec comme cible une décroissance à 6 mois à un palier de 5 à 10 mg/j) :

- le mycophénolate mofétil (MMF 2 à 3 g/j, voie orale) pendant 6 mois (l'acide mycophénolique sodique (MPA) peut être utilisé) ou
- le cyclophosphamide (CYC) intraveineuse (IV) à faible dose (500 mg toutes les 2 semaines x 6 doses, schéma EURO-LUPUS). Le CYC IV à haute dose (0,5–0,8 g/m² toutes les 4 semaines pendant 6 mois, schéma NIH court) peut être envisagée chez les patients ayant des atteintes rénales plus sévères.

En 2^{ème} ligne, si la rémission n'est pas obtenue à 6 mois avec un des 2 immunosuppresseurs (CYC ou MMF), il est recommandé d'essayer l'autre immunosuppresseur.

En 3^{ème} ligne, chez les patients réfractaires, le rituximab peut être recommandé, en association aux corticoïdes et/ou aux immunosuppresseurs, après avis d'un centre de référence/de compétence ou d'un centre expert.

Le tacrolimus ou la ciclosporine peuvent être proposés dans des cas difficiles, en association avec des corticoïdes +/- MMF.

Le traitement d'entretien

Le traitement d'entretien recommandé repose sur le MMF/MPA ou l'azathioprine (AZA), maintenu 2 à 3 ans minimum, en association avec de la prednisone à faible dose si nécessaire. Il faut probablement poursuivre bien au-delà de 3 ans chez les patients à risque élevé de rechutes.

- Enfin, pour les GNL de classe V +/- associée à une classe IIIC ou IVC, peu d'études ont été réalisées, au vu de la rareté de ces formes. Les préconisations du PNDS reposent sur des avis d'experts.

Seules les formes cliniques à risque de développer des complications nécessitent un traitement spécifique (syndrome néphrotique ou protéinurie ≥ 2 g/g et/ou progression d'une IRC), associant des corticoïdes et des immunosuppresseurs (CYC ou ciclosporine A ou AZA ou MMF).

Place de BENLYSTA (bélimumab) dans la stratégie thérapeutique :

Compte tenu de :

- la démonstration de l'efficacité du bélimumab chez des adultes atteints de glomérulonéphrite lupique active qui nécessite un traitement standard comprenant un corticoïde à forte dose plus un immunosuppresseur (cyclophosphamide, mycophénolate mofétil, azathioprine), auquel le bélimumab a été associé, soit en 1^{ère} ou 2^{ème} ligne de traitement, mais de l'absence de données chez les patients en échec des immunosuppresseurs standards ;
- l'absence de données robuste sur les glomérulonéphrites lupiques de classe histologique V pure qui représentaient une faible proportion de patients dans l'étude clinique, et pour lesquelles une prise en charge thérapeutique est recommandée uniquement en cas de formes cliniques à risque de développer des complications ;

La Commission considère que, BENLYSTA (bélimumab) par voie IV et SC a une place dans la stratégie thérapeutique en association à un traitement standard comprenant une corticothérapie et un immunosuppresseur (cyclophosphamide, mycophénolate mofétil, azathioprine), soit en 1^{ère} ou 2^{ème} ligne de traitement, uniquement chez les adultes atteints de glomérulonéphrite lupique active de classe histologique III ou IV associée ou non à une classe V.

Elle considère que BENLYSTA (bélimumab) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique chez les patients atteints de glomérulonéphrite lupique de classe V pure, faute de données spécifiques robustes dans cette sous-population qui se distingue par son histologie et sa prise en charge.

Compte tenu du risque de réactions d'hypersensibilité avec le bélimumab administré par voie SC ou IV et des réactions liées à la perfusion pouvant être sévères ou mettre en jeu le pronostic vital, il est recommandé que la 1^{ère} injection de BENLYSTA (bélimumab) SC se fasse sous surveillance médicale et que BENLYSTA (bélimumab) IV soit administré par un professionnel de santé qualifié et formé à l'administration d'un traitement par perfusion dans un environnement disposant des moyens nécessaires pour prendre en charge immédiatement ce type de réactions.

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et le Plan de Gestion des Risques (PGR) doivent être respectés.

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

010.1 Service Médical Rendu

► La glomérulonéphrite lupique active est une maladie rare et grave, pouvant conduire à une insuffisance rénale sévère voire terminale et mettre en jeu le pronostic vital.

► Les spécialités BENLYSTA (bélimumab) 120 mg et 400 mg IV et 200 mg SC entrent dans le cadre d'un traitement symptomatique.

► Leur rapport efficacité/effets indésirables est moyen, compte-tenu :

- des améliorations modestes, mais statistiquement significatives, observées sur les différents critères de jugement composites évaluant la fonction rénale avec le bélimumab en comparaison au placebo, chez des adultes atteints de glomérulonéphrite lupique active recevant traitement standard (corticoïde plus immunosuppresseur) ;
- de l'absence de données d'efficacité à long terme ;
- du profil de tolérance du bélimumab en association aux traitements standards, marqué principalement par des infections des voies respiratoires supérieures, des infections des voies urinaires (pourcentage similaire dans le groupe placebo associé aux traitements standards) mais comportant des risques de réactions systémiques d'hypersensibilité (voie IV et SC), et de réactions liées à la perfusion sévères pouvant mettre en jeu le pronostic vital ainsi que des risques de troubles psychiatriques.

► Ces spécialités sont des traitements de 1^{ère} ligne ou 2^{ème} ligne, en association au traitement standard comportant un corticoïde associé à un immunosuppresseur (cyclophosphamide, mycophénolate mofétyl ou azathioprine), des adultes atteints de glomérulonéphrite lupique active de classe histologique III ou IV associée ou non à une classe V. Faute de données spécifiques robustes chez les patients atteints de classe V pure, ces spécialités n'ont pas de place dans la prise en charge des glomérulonéphrites lupiques de classe V.

Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie altérant la qualité de vie du patients et pouvant engager son pronostic vital ;
- de sa faible prévalence ;
- du besoin médical partiellement couvert identifié ;
- de la réponse partielle au besoin identifié en raison ;
 - d'un impact modeste démontré *versus* placebo sur la morbidité ;
 - de l'absence de données d'efficacité à long terme ;
 - de l'absence de données sur la qualité de vie ;
 - de l'absence d'impact démontré sur l'organisation des soins et le parcours de soins et de vie du patient, notamment l'absence de démonstration en termes de diminution du recours à la dialyse et à la transplantation rénale et de réduction de la mortalité.

BENLYSTA (bélimumab) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par BENLYSTA (bélimumab) 120 mg et 400 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion et 200 mg en stylo prérempli est :

- modéré uniquement en association au traitement standard comprenant un corticoïde et un immunosuppresseur pour le traitement des adultes atteints de glomérulonéphrite lupique active de classe histologique III ou IV associées ou non à une classe V.

- **insuffisant** pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale pour le traitement des adultes atteints de glomérulonéphrites lupiques de classe V pure.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux (voie SC) et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités (voies IV et SC) en association au traitement standard comprenant une corticothérapie et un immunosuppresseur pour le traitement des adultes atteints de **glomérulonéphrite lupique active de classe histologique III ou IV associée ou non à une classe V et aux posologies de l'AMM,**

► **Taux de remboursement proposé : 30 %**

La Commission donne un avis défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans le traitement des adultes atteints de glomérulonéphrite lupique de classe V pure.

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

10.2.1 Dans la glomérulonéphrite lupique active de classe histologique III ou IV associées ou non à une classe V

Compte tenu :

- de la démonstration dans une étude de phase III randomisée, en double-aveugle, chez l'adulte atteint de glomérulonéphrite lupique active recevant un traitement standard comprenant un corticoïde à forte plus un immunosuppresseur, de la supériorité de BENLYSTA (bélimumab) par voie intraveineuse (IV) par rapport au placebo sur le critère de jugement principal [réponse rénale (PERR) à la semaine 104 : 43,0 % dans le groupe bélimumab versus 32,3 % dans le groupe placebo, $p = 0,0311$] ainsi que sur l'ensemble des critères de jugement secondaires hiérarchisés, tous des critères composites évaluant la fonction rénale ;
- des données de tolérance qui n'ont pas mis en évidence la survenue d'effets indésirables spécifiques chez les patients atteints de glomérulonéphrite lupique active par rapport à ceux sans atteinte rénale, et du profil de tolérance du bélimumab en association aux traitements qui est marqué principalement par un risque infectieux (pourcentage similaire dans le groupe placebo associé aux traitements standards, principalement des infections des voies aériennes supérieures) ;

mais tenant compte :

- d'une quantité d'effet modeste par rapport au placebo sur le critère de jugement principal et l'ensemble des critères de jugement secondaires hiérarchisés ;
- de l'absence de données sur la qualité de vie, or il s'agit d'une maladie qui a un fort impact sur la qualité de vie, notamment en raison de l'atteinte rénale sévère qui peut nécessiter une dialyse ou une transplantation rénale ;
- de l'absence d'étude clinique réalisée avec la voie sous-cutanée (SC), seule une étude pharmacocinétique étant disponible ;
- des risques de réactions systémiques d'hypersensibilité (voie IV et SC) et de réactions liées à la perfusion, sévères ou pouvant mettre en jeu le pronostic vital ainsi que des risques de troubles psychiatriques mentionnés dans le PGR ;

la Commission de la Transparence considère que **BENLYSTA (bélimumab), poudre pour solution à diluer pour perfusion et solution injectable en stylo prérempli, apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV), en association au traitement standard comprenant un corticoïde et un immunosuppresseur, dans la prise en charge des adultes atteints de glomérulonéphrite lupique active de classe histologique III ou IV associées ou non à une classe V.**

10.2.2 Dans la glomérulonéphrite lupique de classe histologique V pure

Sans objet.

010.3 Population cible

► Dans le périmètre de remboursement retenu par la Commission

La population cible de BENLYSTA (bélimumab) est définie par les adultes atteints de GNL active de classe III ou IV associées ou non à une classe V recevant un traitement standard.

Selon les données du régime général sur les personnes en affection longue durée au 31 décembre 2019, le taux de prévalence du lupus érythémateux disséminé (code CIM-10 M32) est estimé à 61 cas /100 000 personnes en France, soit 38 490 patients adultes.

Selon une étude observationnelle réalisée sur le registre des patients LS de la société espagnole de rhumatologie (RELESSER), 30,5 % des patients inclus avaient une GNL confirmée par biopsie rénale, parmi lesquels 70,2 % avaient une GNL de classe histologique III ou IV associée ou non à une classe V.

Dans une étude³², 55 % des patients atteints d'une GNL de classe III, IV associée ou non à une classe V ont une maladie rénale active.

Par conséquent, selon cette estimation, la population atteinte de GNL active de classe histologique III ou IV associée ou non à une classe V serait au maximum de 4 533 patients.

► Dans le périmètre non retenu pour le remboursement (GNL active de l'adulte de classe V)

Sans objet.

011 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

³² Schwartz N. et al. Journal of autoimmunity. 2006;27:242-50. Urinary TWEAK and the activity of lupus nephritis

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 09/06/2021 Date d'examen : 13/10/2021 Date d'adoption : 27/10/2021 Date d'audition : 15/12/2021
Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Association Française du Lupus et Lupus France
Expertise externe	Oui
Présentations concernées	<u>BENLYSTA 120 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion</u> 1 flacon en verre (CIP : 34009 580 875 8 5) <u>BENLYSTA 400 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion</u> 1 flacon en verre (CIP : 34009 580 876 4 6) <u>BENLYSTA 200 mg, solution injectable en stylo prérempli</u> Boîte/1 (CIP : 34009 301 268 9 9) Boîte/4 (CIP : 34009 301 269 0 5)
Demandeur	GlaxoSmithKline
Listes concernées	<u>BENLYSTA (bélimumab) 120 mg et 400 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion</u> Collectivités (CSP L.5123-2) <u>BENLYSTA 200 mg, solution injectable en stylo prérempli</u> Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 13/07/2011 (BENLYSTA 120 mg et 400 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion I.V.) Inscription d'un complément de gamme : 10/11/2017 (BENLYSTA 200 mg, solution injectable en stylo prérempli et solution injectable en seringue préremplie) Extension d'indication pédiatrique : 21/10/2019 Extension d'indication dans la glomérulonéphrite lupique : 30/04/2021 Engagements dans le cadre de l'AMM : - Le plan de gestion des risques (PGR) européen (« European Union Risk Management Plan for bélimumab » V40 (ref 2021N463256) prévoit de poursuivre le suivi et l'évaluation de tous les risques identifiés importants et potentiels, à travers le plan de pharmacovigilance et les activités de minimisation des risques.
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	<u>BENLYSTA (bélimumab) 120 mg et 400 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion</u> Liste I. Médicament réservé à l'usage hospitalier. Prescription réservée aux spécialistes en médecine interne, rhumatologie, néphrologie, dermatologie ou pédiatrie. <u>BENLYSTA 200 mg, solution injectable en stylo prérempli</u> Liste I. Médicament soumis à prescription initiale hospitalière annuelle. Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en médecine interne, rhumatologie, néphrologie ou dermatologie. Les deux premières administrations doivent être effectuées en milieu hospitalier.
Code ATC	L04AA26

* : cette date ne tient pas compte des éventuelles périodes de suspension pour incomplétude du dossier ou liées à la demande du laboratoire