

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
25 juin 2014

*L'avis de la Commission de la transparence adopté le 11 juin 2014 a fait l'objet
d'observations examinées le 25 juin 2014*

BENLYSTA 120 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion

Boîte de 1 flacon de 120 mg (CIP : 34009 580 875 8 5)

BENLYSTA 400 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion

Boîte de 1 flacon de 400 mg (CIP : 34009 580 876 4 6)

Laboratoire GLAXOSMITHKLINE

DCI	Bélimumab
Code ATC (2014)	L04AA26 (immunosuppresseur sélectif)
Motif de l'examen	Réévaluation du Service Médical Rendu à la demande de la Commission de la transparence. Réévaluation de l'ASMR à la demande du laboratoire.
Liste(s) concernée(s)	Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication(s) concernée(s)	« BENLYSTA (belimumab), en association au traitement habituel, est indiqué chez les patients adultes atteints de lupus systémique 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. »

SMR	Important
ASMR	Compte tenu d'une efficacité modeste, de l'absence de données dans les formes sévères d'atteinte rénale et neurologique et des incertitudes sur la tolérance à long terme, l'amélioration du service médical rendu de BENLYSTA, en association au traitement habituel, reste mineure (ASMR IV) dans la prise en charge des patients adultes atteints de lupus systémique actif avec présence d'auto-anticorps et activité de la maladie élevée malgré un traitement par antimalariques de synthèse, AINS, corticoïdes et éventuellement immunosuppresseurs en fonction des atteintes viscérales spécifiques.
Stratégie thérapeutique	Traitement de seconde intention dans le traitement des formes actives du lupus systémique, chez l'adulte, avec présence d'auto-anticorps et activité de la maladie élevée (définie par exemple par la présence d'auto-anticorps anti-ADN natif et un complément bas) en association au traitement standard par antimalariques de synthèse, AINS, corticoïdes et éventuellement immunosuppresseurs en fonction des atteintes viscérales spécifiques, après échec ou intolérance d'un traitement bien conduit.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	13/07/2011 (procédure centralisée)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament réservé à l'usage hospitalier. Prescription réservée aux spécialistes en médecine interne, rhumatologie, néphrologie ou dermatologie. PGR : études de tolérance à long terme
Classification ATC	2014 L Antinéoplasiques et immunomodulateurs L04 Immunosuppresseurs L04A Immunosuppresseurs L04AA Immunosuppresseurs sélectifs L04AA26 Belimumab

02 CONTEXTE

Lors de l'évaluation initiale de BENLYSTA, en vue de son inscription, la Commission de la transparence avait conclu à un service médical rendu (SMR) important et une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la prise en charge des patients adultes atteints de lupus systémique actif avec présence d'auto-anticorps et activité de la maladie élevée malgré un traitement par antimalariques de synthèse, AINS, corticoïdes et/ou immunosuppresseurs en fonction des atteintes spécifiques, compte tenu de l'absence de données dans les formes sévères d'atteinte rénale et neurologique et des incertitudes sur la tolérance à long terme (voir avis du 29 février 2012).

Dans ses recommandations, la Commission avait souhaité :

- réévaluer BENLYSTA dans un délai de 2 ans
- qu'un nombre significatif de patients français soit inclus dans l'étude à long terme versus placebo prévue dans le PGR et ayant pour objectif d'évaluer les risques infectieux et carcinogène à long terme.

Dans sa présente demande, le laboratoire soumet les nouvelles données d'efficacité et de tolérance disponibles et sollicite la réévaluation de l'ASMR sur la base des données portant sur l'épargne cortisonique, la diminution de la fatigue et la réduction des poussées.

03 INDICATION(S) THERAPEUTIQUE(S)

« BENLYSTA (belimumab), en association au traitement habituel, est indiqué chez les patients adultes atteints de lupus systémique 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. »

04 POSOLOGIE

« Le traitement par BENLYSTA (belimumab) doit être instauré et surveillé par un médecin expérimenté dans le diagnostic et le traitement du lupus systémique. Les perfusions de BENLYSTA (belimumab) doivent être administrées par un professionnel de santé qualifié et formé à l'administration d'un traitement par perfusion. L'administration de BENLYSTA (belimumab) peut provoquer des réactions d'hypersensibilité et des réactions liées à la perfusion. Par conséquent, BENLYSTA (belimumab) doit être administré dans un environnement disposant des moyens nécessaires pour prendre en charge immédiatement ce type de réactions.

Il n'existe pratiquement pas de données disponibles sur les effets de BENLYSTA (belimumab) chez les patients atteints de lupus systémique avec néphropathie lupique active et sévère ou qui présentent des manifestations actives et sévères du système nerveux central (SNC). BENLYSTA (belimumab) ne peut donc pas être recommandé pour traiter ces formes de lupus systémique.

Posologie

Une prémédication avec un antihistaminique, avec ou sans antipyrétique, peut être administrée avant la perfusion de BENLYSTA (belimumab).

La posologie recommandée de BENLYSTA (belimumab) 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. L'arrêt du traitement par BENLYSTA (belimumab) doit être envisagé en l'absence d'amélioration du contrôle de la maladie après 6 mois de traitement par BENLYSTA (belimumab).

Populations spéciales

Sujets âgés (> 65 ans)

L'efficacité et la tolérance de BENLYSTA (belimumab) n'ont pas été établies chez les sujets âgés. Les données chez les sujets de plus de 65 ans concernent moins de 1,6% de la population étudiée. L'utilisation de BENLYSTA (belimumab) chez les sujets âgés n'est donc pas recommandée sauf si les bénéfices attendus sont supérieurs aux risques. Si l'administration de BENLYSTA (belimumab) à des sujets âgés est jugée nécessaire, aucun ajustement posologique n'est requis.

Insuffisance rénale

Belimumab a été évalué chez un nombre limité de patients ayant un lupus systémique avec une insuffisance rénale.

Sur la base des informations disponibles, aucun ajustement posologique n'est requis chez les patients ayant une insuffisance rénale légère, modérée ou sévère. Cependant, la prudence est recommandée chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère en raison de l'absence de données dans cette population.

Insuffisance hépatique

Aucune étude spécifique n'a été menée avec BENLYSTA (belimumab) chez des patients ayant une insuffisance hépatique. Il est peu probable qu'un ajustement de la posologie soit nécessaire chez ces patients.

Population pédiatrique

La tolérance et l'efficacité de BENLYSTA (belimumab) chez l'enfant (de moins de 18 ans) n'ont pas été évaluées. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

BENLYSTA (belimumab) est administré par perfusion intraveineuse et doit être reconstitué et dilué avant son administration. Pour les instructions de reconstitution, de dilution et de conservation du médicament avant son administration, voir rubrique 6.6 (du RCP).

BENLYSTA (belimumab) doit être administré par perfusion pendant 1 heure.

BENLYSTA (belimumab) 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. »

05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

05.1 Médicaments

BENLYSTA est le seul traitement ayant une indication dans le lupus systémique, après échec du traitement standard (antimalariques de synthèse, AINS, corticoïdes et immunosuppresseurs).

05.2 Autres technologies de santé

Sans objet

► Conclusion

Il n'y a pas de comparateur cliniquement pertinent de BENLYSTA dans cette indication.

06 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Date de l'avis	29/02/2012 (inscription collectivités)
Indication	« BENLYSTA (belimumab), en association au traitement habituel, est indiqué chez les patients adultes atteints de lupus systémique 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. »
SMR	Le lupus systémique est une maladie auto-immune, protéiforme, touchant principalement les femmes en période d'activité ovulatoire (9 femmes pour 1 homme), polymorphique, évoluant par poussées de sévérité variable et pouvant mettre en jeu le pronostic vital. Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement symptomatique. Intérêt de santé publique Le lupus érythémateux systémique est une maladie rare. Le fardeau de cette pathologie est donc faible, tout comme celui relevant de l'indication. Il existe un besoin de santé publique (Second Plan « Maladies rares 2011-2014 »). Au vu des données disponibles, l'impact de BENLYSTA sur la morbi-mortalité des patients traités est faible et il n'existe pas d'impact sur leur qualité de vie. Par ailleurs, il n'est pas attendu d'impact de BENLYSTA sur l'organisation des soins. La transposabilité des résultats des essais à la pratique courante est discutable, en particulier du fait de l'exclusion des patients avec atteintes rénales et neurologiques sévères dans les essais et d'un

	doute sur la tolérance à long terme (en particulier sur le risque de survenue de cancers) de cet anticorps monoclonal. Aussi, la spécialité BENLYSTA apporte une réponse partielle au besoin de santé publique exprimé. En conséquence, il n'est pas attendu d'Intérêt de santé publique pour BENLYSTA dans cette indication. Le rapport efficacité/effets indésirables est moyen. Cette spécialité est un traitement de seconde intention dans le traitement des formes actives du lupus systémique, chez l'adulte, 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) en association au traitement standard, après échec ou intolérance d'un traitement bien suivi (antimalariques de synthèse, AINS, corticoïdes et/ou immunosuppresseurs en fonction des atteintes spécifiques). En l'absence de données dans les atteintes rénales et neurologiques sévères, il n'est pas recommandé de prescrire le belimumab dans ces formes de lupus. Il n'existe pas d'alternative thérapeutique validée en cas d'échec ou intolérance à un traitement comportant des antimalariques de synthèse, des AINS, des corticoïdes et des immunosuppresseurs. Le service médical rendu par BENLYSTA 120 mg et 400 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion est <u>important</u>.
ASMR	Compte tenu d'une efficacité modeste, de l'absence de données dans les formes sévères d'atteinte rénale et neurologique et des incertitudes sur la tolérance à long terme, l'amélioration du service médical rendu par BENLYSTA, en association au traitement habituel, est mineure (ASMR IV) dans la prise en charge des patients adultes atteints de lupus systémique actif avec présence d'auto-anticorps et activité de la maladie élevée malgré un traitement par antimalariques de synthèse, AINS, corticoïdes et/ou immunosuppresseurs en fonction des atteintes spécifiques.
Etudes demandées	La Commission demande à ce qu'un nombre significatif de patients français soit inclus dans l'étude à long terme versus placebo prévue dans le PGR et ayant pour objectif d'évaluer les risques infectieux et carcinogène à long terme. Le nombre de patients inclus devra être suffisant pour être représentatif de la situation française.

07 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

07.1 Efficacité

7.1.1 Rappel des données précédemment évaluées

L'efficacité et la tolérance du belimumab ont été évaluées dans deux études de phase III (BLISS 52 et BLISS 76)¹, comparatives, versus placebo, randomisées, chez des patients atteints de lupus systémique actif à l'inclusion selon les critères diagnostiques de l'*American College of Rheumatology* (ACR)² et caractérisé par :

- un score SELENA-SLEDAI³ ≥ 6 lors de la visite de sélection,
- et des anticorps anti-nucléaires (AAN) positifs (titre AAN $\geq 1:80$),
- et/ou des anticorps anti-ADN natif positifs (≥ 30 unités/ml) à deux mesures indépendantes avant la randomisation,
- et recevant un traitement standard du lupus (comportant un au moins des traitements suivants : AINS, antimalariques, corticoïdes, immunosuppresseurs) inchangé et à dose stable depuis au moins 30 jours. Ce traitement pouvait être ajusté pendant l'étude selon un schéma prédéfini dans le protocole. Les patients nécessitant une modification du traitement standard de leur lupus systémique en dehors de ceux autorisés par le protocole étaient déclarés en échec thérapeutique/non-répondeurs.

Un total de 1684 patients a été inclus répartis en trois groupes, belimumab 10 mg/kg, belimumab 1 mg/kg (posologie non retenue dans l'AMM) et placebo. Les traitements à l'étude ont été administrés en perfusion IV d'une heure tous les 28 jours jusqu'à 48 semaines dans l'étude BLISS 52 et jusqu'à 72 semaines dans l'étude BLISS 76. Le critère de jugement principal était le pourcentage de répondeurs SRI (« SLE Responder Index »), critère composite, mesuré à 52 semaines dans les deux études.

Le pourcentage de répondeurs SRI est défini par le pourcentage de patients satisfaisant simultanément aux 3 conditions suivantes :

- réduction d'au moins 4 points du score SELENA-SLEDAI,
- absence de nouvelle atteinte de système ou organe définie par un item BILAG A ou deux items BILAG B,
- absence d'aggravation de l'état de santé globale du patient jugé par le médecin, l'aggravation étant définie par une augmentation $> 0,30$ point sur l'échelle PGA.

Le pourcentage de répondeurs SRI à 52 semaines a été plus élevé avec le belimumab 10 mg/kg qu'avec le placebo :

- étude BLISS 52 : 57,6 % versus 43,6 %, soit une différence de **14,03 %** ($p = 0,0006$)
- étude BLISS 76 : 43,2 % versus 33,8 %, soit une différence de **9,41 %** ($p = 0,0207$)
- analyse combinée des deux études : 50,6 % versus 38,8 % soit une différence de **11,8 %** ($p < 0,0001$).

Ces différences observées en faveur du belimumab, bien que statistiquement significatives, sont modestes.

Une analyse groupée des 2 études, réalisée **a posteriori** à la demande de l'EMA a été réalisée **dans trois sous-groupes de patients dont les caractéristiques peuvent définir une maladie sévère**. Dans ces trois sous-groupes, les différences en termes de pourcentage de répondeurs SRI à 52 semaines en faveur du belimumab versus placebo ont été plus importantes que dans la population totale des études :

- score SELENA-SLEDAI ≥ 10 : **18,9 %**

¹ Voir avis de la CT du 29 février 2012

² Voir définition en annexe 1

³ Voir définition en annexe 2

- prise de corticoïdes et taux C3/C4 bas à l'inclusion : **21,1 %**
- taux C3/C4 bas et auto-anticorps anti-ADN natif : **19,8 %**.

Sur la base de ces résultats, l'indication de l'AMM a été limitée aux patients atteints de lupus actif avec auto-anticorps et avec une activité de la maladie élevée malgré un traitement standard.

Une étude de phase II randomisée en double aveugle versus placebo avait également été fournie dans le dossier (étude LSBL02). L'objectif de cette étude était d'évaluer l'efficacité de trois doses (1,4 et 10 mg/kg) de belimumab en association au traitement standard chez 449 adultes atteints de lupus systémique selon les critères de l'ACR de 1997 et actif défini par :

- un score SELENA-SLEDAI ≥ 4
- un historique d'auto-anticorps mesurables anti-nucléaires, anti-ADN natif, anti-Sm, anti-RNP, anti-Ro ou antiphospholipides.

Les patients devaient être sous traitement stable pour leur maladie lupique comportant (seul ou en association) :

- prednisone (5-40 mg/j)
- antimalariques
- AINS
- Immunosuppresseur (méthotrexate, azathioprine, leflunomide ou mycophénolate mofétil).

Cette étude a comporté une phase de traitement en double aveugle de 48 semaines avec une évaluation de l'efficacité aux semaines 24 et 52 et une phase d'extension (semaines 56 à 76) pendant laquelle tous les patients ont reçu le belimumab à la dose de 10 mg/kg (n = 345).

Les co-critères principaux d'efficacité étaient :

- le pourcentage de variation du score SELENA-SLEDAI à 24 semaines,
- et le délai de survenue de la première poussée lupique légère/modérée ou sévère (définie par l'indice SLE Flare Index (SFI) sur 52 semaines).

Aucune différence significative n'a été observée entre belimumab et placebo sur les deux co-critères de jugement principaux pour aucune des posologies étudiées.

Une analyse a posteriori a montré la supériorité du belimumab (toutes doses confondues) par rapport au placebo à la semaine 52 sur la variation du score SELENA-SLEDAI dans la population des patients ayant des auto-anticorps (titre d'AAN > 1:80 et/ou anticorps anti-ADN natif ≥ 30 UI/ml) et un score SELENA-SLEDAI ≥ 8 (sous-groupe prédéfini) à l'inclusion : -28,8 % avec le belimumab versus -14,2 % avec le placebo (p = 0,04335).

7.1.2 Nouvelles données cliniques d'efficacité

Le laboratoire a fourni une analyse a posteriori des études BLISS 52 et BLISS 76 combinées et les résultats à 7 ans de l'étude LSBL99, phase d'extension de l'étude de phase II LSBL02 sur l'épargne cortisonique, la fatigue (score FACIT-Fatigue⁴) et les poussées lupiques. Ces critères étaient des critères de jugement secondaires.

Etant donné que les patients inclus dans l'étude LSBL99 pouvaient avoir une forme légère à modérée de lupus systémique, ce qui n'est pas conforme à l'indication de l'AMM limitée à des formes sévères de la maladie, et que la méthodologie de la phase d'extension était non comparative, les résultats de cette étude ne peuvent être retenus.

Les résultats de l'étude observationnelle (OBSErve) réalisée aux Etats-Unis et en Allemagne ne seront pas présentés dans la mesure où ils ne reflètent la pratique clinique française.

⁴ FACIT-Fatigue : Questionnaire comportant 13 items évaluant cliniquement la fatigue associée aux maladies chroniques. Le score est coté de 0 (le score le plus mauvais) à 52 (score le meilleur), une différence positive indiquant une amélioration. Une différence de 3-4 points est considérée comme cliniquement pertinente.

➤ **Impact du belimumab sur la prise de corticoïdes oraux :**

Etudes BLISS 52 et BLISS 76 :

Dans l'étude BLISS 52, le pourcentage de patients dont la dose moyenne de prednisone a été réduite de $\geq 25\%$ depuis l'inclusion à $\leq 7,5$ mg/jour durant les semaines 40 à 52 a été plus important avec le belimumab, mais uniquement à la dose de 1 mg/kg, qu'avec le placebo (différence de 8,61 %, $p = 0,0252$)

Dans l'étude BLISS 76, aucune différence n'a été mise en évidence entre les groupes belimumab et placebo en termes d'épargne cortisonique.

L'analyse *a posteriori* combinant les résultats des deux études, montre une différence en faveur de la dose de 10 mg/kg de belimumab par rapport au placebo sur ce même critère : 17,9 % versus 12,3 %, $p = 0,0451$.

Dans cette analyse groupée, une différence en faveur du belimumab 10 mg/kg s'observe également sur les critères suivants (voir tableau 1) :

- Moyenne des diminutions de doses cumulées totales de corticoïdes
- Moyenne des augmentations des doses cumulées totales de corticoïdes
- Variation des doses cumulées moyennes de corticoïdes par rapport à l'inclusion
- Variation de la dose moyenne journalière de corticoïdes par rapport à l'inclusion.

Dans les sous-groupes de patients ayant une maladie active sévère caractérisée par un score SELENA-SLEDAI ≥ 10 , une prise de corticoïdes et un taux C3/C4 bas à l'inclusion ou un taux C3/C4 bas et auto-anticorps anti-ADN natif, une différence significative versus placebo en termes de pourcentage de patients dont la dose moyenne de prednisone a été réduite d'au moins 25 % depuis l'inclusion pour atteindre un niveau $\leq 7,5$ mg/jour durant les semaines 40 à 52 apparaît uniquement pour le sous-groupe de patients ayant un score SELENA-SLEDAI ≥ 10 (voir tableau 1).

Dans cette analyse, 1 684 patients ont été inclus. Au total, 86,3% des patients étaient traités pour leur maladie lupique par des corticoïdes dont 58% à une dose de prednisone ou équivalent $>7,5$ mg/j.

Tableau 1 : Analyse combinée des études BLISS 52 et BLISS 76 sur le pourcentage de patients de patients dont la dose moyenne de prednisone a été réduite d'au moins 25 % depuis l'inclusion pour atteindre un niveau $\leq 7,5$ mg/jour durant les semaines 40 à 52

Analyse combinée des études BLISS-52/76	Placebo N = 562	Belimumab 10 mg/kg N = 563
Dose moyenne de corticoïdes$\pm$ET à l'inclusion, mg/j	12,3 $\pm$ 7,9	12,8 $\pm$ 8,5
Réduction Prednisone $\geq 25\%$ versus inclusion pour atteindre une dose $\leq 7,5$ mg/jour entre les semaines 40 et 52		
n	318	324
Réponse (nombre, %)	39 (12,3%)	58 (17,9%)
p^1 (versus. placebo)		0,0451
Analyses post-hoc		
Moyenne des diminutions de doses cumulées totales de corticoïdes, mg	542	741
p^1 (versus. placebo)		0,017
Moyenne des augmentations de doses cumulées totales de corticoïdes, mg	1458	1272
p^1 (versus. placebo)		<0,001
Variation des doses cumulées moyennes de corticoïdes par rapport à l'inclusion, mg	916	531
p^1 (versus. placebo)		<0,001
Variation de la dose moyenne journalière de corticoïdes par rapport à l'inclusion, mg	+2,51	+1,46

p ¹ (versus. placebo)		<0,001
Analyse en sous-groupe : Score SELENA-SLEDAI ≥10		
Réduction Prednisone ≥ 25% versus inclusion pour atteindre une dose ≤ 7,5 mg/jour entre les semaines 40 et 52		
N	298	296
Réponse (nombre, %)	6,6%	17,2%
p ¹ (versus. placebo)		0,026
Analyse en sous-groupe : Prise de corticoïdes et C3/C4 bas à l'inclusion		
Réduction Prednisone ≥ 25% versus inclusion pour atteindre une dose ≤ 7,5 mg/jour entre les semaines 40 et 52		
N	309	327
Réponse (nombre, %)	11,2%	17,2%
p ¹ (versus. placebo)		0,0766
Analyse en sous-groupe : C3/C4 bas et présence d'auto-anticorps anti ADN natif		
Réduction Prednisone ≥ 25% versus inclusion pour atteindre une dose ≤ 7,5 mg/jour entre les semaines 40 et 52		
n	287	305
Réponse (nombre, %)	12,1%	18,5%
p ¹ (versus. placebo)		0,0964

➤ **Impact du belimumab sur la fatigue :**

Etudes BLISS 52 et BLISS 76 :

Dans l'étude BLISS 52, la variation moyenne du score FACIT-Fatigue à la semaine 52 par rapport à l'inclusion a été plus importante dans les groupes belimumab 10 mg/kg (4,8 points, p < 0,001) et 1 mg/kg (3,9 points, p < 0,01) comparativement au placebo (2,1 points).

Dans l'étude BLISS 76, la variation moyenne du score FACIT-Fatigue à la semaine 52 par rapport à l'inclusion a été plus importante par rapport au placebo (2,9) uniquement dans le groupe belimumab 1 mg/kg (5,7, p < 0,001).

Toutefois, dans les deux études, les différences observées dans chacune de ces analyses n'ont pas atteint le seuil d'une différence minimale cliniquement pertinente (≥ 3 points).

L'analyse *a posteriori* combinant les résultats des deux études, montre une variation moyenne du score FACIT-Fatigue à la semaine 52 par rapport à l'inclusion plus importante dans le groupe belimumab 10 mg/kg comparativement au groupe placebo (4,70 versus 2,46 ; p = 0,0006).

Dans les sous-groupes de patients ayant une maladie active sévère caractérisée par un score SELENA-SLEDAI ≥ 10, une prise de corticoïdes et un taux C3/C4 bas à l'inclusion ou un taux C3/C4 bas et auto-anticorps anti-ADN natif, une différence significative en faveur du belimumab 10 mg/kg a été mise en évidence par rapport au placebo, toutefois cette différence était cliniquement pertinente uniquement dans le sous-groupe des patients ayant une prise de corticoïde et un taux de C3/C4 bas à l'inclusion : 4,98 versus 1,82 soit une différence de 3,16 points (p < 0,0001).

➤ **Impact du belimumab sur la survenue des poussées lupiques :**

Etudes BLISS 52 et BLISS 76 :

Dans l'étude BLISS 52, le délai médian jusqu'à la première poussée a été allongé dans les groupes belimumab 10 mg/kg (119 jours ; p = 0,0036) et 1 mg/kg (126 jours ; p = 0,0026) comparativement au placebo (84 jours).

Le pourcentage de patients avec poussée sévère a été moins important dans le groupe belimumab 10 mg/kg par rapport au placebo (13,8 % versus 23 %, p = 0,0055).

Dans l'étude BLISS 76, aucune différence n'a été observée après 52 semaines entre les groupes belimumab et le placebo en termes de délai moyen jusqu'à la première poussée et de pourcentage de patients ayant eu une poussée sévère.

L'analyse a posteriori combinant les résultats des deux études montre un délai moyen jusqu'à la première poussée allongé chez les patients recevant belimumab 10 mg/kg, comparé à ceux recevant le placebo (110 versus 84 jours ; RR = 0,84 ; p = 0,012).

Toutefois, il n'a pas été observé de différence significative sur le nombre moyen de poussées sévères à 52 semaines entre belimumab (0,79 poussée) et placebo (1,01 poussée).

Le pourcentage de patients ayant eu une poussée lupique sévère au cours des 52 semaines de traitement a été réduit dans le groupe belimumab 10 mg/kg comparativement au groupe placebo (15,6 % versus 23,7 % ; p = 0,0011).

Dans les sous-groupes de patients ayant une maladie active sévère caractérisée par un score SELENA-SLEDAI ≥ 10 , une prise de corticoïdes et un taux C3/C4 bas à l'inclusion ou un taux C3/C4 bas et auto-anticorps anti-ADN natif, une différence significative en faveur du belimumab 10 mg/kg a été mise en évidence par rapport au placebo après 52 semaines sur :

- le nombre moyen de poussées,
- le délai moyen jusqu'à la première poussée sévère et
- le pourcentage de patients ayant eu une poussée sévère (voir tableau 2).

Tableau 2 : Analyse combinée des études BLISS 52 et BLISS 76 sur les poussées lupiques

Analyse combinée des études BLISS-52/76 (post hoc)	Placebo n = 562	Belimumab 10 mg/kg n = 563
Patients : n	557	556
Nombre moyen de poussées sévères par sujet entre l'inclusion et la semaine 52 $\pm$ ET	1,01 $\pm$ 0,09	0,79 $\pm$ 0,09
p		0,0754
Délai moyen jusqu'à la 1ère poussée sévère		0,70
Risque relatif		0,00244
p ¹		
Risque de poussées lupiques sévères au cours des 52 semaines de traitement	23,7%	15,6%
p ¹		0,0011
Sous-groupe Score SELENA-SLEDAI ≥ 10	n= 298	n=296
Nombre moyen de poussées sévères par sujet entre l'inclusion et la semaine 52	1,32	0,84
p ¹		0,0124
Délai moyen jusqu'à la 1ère poussée sévère sur 52 semaines		
HR		0,58 (0,41 ; 0,81)
p ¹		0,0017
Patients présentant une poussée sévère sur 52 semaines de traitement (%)	28.9%	17.9%
p ¹		0,0017
Sous-groupe C3/C4 bas et Prise de corticoïdes à l'inclusion	n=309	n=327
Nombre moyen de poussées sévères par sujet entre l'inclusion et la semaine 52	3,83	2,68
p ¹		< 0,0001
Délai moyen jusqu'à la 1ère poussée sévère sur 52 semaines		
HR		0.63 (0,45 ; 0,87)
p ¹		0,0047
Patients présentant une poussée sévère sur 52 semaines de traitement (%)	28.5%	19.0%

	p ¹	0,0047
Sous-groupe C3/C4 bas et présence d'auto-anticorps anti ADN natif		
	n=287	n=305
Nombre moyen de poussées sévères par sujet entre l'inclusion et la semaine 52	3,99	2,73
	p ¹	< 0,0001
Délai moyen jusqu'à la 1ère poussée sévère sur 52 semaines		
	HR	0,61 (0,44 ; 0,85)
	p ¹	0,0038
Patients présentant une poussée sévère sur 52 semaines de traitement (%)	29,6%	19,0%
	p ¹	0,0038

07.2 Tolérance/Effets indésirables

7.2.1 Données de tolérance des études BLISS 52 et BLISS 76

Dans les études BLISS 52 et BLISS 76, les événements indésirables les plus fréquents avec le belimumab ont été : la diarrhée (12,2 % versus 9,9 % avec le placebo), des nausées (15,1 % versus 12,6 %), des infections (70 % versus 67 %), de la fièvre (9,6 % versus 7,9 %), des réactions liées à la perfusion incluant des réactions d'hypersensibilité (16,9 % versus 14,7 %), des troubles psychiatriques (insomnie, dépression, anxiété), une leucopénie, et des douleurs des extrémités.

7.2.2 Données issues des PSUR

Les données de pharmacovigilance ont conduit à la modification du RCP en ce qui concerne les réactions d'hypersensibilité et les infections.

Réactions d'hypersensibilité :

Les réactions d'hypersensibilité sont mentionnées dans le RCP depuis l'obtention de l'AMM avec une mise en garde recommandant l'administration de BENLYSTA par un professionnel de santé qualifié et formé à l'administration d'un traitement par perfusion et dans un environnement disposant de moyens nécessaires pour prendre en charge ce type de réactions potentiellement sévères. Au cours des études cliniques, les réactions étaient de survenue immédiate et d'évolution favorable.

Depuis la commercialisation, 5 cas de réaction d'hypersensibilité (dont un fatal) sont survenus dans un délai de 4 heures à plusieurs heures post perfusion et 3 cas de façon retardée 7 jours après la perfusion. Les réactions d'hypersensibilité retardée ont été un rash, des nausées, une fatigue et un œdème facial et ont été d'évolution favorable.

A la suite de ces événements, le RCP a été modifié en mars 2012 pour signaler le risque de réactions d'hypersensibilité après plusieurs heures suivant l'administration de belimumab avec une recommandation de surveillance médicale pendant une période prolongée (plusieurs heures) après les deux premières perfusions au minimum ainsi que celle d'une sensibilisation des patients à ce risque.

Le RCP a été modifié pour inclure une mise en garde sur le risque d'hypersensibilité retardée (délai de survenue > 72 heures) en décembre 2013.

Infections :

Les infections font partie des événements indésirables fréquemment rapportés au cours du traitement par belimumab. Ils sont liés au traitement par belimumab mais aussi à la pathologie elle-même et aux autres traitements immunosuppresseurs.

Le reclassement des infections rapportées au cours des études de phase II et III ont conduit à la modification du RCP en mai 2012 pour préciser les infections bactériennes comme effet indésirable très fréquent.

Le taux de sepsis a été stable (0,54/100 patients-années, IC_{95%} = [0,37 ; 0,74]) et n'apparaît pas supérieur à celui observé dans le groupe placebo (0,52/100 patients-années, IC_{95%} = [0,14 ; 1,33]). Les taux d'infections opportunistes sont restés stables et ne sont pas augmentés par rapport aux données de la littérature concernant les patients lupiques. Des cas ont été rapportés après commercialisation, ce qui a conduit à la modification du RCP en juillet 2013 pour élargir l'expérience aux données post-commercialisation.

7.2.3 Données de tolérance à long terme

L'étude LBSL99, phase d'extension ouverte non comparative de l'étude de phase II LBSL02, fournit des données de tolérance à 7 ans. Tous les patients inclus dans cette phase d'extension ont reçu le belimumab à la dose de 10 mg/kg tous les 28 jours conformément à l'AMM. Après 7 ans d'étude, 190 patients étaient toujours inclus dans l'étude sur 296 initialement inclus et traités par belimumab dans la phase d'extension.

L'incidence des événements indésirables a été calculée par période d'une année. L'incidence de ces événements (événements indésirables tous confondus, événements indésirables graves, infections globales, infections graves, cancers et décès) est restée stable tout au long de l'étude (voir tableau 3).

Tableau 3 : Evolution de l'incidence des événements indésirables (EI) sous belimumab jusqu'à 7 ans

Type d'EI	Nombre de patients ayant eu un EI par intervalle de temps (taux d'incidence pour 100 patients-années)						
	0-1 an N = 424	1-2 ans N = 339	2-3 ans N = 274	3-4 ans N = 248	4-5 ans N = 223	5-6 ans N = 208	6-7 ans N = 190
Tous EI	413 (110)	322 (107)	260 (100,8)	237 (101,2)	211 (97,8)	191 (96,7)	172 (103)
EI graves	70 (18,7)	52 (17,4)	49 (19,0)	31 (13,2)	41 (19,0)	32 (16,2)	30 (18,0)
Arrêt dû à un EI	24 (6,4)	8 (2,7)	5 (1,9)	8 (3,4)	6 (2,8)	6 (3,0)	5 (3,0)
Toutes infections	313 (83,7)	237 (79,2)	192 (74,4)	181 (77,3)	145 (67,2)	126 (63,8)	128 (76,6)
Infections graves	22 (5,9)	14 (4,7)	8 (3,1)	8 (3,4)	6 (2,8)	8 (4,0)	5 (3,0)
EI dus à injection*	87 (23,3)	32 (10,7)	14 (5,4)	14 (6,0)	8 (3,7)	6 (3,0)	2 (1,2)
EI graves dus à injection	0	0	1 (0,4)	0	0	0	0
Tumeurs maligne**	1 (0,3)	3 (1,7)	3 (1,2)	4 (1,7)	4 (1,9)	5 (2,5)	2 (1,2)
Mortalité	3*** (0,8)	0	1 (0,4)	1 (0,4)	0	0	2 (1,2)

* : y compris des réactions d'hypersensibilité

** : incluant des organes solides définis et non définis, mélanomes cutanés ou non et tumeur hématologique maligne.

*** : 2 patients sous belimumab sont décédés pendant la période en double aveugle de 52 semaines et un patients traité par placebo pendant la période en double aveugle puis par belimumab après environ 232 jours d'exposition au belimumab.

7.2.4 Plan de gestion de risques (PGR)

Aucune modification du profil de risques identifiés et potentiels n'est intervenue depuis l'obtention de l'AMM.

Les risques identifiés sont les réactions d'hypersensibilité et les infections.

Les risques potentiels sont les cancers, une immunogénicité, des effets sur l'immunisation incluant les interactions avec les vaccins vivants et les événements psychiatriques (dépression, comportement suicidaire).

La réalisation d'une étude comparative versus placebo à long terme (5 ans), devant inclure 5.000 patients, pour évaluer les risques infectieux et carcinogène à plus long terme initialement prévue dans le PGR a été remplacée par deux études post-AMM de tolérance (décision de la Commission européenne du 24 octobre 2012) :

- une étude double aveugle versus placebo chez 5000 patients. L'étude évaluera sur une période minimale de 1 an, l'incidence de la mortalité toutes causes confondues et celle des événements indésirables d'intérêt particulier chez les patients atteints de lupus systémique. Il s'agit des infections graves (y compris les infections opportunistes graves et non graves et les LEMP), des tumeurs malignes (y compris les cancers de la peau non mélanomes), des réactions graves d'hypersensibilité et liées à la perfusion et des événements psychiatriques graves incluant troubles de l'humeur, anxiété et suicide.
- une étude prospective observationnelle de suivi de la tolérance à long terme dans laquelle 2000 patients traités par belimumab seront suivis pendant une durée minimale de 5 ans. Ce registre incluant un groupe contrôle de 1 000 patients permettra d'évaluer l'incidence de la mortalité toutes causes confondues et des événements indésirables d'intérêt particulier chez les patients atteints de lupus systémique tels que les infections graves (y compris les infections opportunistes et les LEMP), certains événements psychiatriques graves et les tumeurs malignes (y compris cancer de la peau non-mélanome).

07.3 Résumé & discussion

Les nouvelles données fournies par le laboratoire reposent essentiellement sur une analyse *a posteriori* des études BLISS 52 et BLISS 76 combinées, sur l'épargne cortisonique, la fatigue (score FACIT-Fatigue⁵) et les poussées lupiques, critères de jugement secondaires de ces études.

Les études de phase III, BLISS 52 et BLISS 76, étaient des études comparatives, versus placebo, randomisées, chez des patients atteints de lupus systémique actif à l'inclusion selon les critères diagnostiques de l'*American College of Rheumatology (ACR)*⁶ et caractérisé par :

- un score SELENA-SLEDAI⁷ ≥ 6 lors de la visite de sélection,
- et la présence des anticorps anti-nucléaires (AAN) (titre AAN $\geq 1:80$),
- et/ou la présence des anticorps anti-ADN natif positifs (≥ 30 unités/ml) à deux mesures indépendantes avant la randomisation

et recevant un traitement standard du lupus (comportant un au moins des traitements suivants : AINS, antimalariques, corticoïdes, immunosuppresseurs) inchangé et à dose stable depuis au moins 30 jours. Ce traitement pouvait être ajusté pendant l'étude selon un schéma prédéfini dans le protocole. Les patients nécessitant une modification du traitement standard de leur lupus systémique en dehors de ceux autorisés par le protocole étaient déclarés en échec thérapeutique/non-répondeurs.

Dans ces études, une analyse a porté sur différents sous-groupes de patients définis *a posteriori* ayant une maladie active sévère caractérisée par :

1. un score SELENA-SLEDAI ≥ 10
2. une prise de corticoïdes et un taux C3/C4 bas à l'inclusion
3. un taux C3/C4 bas et auto-anticorps anti-ADN natif.

Pour rappel, le critère de jugement principal de ces études était un critère composite, le pourcentage de répondeurs SRI (« SLE Responder Index ») mesuré à 52 semaines, défini par le pourcentage de patients satisfaisant simultanément aux 3 conditions suivantes :

- réduction d'au moins 4 points du score SELENA-SLEDAI,
- absence de nouvelle atteinte de système ou organe définie par un item BILAG A ou deux items BILAG B,

⁵ FACIT-Fatigue : Questionnaire comportant 13 items évaluant cliniquement la fatigue associée aux maladies chroniques. Le score est coté de 0 (le score le plus mauvais) à 52 (score le meilleur), une différence positive indiquant une amélioration. Une différence de 3-4 points est considérée comme cliniquement pertinente.

⁶ Voir définition en annexe 1

⁷ Voir définition en annexe 2

- absence d'aggravation de l'état de santé globale du patient jugé par le médecin, l'aggravation étant définie par une augmentation > 0,30 point sur l'échelle PGA.

Les résultats ont mis en évidence une différence modeste en faveur du belimumab 10 mg/kg en termes de pourcentage de répondeurs SRI à 52 semaines (14,03 % dans l'étude BLISS 52 et 9,41 % dans l'étude BLISS 76). Cette différence a été doublée dans les trois sous-groupes ayant une maladie active sévère définis *a posteriori*.

Les nouveaux résultats présentés ont montré :

- **En termes d'épargne cortisonique**, une différence en faveur du belimumab 10 mg/kg par rapport au placebo sur le pourcentage de patients dont la dose moyenne de prednisone a été réduite d'au moins 25 % depuis l'inclusion pour atteindre un niveau $\leq 7,5$ mg/jour durant les semaines 40 à 52, (17,9 % versus 12,3 %, $p = 0,0451$). Dans les sous-groupes de patients ayant une maladie active sévère, une différence versus placebo a été observée uniquement dans le sous-groupe de patients ayant un score SELENA-SLEDAI ≥ 10 (17,2 % versus 6,6 %, $p = 0,026$).
- **En termes de fatigue**, une variation moyenne du score FACIT-Fatigue à la semaine 52 par rapport à l'inclusion plus importante dans le groupe belimumab 10mg/kg comparativement au groupe placebo (4,70 versus 2,46 ; $p=0,0006$), toutefois la différence n'est pas cliniquement pertinente (< 3 points).
Dans les sous-groupes de patients ayant une maladie active sévère, une différence cliniquement pertinente en faveur du belimumab 10 mg/kg a été mise en évidence par rapport au placebo uniquement dans le sous-groupe des patients ayant une prise de corticoïde et un taux de C3/C4 bas à l'inclusion : 4,98 versus 1,82 soit une différence de 3,16 points ($p < 0,0001$).
- **En termes de poussées lupiques**, la supériorité du belimumab 10 mg/g par rapport au placebo sur le délai moyen jusqu'à la première poussée (110 versus 84 jours ; $RR = 0,84$; $p = 0,012$) et le pourcentage de patients ayant eu une poussée lupique sévère au cours des 52 semaines de traitement (15,6 % versus 23,7 % ; $p = 0,0011$).
Cependant, il n'a pas été observé de différence entre belimumab et placebo sur le nombre moyen de poussées sévères à 52 semaines (0,79 versus 1,01 poussée).
Dans les sous-groupes de patients ayant une maladie active sévère une différence en faveur du belimumab 10 mg/kg a été mise en évidence par rapport au placebo sur les trois critères.
- **En termes de tolérance**, un profil de tolérance non modifié depuis la commercialisation du belimumab.
La phase d'extension ouverte d'une étude de phase II d'une durée de 7 ans, pendant laquelle tous les patients ont reçu le belimumab à la dose de 10 mg/kg tous les 28 jours, a montré que l'incidence des événements indésirables (événements indésirables tous confondus, événements indésirables graves, infections globales, infections graves, cancers et décès) est restée stable tout au long de l'étude.
Les données de pharmacovigilance ont permis de préciser la nature des réactions d'hypersensibilité qui peuvent survenir dans les 4 heures suivant l'administration ou de façon retardée 7 jours après l'administration.
Une surveillance pendant plusieurs heures après l'administration est recommandée dans le RCP. Les risques identifiés (hypersensibilité et infections) et potentiels (cancers, immunogénicité, effets sur l'immunisation incluant les interactions avec les vaccins vivants et les événements psychiatriques dont dépression et comportement suicidaire) restent à surveiller dans le PGR. Deux études de tolérance (une étude clinique randomisée en double aveugle versus placebo et une étude observationnelle pendant au moins 5 ans) doivent être réalisées pour préciser la tolérance du belimumab.

Au total, il se dégage des nouveaux résultats présentés par le laboratoire, une supériorité du belimumab 10 mg/kg par rapport au placebo, significative au plan statistique et cliniquement pertinente, sur l'épargne cortisonique et les poussées lupiques (augmentation du délai jusqu'à la

première poussée et pourcentage moindre de patients ayant eu une poussée sévère) mais pas en termes de fatigue.

Dans les sous-groupes de patients ayant une maladie active et sévère, définis *a posteriori*, le belimumab a été supérieur au placebo, à 52 semaines, sur le nombre moyen de poussées lupiques sévères de traitement, le pourcentage de patients ayant eu au moins une poussée sévère et le délai moyen jusqu'à la première poussée sévère. En termes d'épargne cortisonique et de réduction de la fatigue, les résultats non homogènes d'un sous-groupe à l'autre ne permettent pas de conclure à l'intérêt du belimumab par rapport au placebo sur ces critères dans cette sous-population.

Le profil de tolérance reste inchangé avec toutefois des précisions apportées sur la survenue de réactions d'hypersensibilité dans les heures qui suivent l'administration à plusieurs jours. Des données complémentaires à long terme sont nécessaires pour évaluer notamment les risques de cancers, de troubles psychiatriques et sur l'immunité.

07.4 Programme d'études

Deux études sont programmées dans le PGR voir ci-dessus § 7 .2.4) afin d'étudier la tolérance du belimumab, en particulier les risques d'infections graves et opportunistes, de tumeurs malignes et les réactions d'hypersensibilité.

08 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Le traitement de fond du lupus systémique, dont l'objectif est la prévention des rechutes, fait appel aux antimalariques de synthèse (chloroquine, hydroxychloroquine) et/ou aux corticoïdes à faibles doses (si une corticothérapie a été instaurée à l'occasion d'une poussée).

Les agents immunosuppresseurs ou immunomodulateurs, ayant une AMM dans le lupus systémique comme l'azathioprine et le cyclophosphamide ou n'ayant pas d'AMM dans cette indication comme le léflunomide, le méthotrexate, le mycophénolate mofetil et la ciclosporine, sont utilisés dans des formes plus sévères ou plus actives de la maladie, mal contrôlées par les antimalariques et les corticoïdes à faibles doses, ou aux formes nécessitant l'administration prolongée de corticoïdes. Le choix du traitement est fonction du type d'atteinte et de sa sévérité (voir PNDS-ALD 21, janvier 2010).

Dans les formes plus sévères, les corticoïdes à fortes doses sont habituellement prescrits. Les corticoïdes locaux peuvent être utilisés dans les formes cutanées.

Les AINS et les antalgiques peuvent avoir un intérêt dans les formes ostéo-articulaires peu sévères.

Le thalidomide a une autorisation de remboursement dérogatoire dans le cadre de l'article L162-17-2-1 du CSS (JO du 20/10/09) dans le traitement du lupus érythémateux cutané ayant résisté aux traitements classiques.

Lorsque la maladie est sévère ou réfractaire, le recours à des associations thérapeutiques est fréquent.

Le belimumab, anticorps anti-BLyS (protéine humaine activant les lymphocytes B), est un traitement de seconde intention, en association au traitement standard, dans le lupus systémique actif de l'adulte, avec présence d'auto-anticorps et activité de la maladie élevée après échec ou intolérance d'un traitement bien suivi par antimalariques de synthèse, AINS, corticoïdes et éventuellement immunosuppresseurs en fonction des atteintes viscérales spécifiques.

Le belimumab n'a pas été étudié dans les atteintes rénales et neurologiques sévères. Par conséquent, il n'est pas recommandé de le prescrire dans ces formes de lupus.

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

09.1 Service Médical Rendu

► Le lupus systémique est une maladie auto-immune, protéiforme, touchant principalement les femmes en période d'activité ovulatoire (9 femmes pour 1 homme), polymorphique, évoluant par poussées de sévérité variable et pouvant mettre en jeu le pronostic vital.

► Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement symptomatique.

► Le rapport efficacité/effets indésirables est moyen.

► Ces spécialités sont des traitements de seconde intention dans le traitement des formes actives du lupus systémique, chez l'adulte, 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) en association au traitement standard, après échec ou intolérance d'un traitement bien suivi par antimalariques de synthèse, AINS, corticoïdes et éventuellement immunosuppresseurs en fonction des atteintes viscérales spécifiques. En l'absence de données dans les atteintes rénales et neurologiques sévères, il n'est pas recommandé de prescrire le belimumab dans ces formes de lupus.

► Il n'existe pas d'alternative thérapeutique validée en cas d'échec ou intolérance à un traitement comportant des antimalariques de synthèse, des AINS, des corticoïdes et des immunosuppresseurs.

► Intérêt de santé publique :

Le poids du lupus systémique en échec des traitements standards sur la santé publique, du fait de sa rareté est faible.

Il existe un besoin de santé publique (Second Plan « Maladies rares 2011-2014 »).

Au vu des données disponibles, l'impact de BENLYSTA sur la morbi-mortalité des patients traités est faible et il n'y a pas de démonstration de son impact sur leur qualité de vie. Par ailleurs, il n'est pas attendu d'impact de BENLYSTA sur l'organisation des soins.

La transposabilité des résultats des essais à la pratique courante est discutable, en particulier du fait des difficultés à évaluer la réponse au traitement, le score composite SRI utilisé dans les études n'étant pas adapté à la pratique clinique, du fait de l'exclusion des patients avec atteintes rénales et neurologiques sévères dans les essais et d'un doute sur la tolérance à long terme (en particulier sur le risque de survenue de cancers) de cet anticorps monoclonal.

Aussi, la spécialité BENLYSTA apporte une réponse partielle au besoin de santé publique exprimé.

En conséquence, il n'est pas attendu d'impact de BENLYSTA sur la santé publique, dans cette indication.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par BENLYSTA 120 mg et 400 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion, est important dans le traitement des formes actives du lupus systémique, chez l'adulte, 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) en association au traitement standard, après échec ou intolérance d'un traitement bien suivi par antimalariques de synthèse, AINS, corticoïdes et éventuellement immunosuppresseurs en fonction des atteintes viscérales spécifiques.

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans le traitement des formes actives du lupus systémique, chez l'adulte, 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) en association au traitement standard, après échec ou intolérance d'un traitement bien suivi par antimalariques de synthèse, AINS, corticoïdes et éventuellement immunosuppresseurs en fonction des atteintes viscérales spécifiques et aux posologies de l'AMM.

► **Taux de remboursement proposé : 65 %**

09.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu d'une efficacité modeste, de l'absence de données dans les formes sévères d'atteinte rénale et neurologique et des incertitudes sur la tolérance à long terme, l'amélioration du service médical rendu de BENLYSTA, en association au traitement habituel reste mineure (ASMR IV) dans la prise en charge des patients adultes atteints de lupus systémique actif avec présence d'auto-anticorps et activité de la maladie élevée malgré un traitement par antimalariques de synthèse, AINS, corticoïdes et éventuellement immunosuppresseurs en fonction des atteintes viscérales spécifiques.

010 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► **Conditionnements**

Ils sont adaptés aux conditions de prescription.

► **Demandes de données**

La Commission regrette l'absence de données cliniques dans les formes actives et sévères de lupus systémique d'atteinte rénale et neurologique qui sont les formes les plus susceptibles de bénéficier d'un traitement de seconde intention en cas d'échec du traitement standard par antimalariques de synthèse, AINS, corticoïdes et éventuellement immunosuppresseurs en fonction des atteintes viscérales spécifiques.

ANNEXE 1 : Critères de classification de l'*American College of Rheumatology* pour le lupus systémique

Selon les recommandations de l'ACR (1999), un lupus systémique chez l'adulte doit être suspecté lorsque le patient présente deux caractéristiques ou plus figurant au tableau ci dessous. Le diagnostic du LS est posé si **au moins quatre de ces critères** sont présents.

ANNEXE 2 : SLEDAI/SELENA-SLEDAI

Le SLEDAI est un indice validé et pondéré pour évaluer l'activité du lupus systémique. L'activité de la maladie est évaluée dans neuf systèmes de l'organisme en fonction de signes cliniques et de symptômes, de tests de laboratoire et de l'évaluation du médecin. L'outil ne comptabilise pas les symptômes subjectifs, tels que la fatigue qui constitue un des symptômes constitutionnels les plus fréquents au cours de la maladie. Les signes cliniques sont pris en considération s'ils sont présents au moment de la visite ou dans les 10 jours qui précèdent (Griffiths, 2005⁸). Les scores pondérés par organe (24 items au total) sont additionnés comme suit :

- système nerveux central et les atteintes vasculaires : score de 8 pour chaque item
- système rénal et le système musculo-articulaire : score de 4 pour chaque item
- peau, muqueuses et tests immunologiques : score de 2 pour chaque item
- symptômes constitutionnels et système hématologique : score de 1 pour chaque item.

Le SELENA-SLEDAI est une version modifiée du SLEDAI. La description de certains paramètres est légèrement modifiée, mais les systèmes/organes et les scores pondérés sont les mêmes que pour SLEDAI. Le SELENA-SLEDAI mesure la présence ou l'absence de signes cliniques, de symptômes ou d'anomalies de laboratoire du lupus systémique. Il ne tient pas compte de l'évolution des signes et des symptômes (amélioration ou aggravation) par rapport à la visite précédente. Par conséquent, le SELENA-SLEDAI n'est pas très sensible aux changements car la résolution complète des signes ou des symptômes est nécessaire pour indiquer un changement dans l'activité de la maladie. Par ailleurs, le SELENA-SLEDAI ne comprend des évaluations que pour deux biomarqueurs liés à l'activité du lupus systémique (taux de complément et présence d'anti-ADN natif). Ni les autres auto-anticorps, ni le taux du BLYS (pourtant corrélé à l'activité de la maladie et de ses manifestations cliniques) ne sont évalués dans le SELENA-SLEDAI (Bombardier, 1992⁹).

Le score maximum théorique du SLEDAI est de 105 (si le patient présente simultanément les 24 manifestations cliniques ou biologiques – situation inconcevable en pratique). Un score ≥ 20 correspond à une « très haute activité » du lupus systémique.

Les catégories d'activité de la maladie ont été définies à partir des scores SLEDAI comme suit (Petri, 1999¹⁰) :

- SLEDAI 0 = pas d'activité
- SLEDAI 1-5 = activité légère
- SLEDAI 6-10 = activité moyenne
- SLEDAI 11-19 = activité élevée

⁸ Griffiths B, Mosca M, Gordon C. Assessment of patients with systemic lupus erythematosus and the use of lupus disease activity indices. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* 2005; 19: 685–708

⁹ Bombardier C, Gladman DD, Urowitz MB, Caron D, Chang CH, and the Committee on prognosis studies in SLE. Derivation of the sledai. A disease activity index for lupus patients. *Arthritis and Rheumatism* 1992; 35: 630-40

¹⁰ Petri M, Buyon J and Kim M. Classification and definition of major flares in SLE clinical trials. *Lupus* 1999 ; 8, 685-91.

- SLEDAI ≥ 20 = très haute activité.

Une poussée de la maladie a été définie comme une augmentation de 3 points ou plus du SLEDAI ou SELENA-SLEDAI. Une augmentation de plus de 5 points est associée à l'introduction d'une nouvelle thérapie ou à une modification du traitement dans plus de 50% des cas.

Une réduction de 4 points ou plus du score SELENA-SLEDAI a été définie dans les études comme une réduction cliniquement pertinente de l'activité de la maladie.

Remarque : ce seuil de pertinence clinique ne fait actuellement pas l'objet d'un consensus.

ANNEXE 3 : BILAG

L'indice BILAG est une mesure clinique de l'activité du lupus systémique. C'est un score validé sur la base d'avis d'experts. Contrairement au SELENA-SLEDAI, l'activité de la maladie dans huit systèmes/organes différents est comptée séparément (constitutionnel, cutanéomuqueux, neurologique, musculo-articulaire, cardio-respiratoire, vasculaire, rénal et hématologique). L'indice comprend 86 items et inclut les résultats rénaux et hématologiques mais pas les tests immunologiques (Griffiths, 2005⁴).

Le score est basé sur le principe de l'intention du médecin de traiter un processus pathologique :

- BILAG **A** (ACTION) : manifestations graves de la maladie nécessitant des fortes doses de corticoïdes (prednisone ou équivalent ≥ 20 mg/jour) et/ou des agents cytotoxiques.
- BILAG **B** (BEWARE) : manifestations plus modérées de la maladie nécessitant des faibles doses de corticoïdes, des antipaludéens ou des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).
- BILAG **C** (CONTENTMENT) : symptômes légers nécessitant seulement un traitement symptomatique (c'est à dire analgésiques ou AINS).
- BILAG **D** (DISCOUNT) : aucun symptôme dans un système d'organes qui a déjà été touché précédemment.
- BILAG **E** (No EVIDENCE) : aucun symptôme dans un système d'organes qui n'a jamais été précédemment affecté.

Des scores numériques pondérés ont été assignés à chacun des scores ci-dessus (A = 9, B = 3, C = 1 et D / E = 0), il est donc également possible de calculer un score global allant de 0 à 72. Toutefois, l'indice n'a pas été conçu initialement pour être utilisé de cette façon.

Dans ce système, une poussée sévère (1A) est définie comme une augmentation de tout score précédent à un BILAG A dans un ou plusieurs organes/systèmes et une poussée modérée (2B) est une augmentation d'un score BILAG C, D ou E à un score B dans 2 systèmes/organes ou plus.

Le développement d'une poussée 1A ou 2B constitue un changement cliniquement pertinent traduisant une détérioration suffisante de l'activité de la maladie afin de justifier d'une augmentation de la pression thérapeutique (Furie, 2009¹¹).

¹¹ Furie RA et al, Novel evidence-based systemic lupus erythematosus responder index. ARTHRITIS Rheum 2009;61:1143-51

Critères	Définition
Rash malaire	Érythème fixe, plat ou en relief, principalement sur les joues et le nez, respectant relativement les sillons naso-géniens et les paupières.
Lupus discoïde	Plaque érythémateuse parcourues de fines télangiectasies, squames épaisses s'enfonçant en clou dans les orifices folliculaires et atrophie cicatricielle.
Photosensibilité	Éruptions cutanées à la suite de réaction inhabituelle au soleil, tel que déterminé par les antécédents du patient ou l'observation des médecins
Ulcérations buccales ou nasopharyngées	Ulcérations buccales ou nasopharyngées, habituellement non douloureuse, observées par le médecin.
Arthrite	Arthrite non érosive touchant au moins 2 articulations périphériques, caractérisée par des gonflements, une sensibilité ou un épanchement.
Séríte	Pleurésie, suite à antécédents de douleur pleurale, anomalies auscultatoires ou preuve d'un épanchement pleural ou Péricardite documentée par électrocardiographie, anomalies auscultatoires, ou la preuve d'un épanchement péricardique.
Perturbation rénale	Protéinurie persistante > 0,5 g/jour (ou +++) ou Cylindres urinaires.
Perturbation neurologique	Convulsions ou psychose en l'absence de médicaments inducteurs ou Perturbations métaboliques connues (par exemple : urémie, acidocétose, déséquilibre électrolytique).
Atteinte hématologique	Anémie hémolytique ou Leucopénie < 4,000/µl constatée à 2 reprises ou Lymphopénie < 1,500/µl constatée à 2 reprises ou Thrombopénie < 100.000/µl en l'absence de médicaments cytopéniants.
Désordre immunologique	Présence d'anticorps anti-ADN double brin ou d'anti-Sm ou d'antiphospholipides Anti-ADN double brin positif à un taux anormal ou Présence d'anticorps anti-Sm ou Titre anormal d'Ac anticardiolipine IgG ou IgM ou Présence d'une anti-prothrombinase ou Fausse sérologie syphilitique positive connue depuis au moins 6 mois (VDRL+/TPHA-)
AANs	Titre anormal de facteurs antinucléaires en l'absence de médicaments inducteurs (par immunofluorescence or dosage équivalent)

ANNEXE 4 : Définition d'une poussée selon l'étude SELENA (Safety of Estrogen in Lupus Erythematosus National Assessment)

Légère à modérée	Sévère
1 ou plusieurs éléments suivants : • Une variation du score SLEDAI ≥3 points, ou • Nouvelle atteinte ou aggravation d'une atteinte cutanée, stomatite, séríte, arthrite, fièvre, ou • Augmentation de la dose de prednisolone (<0,5mg/kg/j), ou • Ajout d'un AINS ou antimalarique, ou • Augmentation ≥1,0 sur l'échelle PGA	1 ou plusieurs éléments suivants : • Une variation du score SLEDAI >12 points, ou • Nouvelle ou aggravation atteinte du système nerveux central, vascularite, myosite, néphrite, plaquettes <60 000, anémie hémolytique avec Hb <7mg/dL, nécessitant un doublement de la dose ou >0.5mg/kg/j de prednisolone, ou une hospitalisation pour le LS, ou • Ajout d'un immunosuppresseur • Augmentation ≥ 2,5 sur l'échelle PGA