



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
4 avril 2018

bélimumab

BENLYSTA 200 mg, solution injectable en stylo pré rempli

Boîte/1 (CIP : 34009 301 268 9 9)

Boîte/4 (CIP : 34009 301 269 0 5)

Laboratoire GLAXOSMITHKLINE

Code ATC	L04AA26 (immunosuppresseur sélectif)
Motif de l'examen	Inscription
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« BENLYSTA, 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 (voir rubrique 5.1¹). »

¹ Rubrique du RCP.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Procédure centralisée : - 13/07/2011: AMM initiale (BENLYSTA 120 mg et 400 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion I.V.) - 10/11/2017: complément de gamme (BENLYSTA 200 mg, solution injectable en stylo pré-rempli et solution injectable en seringue pré remplie²)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	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. PGR : études de tolérance à long terme
Classification ATC	L Antinéoplasiques et immunomodulateurs L04 Immunosuppresseurs L04A Immunosuppresseurs L04AA Immunosuppresseurs sélectifs L04AA26 Bélimumab

02 CONTEXTE

Il s'agit de l'inscription sur les listes des médicaments remboursables aux assurés sociaux et agréés à l'usage des collectivités d'une nouvelle forme galénique de BENLYSTA destinée à la voie sous-cutanée (S.C.). Cette spécialité, dosée à 200 mg et présentée en stylo prérempli, est un complément de gamme des spécialités BENLYSTA 120 et 400 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion intraveineuse (I.V.) disponibles depuis 2011.

BENLYSTA 200 mg, solution injectable en stylo prérempli a obtenu une AMM centralisée³ le 10 novembre 2017 dans la même indication que les formes I.V. de BENLYSTA.

La présentation I.V. n'étant inscrite qu'à l'hôpital⁴, la forme S.C. permet la mise à disposition en ville de ce traitement avec une prescription initiale hospitalière annuelle. Sa fréquence d'administration est hebdomadaire, celle de la perfusion I.V. est mensuelle.

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« 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 (voir rubrique 5.1⁵). »

² La présentation de BENLYSTA 200 mg en seringue pré-remplie ne fait pas l'objet d'une demande d'inscription sur les listes Sécurité sociale et Collectivités.

³ RCP de BENLYSTA 200 mg disponible sur le site de l'EMA.

⁴ Avis sur BENLYSTA I.V. de la CT du 29 février 2012.

⁵ Rubrique du RCP.

« 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). Le professionnel de santé définit si le patient peut s'auto-injecter ou si un soignant doit lui administrer BENLYSTA.

Posologie

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

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. Il n'est pas nécessaire d'administrer deux doses le même jour.

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

Si un patient 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).

Populations spéciales

Sujets âgés

L'efficacité et la tolérance de BENLYSTA n'ont pas été établies chez les sujets âgés. Les données chez les sujets ≥ 65 ans sont limitées à $< 1,8$ % de la population étudiée. L'utilisation de BENLYSTA chez les sujets âgés n'est donc pas recommandée sauf si les bénéfices attendus sont supérieurs aux risques. Si l'administration de BENLYSTA à des sujets âgés est jugée nécessaire, aucun ajustement posologique n'est requis (voir rubrique 5.2).

Insuffisance rénale

Le bélimumab 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 (voir rubrique 5.2).

Insuffisance hépatique

Aucune étude spécifique n'a été menée avec BENLYSTA chez des patients ayant une insuffisance hépatique. Il est peu probable qu'un ajustement de la posologie soit nécessaire chez ces patients (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique

La tolérance et l'efficacité de BENLYSTA chez les enfants et les adolescents (< 18 ans) n'ont pas été évaluées. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Le stylo prérempli ou la seringue préremplie doivent être exclusivement utilisés pour une injection par voie sous-cutanée. Les sites d'injection recommandés sont l'abdomen ou la cuisse. Lorsque des injections ont lieu dans la même région du corps, les patients doivent être informés d'utiliser un site d'injection différent chaque semaine ; les injections ne doivent jamais avoir lieu dans des zones où la peau est sensible, abîmée, rouge ou dure.

Des instructions détaillées d'utilisation relatives à l'administration par voie sous-cutanée de BENLYSTA en stylo ou en seringue prérempli(e) sont disponibles à la fin de la notice (voir « Instructions d'utilisation étape-par-étape »).

05 BESOIN MEDICAL^{6,7}

Le lupus systémique (LS) est une maladie inflammatoire chronique d'origine auto-immune pouvant atteindre de nombreux organes, notamment la peau, les articulations, les reins et le système nerveux. Son diagnostic est fondé sur des arguments clinico-biologiques variables selon les patients et l'évolution de la maladie. Cette maladie est caractérisée par des poussées inflammatoires pouvant engager le pronostic vital dans les formes les plus sévères.

La prévalence du LS était estimée en 2010 à 41 cas/100 000 habitants par an en France avec un pic de prévalence entre 30 et 39 ans. Il touche le plus souvent des jeunes femmes (9 cas sur 10).

Les traitements disponibles ne permettent pas d'envisager la guérison des patients mais ont pour objectif de préserver les fonctions vitales lors des poussées graves, de réduire l'inflammation, de prévenir les complications et de limiter les effets délétères des médicaments à long terme.

Le traitement de fond de première intention repose sur les antipaludéens de synthèse (hydroxychloroquine ou chloroquine) et/ou aux corticoïdes à faible dose. Des agents immunosuppresseurs ou immunomodulateurs (notamment le thalidomide (RTU) et le méthotrexate (hors AMM) sont utilisés dans des formes plus sévères ou plus actives de la maladie, mal contrôlées par les antipaludéens de synthèse 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.

Un traitement par bélimumab I.V. est préconisé pour les 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). Il doit être utilisé en association au traitement standard, après échec ou intolérance d'un traitement bien suivi par 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 bélimumab dans ces formes de lupus.

Au total, chez les patients atteints d'une forme active de LS malgré un traitement standard, compte tenu de l'efficacité modeste du bélimumab I.V., le besoin médical n'est que partiellement couvert.

⁶ Centre de Référence pour le Lupus, labellisé avec le soutien méthodologique de la Haute Autorité de Santé Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) pour le Lupus érythémateux systémique 2017.

⁷ LupusErythemateuxSystemique.pdf [Internet]. Disponible sur: <https://www.orpha.net/>

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

BENLYSTA est le seul médicament de la classe des anti-BLyS indiqué dans le lupus systémique utilisé après échec ou intolérance d'un traitement standard bien conduit.

S'agissant d'un complément de gamme, les seuls comparateurs cliniquement pertinents de BENLYSTA S.C. sont les présentations I.V. de BENLYSTA :

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)
BENLYSTA 120 et 400 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion <i>GlaxoSmithKline</i>	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.	25 juin 2014 (Réévaluation SMR et ASMR)	Important	ASMR IV 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 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.

06.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet.

► Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents de BENLYSTA 200 mg, solution injectable en stylo prérempli sont les présentations I.V. de BENLYSTA.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	PRISE EN CHARGE	
	OUI/NON Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	Evaluation en cours	AMM
Allemagne	Evaluation en cours	AMM
Pays-Bas	Evaluation en cours	AMM
Belgique	Evaluation en cours	AMM
Espagne	Evaluation en cours	AMM
Italie	Evaluation en cours	AMM

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le laboratoire a fourni à l'appui de sa demande, les résultats de l'étude pivot de phase III, ayant comparé le bélimumab 200 mg S.C. au placebo en association au traitement standard (BEL112341), détaillée ci-dessous.

La formulation a été développée afin d'assurer une exposition similaire à celle obtenue suite une injection IV de bélimumab à une posologie de 10 mg/kg⁸.

A noter qu'aucune étude clinique, comparative, de non-infériorité ou de bioéquivalence directe entre les deux formulations n'a été déposée⁹.

Une comparaison indirecte de l'efficacité de BENLYSTA sous-cutanée à celle de la présentation intraveineuse déjà disponible a été réalisée¹⁰.

08.1 Efficacité

8.1.1 Etude pivot

Référence	Etude BEL112341 ¹¹
Objectif principal de l'étude	Evaluer l'efficacité du bélimumab 200 mg administré par S.C. (seringue pré-remplie) versus placebo chez des patients atteints de LS.
METHODE	
Type de l'étude	Etude de phase III, multicentrique, versus placebo, randomisée, en double aveugle.
Déroulement de l'étude	52 semaines en double aveugle suivi d'une phase d'extension ouverte de 6 mois sous bélimumab 200mg S.C.
Critères d'inclusion	▪ âge ≥ 18 ans, ▪ diagnostic de LS défini selon les critères de classification de l'ACR¹², ▪ LS actif défini par un score SELENA-SLEDAI^{13,4} ≥ 8 lors de la visite de sélection, ▪ et des anticorps anti-nucléaires (AAN) positifs (titre AAN ≥ 1:80) et/ou des anticorps anti-ADN natif positifs (≥ 30 unités/ml) à deux mesures indépendantes avant la randomisation ▪ traitement standard pour leur lupus inchangé et à dose stable depuis au moins 30 jours.
Parmi les critères de non inclusion	▪ néphrite lupique sévère active définie par une protéinurie > 6 g/24 heures ou niveau équivalent d'après le ratio protéinurie/créatininurie ou une créatininémie de 2,5 mg/dl ou une néphrite active ou patients ayant eu besoin d'une hémodialyse ou d'une dose élevée de prednisone (> 100 mg/jour) dans les 90 jours précédant J0, ▪ lupus avec atteinte neurologique centrale sévère, (épilepsie, psychose, syndrome cérébral organique, accident vasculaire, encéphalite ou vascularite du SNC) exigeant une intervention thérapeutique dans les 2 mois précédant J0, ▪ grossesse, ▪ prise antérieure d'un traitement ciblant les lymphocytes B, ▪ tout médicament expérimental dans les 60 jours précédant J0 pour les produits non biologiques et dans l'année pour les produits biologiques ou l'abatacept, ▪ cyclophosphamide I.V. (6 mois avant J0), ▪ traitement anti-TNF,

⁸ Yapa SWS et al. Comparison of intravenous and subcutaneous exposure supporting dose selection of subcutaneous belimumab systemic lupus erythematosus Phase 3 program. Lupus 2016;25:1448-55.

⁹ EMA. Scientific advice. EMA/CHMP/SAWP/527460/2011.

¹⁰ EMA. European Public Assessment Report. EMA/CHMP/346577/2017.

¹¹ Stohl W et al. Efficacy and Safety of Subcutaneous Belimumab in Systemic Lupus Erythematosus: A Fifty-Two-Week Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. Arthritis Rheumatol 2017;69:1016-27.

¹² American College of Rheumatology

¹³ Le SELENA-SLEDAI est un indice validé et pondéré pour évaluer l'activité du lupus systémique (Voir détail en Annexes).

	▪ antagoniste du récepteur de l'interleukine-1, I.V. d'immunoglobuline, prednisone >100 mg/j ou plasmaphérèse dans les 3 mois avant J0, ▪ administration d'un vaccin vivant 30 jours avant J0, ▪ antécédent de transplantation d'organes majeurs ou de greffe de cellules souches.
Cadre et lieu de l'étude	177 centres dans 30 pays, aux USA, en Asie et en Europe dont la France.
Produits étudiés	▪ Bélimumab 200 mg (administrés en S.C avec une seringue préremplie, une fois par semaine) ▪ placebo (administré en S.C. seringue pré-remplie, une fois par semaine) Les deux premières doses ont été administrées sous la surveillance d'un professionnel de santé au centre d'investigation pendant 3 heures. Les doses suivantes ont pu être administrées à domicile par le patient, à la discrétion de l'investigateur.
Critère de jugement principal	Score SRI ¹⁴ « Systemic Lupus Erythematosus Responder Index », à 52 semaines
Parmi les critères de jugement secondaires	<u>Analyse séquentielle :</u> 1. Temps jusqu'à la première poussée sévère¹⁵ 2. Pourcentage de sujets ayant une réduction de la dose de prednisone (ou équivalent) ≥ 25 % depuis l'inclusion pour atteindre une dose $\leq 7,5$ mg/jour sur la période allant de la semaine 40 à la semaine 52 (chez les patients dont la dose de prednisone (ou équivalent) était $> 7,5$ mg/jour à l'inclusion).
Taille de l'échantillon	La taille de l'échantillon a été calculée afin de détecter, avec une puissance d'au moins 90 % et avec un risque alpha de 5 %, une différence absolue de 12 % minimum du taux de réponse¹⁶ du groupe bélimumab (56 %) par rapport au groupe placebo (44 %) à la semaine 52. Sur cette base, environ 816 patients devaient être randomisés et traités dans l'étude, avec 544 patients dans le groupe recevant bélimumab et 272 patients dans le groupe recevant le placebo.
Méthode de randomisation	Randomisation selon un ratio 2:1 entre les bras Bélimumab 200 mg S.C. hebdomadaire et placebo S.C. hebdomadaire. La randomisation a été stratifiée en fonction du Score SELENA-SLEDAI (entre 8-9, ≥ 10) lors de la visite de sélection, du taux du complément (C3 et/ou C4 bas vs autres) et de l'ethnie.
Analyse statistique	L'analyse du critère principal d'efficacité et des critères secondaires d'efficacité majeurs a suivi une procédure séquentielle descendante. L'analyse du SRI a été réalisée par régression logistique ajustée sur les facteurs de stratification. Toutes les analyses ont été effectuées sur la population ITT. Des analyses en sous-groupe de patients ayant une activité de la maladie élevée (critère de gravité retenu dans l'indication validée par l'AMM) ont été réalisées. Une population des patients ayant une activité de la maladie élevée peut être définie soit par un score SELENA-SLEDAI ≥ 10, soit par une prise de corticoïdes, soit par un taux C3/C4 bas et la présence d'auto-anticorps anti-ADN natif. L'analyse en sous-groupe de patients ayant un taux C3/C4 bas et la présence d'auto-anticorps anti-ADN natif était prévue au protocole et a été demandée par l'EMA.

¹⁴ **SRI (Systemic Lupus Erythematosus Responder Index)** : critère composite basé sur les score SELENA-SLEDAI (voir définition en Annexes), BILAG (voir définition en Annexes) et l'appréciation globale de l'investigateur (score PGA) . Un patient est défini comme répondeur selon le critère SRI, s'il satisfait simultanément aux 3 conditions suivantes :

- Réduction d'au moins 4 points du score SELENA-SLEDAI [une réduction de 4 points peut être interprétée comme étant en rapport avec une amélioration des critères biologiques du SELENA SLEDAI (anticorps et complément)],
- Pas de nouvelle atteinte de système ou organe définie par un item BILAG A (British Isles Lupus Assessment Group) ou deux items BILAG B,
- Pas d'aggravation de l'état de santé globale du patient selon le jugement de médecin (l'aggravation étant définie par une augmentation $> 0,30$ points sur l'échelle PGA [allant de 0 à 3]).

¹⁵ La sévérité des poussées est évaluée par le score SFI modifié (Systemic Lupus Erythematosus (SLE) Flare Index).

¹⁶ La valeur de 12% en différence absolue était basé sur le taux de réponse observé dans les 2 études de phase III avec la formulation I.V. (études BLISS-52 et BLISS-76).

	A titre exploratoire, la qualité de vie a été évaluée par un score de fatigue (FACIT-Fatigue score).		
RESULTATS			
Nombre de sujets analysés	Un total de 1 427 patients, dont 839 ont été randomisés, parmi lesquels 836 ont reçu au moins une dose du traitement de l'étude : 280 dans le groupe placebo et 556 dans le groupe bélimumab 200 mg S.C.		
Durée du suivi	Le taux global d'arrêt prématuré était plus élevé dans le groupe placebo (23,6 %) par rapport au groupe bélimumab (16,7 %). La raison la plus fréquente était pour effet indésirable (EI) (8,9 % dans le groupe placebo versus 7,2 % dans le groupe bélimumab).		
Caractéristiques des patients	Les caractéristiques des patients à l'inclusion étaient comparables dans les deux groupes. Les patients étaient en majorité des femmes (94,4 %), étaient âgés en moyenne de 38,6 ans et pesaient en moyenne 69 kg. Le score SELENA-SLEDAI moyen des patients à l'inclusion était de 10,4. Le pourcentage de patients ayant un score ≥ 10 (activité élevée à très haute) était de 62,2 %. Les patients recevaient déjà un traitement par corticoïdes à une dose > 7,5 mg/j (60,2 %), des antimalariques (69,4 %) et des immunosuppresseurs (45,6 %).		
Résultats sur le critère de jugement principal	Population ITT à 52 semaines	Placebo N = 280	Bélimumab 200 mg S.C. N = 556
	SRI à la semaine 52		
	Répondeurs SRI (%)	48,4	61,4
	Différence	-	12,98
	OR (IC95 %)	-	1,68 (1,25 ; 2,25)
	p	-	0,0006
	Après 52 semaines de traitement, dans la population en ITT, le pourcentage de répondeurs SRI a été significativement plus important dans le groupe bélimumab que dans le groupe placebo.		
Résultats sur les critères de jugement secondaires et exploratoires	Population ITT à 52 semaines	Placebo N = 280	Bélimumab 200 mg S.C. N = 556
	Délai jusqu'à la première poussée sévère (selon le score SFI) à la semaine 52		
	Poussée sévère (n, %)	51 (18,2)	59 (10,6)
	HR (IC95 %)	-	0,51 (0,35 ; 0,74)
	p	-	0,0004
	Réduction de la dose de prednisone d'au moins 25% vs inclusion pour atteindre une dose ≤ 7,5 mg/jour entre les semaines 40 et 52		
	Réponse (n, %)	20/168 (11,9 %)	61/335 (18,2 %)
	Différence		6,30 %
	OR (IC95 %)	-	1,65 (0,95 ; 2,84)
	p	-	0,0732
Résultats inhérents d'une analyse en sous-groupe de patients à activité élevée de la maladie	A titre exploratoire, les résultats de l'analyse en sous-groupe de patients ayant un taux C3/C4 bas et la présence d'auto-anticorps anti-ADN natif ont été les suivants :		
	- concernant le critère principal, le pourcentage de répondeurs SRI a été plus important dans le groupe bélimumab 200 mg (64,6 %) que dans le groupe placebo (47,2 %) [OR = 2,23 ; (IC _{95%} = [1.36 ; 3.64]), p = 0,0014] ;		
	Sous-groupe de patients	Placebo N = 108	Bélimumab 200 mg S.C. N = 248
	SRI à la semaine 52		
	Répondeurs SRI (%)	47,2	64,6
	Différence	-	17,41
	OR (IC95 %)	-	2,23 (1,36 ; 3,64)
	p	-	0,0014
	- concernant les critères secondaires :		
	Sous-groupe de patients	Placebo N = 108	Bélimumab 200 mg S.C. N = 248

Délai jusqu'à la première poussée sévère (selon le score SFI) à la semaine 52		
Poussée sévère (n, %)	34 (31,5 %)	35 (14,1 %)
HR (IC95 %)	-	0,38 (0,24 ; 0,61)
p	-	< 0,0001
Réduction de la dose de prednisone d'au moins 25% vs inclusion pour atteindre une dose $\leq 7,5$ mg/jour entre les semaines 40 et 52		
Réponse (n, %)	8/70 (11,4 %)	34/164 (20,7 %)
Différence		9,30 %
OR (IC95 %)	-	2,08 (0,91 ; 4,77)
p	-	0,0844

8.1.2 Comparaison indirecte

En l'absence de donnée comparant directement la formulation déjà existante à la formulation sous-cutanée, une comparaison indirecte entre les deux formulations a été réalisée à titre indicatif. Aucune hypothèse d'équivalence ou de non-infériorité n'a été formulée.

L'étude pivot pour la formulation sous-cutanée (décrite ci-dessus) a été indirectement comparée aux études de phase III réalisées pour la formulation intraveineuse (étude C1056 et C1057).

Ces études de phase III versus placebo, randomisées, en double aveugle, ont suivi une méthodologie comparable à l'exception du score SELENA-SLEDAI à l'inclusion qui était ≥ 6 pour la formulation intraveineuse et ≥ 8 dans l'étude pour la formulation sous-cutanée.

A l'issue de cette analyse exploratoire, les résultats observés, en termes de quantité d'effet, étaient cohérents entre les deux formulations.

08.2 Qualité de vie

Les résultats en termes de qualité de vie sont issus de critères exploratoires de l'étude BEL112341 et ont porté essentiellement sur un score de fatigue¹⁷ (FACIT-Fatigue score).

A titre descriptif, les résultats de variation de score de fatigue, entre l'inclusion et la semaine 52, dans la population ITT, ont été plus élevés pour le groupe sous bélimumab 200 mg S.C. comparés au groupe placebo avec une différence de 1,6 (IC_{95%} : [0,3-2,9], p = 0,0130).

Dans l'analyse en sous-groupe de patients à activité élevée de la maladie, une différence de la variation du score de 2,1 a été observée en faveur du bélimumab S.C. (IC_{95%} : [0,2-4,1], p = 0,0324) à la semaine 52.

08.3 Tolérance

8.3.1 Données issues de l'étude versus placebo (BEL112341)

Les données de tolérance issues de l'étude BEL112341 sont résumées dans le tableau ci-dessous :

Tableau 1 : Incidence des événements indésirables (EI) étude BEL112341

Au moins un événement indésirable (EI)	Nombre (%) de patients	
	Placebo S.C. N = 280	BEL S.C. 200 mg N = 556
Total EI	236 (84,3)	449 (80,8)
EI liés au traitement	73 (26,1)	173 (31,1)
EI graves	44 (15,7)	60 (10,8)
EI d'intensité sévère ¹	40 (14,3)	55 (9,9)
EI grave et/ou d'intensité sévère	59 (21,1)	82 (14,7)
EI ayant entraîné l'arrêt du traitement	25 (8,9)	40 (7,2)
EIG d'issue fatale	2 (0,7)	3 (0,5)

Source : CSR BEL112341

¹ Les EI considérés comme menaçant le pronostic vital ont été inclus dans les EI d'intensité sévère.

Au total, cinq décès ont eu lieu au cours de l'étude (0,5 % sous bélimumab 200 mg S.C. versus 0,7 % sous placebo) dont trois décès liés à des infections.

Les EI les plus fréquemment rapportés, avec une incidence supérieure d'au moins 1 % dans le groupe bélimumab que dans le groupe placebo, ont été des céphalées (9,3 % dans le groupe placebo et 10,3 % dans le groupe bélimumab), des infections bactériennes des voies urinaires (6,4 % dans le groupe placebo et 7,6 % dans le groupe bélimumab) et des arthralgies (3,9 % dans le groupe placebo et 5,8 % dans le groupe bélimumab).

Il n'y a pas eu de différence observée entre les groupes de traitement concernant les EI les plus fréquents.

L'incidence rapportée des événements indésirables graves (EIG) a été rapportée respectivement de 15,7 % pour les patients pour le groupe placebo et 10,8 % pour les patients dans le groupe bélimumab.

8.3.2 Données issues du RCP

¹⁷ Score de fatigue évalué par le patient allant de 0 à 52 : 52 = absence de fatigue à 0 = état d'épuisement. Un score inférieur à 30 indique un état de fatigue sévère.

Le RCP précise que la tolérance du bélimumab chez les patients ayant un lupus systémique a été évaluée au cours de 3 études par voie intraveineuse versus placebo et d'une étude par voie sous-cutanée versus placebo.

Le seul effet indésirable qui s'applique uniquement à la formulation sous-cutanée est une réaction au site d'injection.

La fréquence donnée est celle la plus élevée observée entre les deux formulations selon les définitions suivantes :

Très fréquent $\geq 1/10$, fréquent $\geq 1/100$ à $< 1/10$, peu fréquent $\geq 1/1000$ à $< 1/100$, rare $\geq 1/10000$ à $< 1/1000$, très rare $< 1/10000$, indéterminée.

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effet(s) indésirable(s)
Infections	Très fréquent	Infections bactériennes, par exemple, bronchite, infection urinaire.
	Fréquent	Gastroentérite virale, pharyngite, rhinopharyngite, infections virales des voies respiratoires supérieures
Affections hématologiques et du système lymphatique	Fréquent	Leucopénie
Affections du système immunitaire	Fréquent	Réactions d'hypersensibilité*
	Peu fréquent	Réaction anaphylactique
	Rare	Réactions d'hypersensibilité retardées non aiguës
Affections psychiatriques	Fréquent	Dépression
Affections du système nerveux	Fréquent	Migraine
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	Diarrhée, nausée
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent	Réactions au site d'injection**
	Peu fréquent	Angio-œdème, urticaire, éruption cutanée
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Fréquent	Douleurs aux extrémités
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent	Réactions systémiques* liées à la perfusion ou à l'injection, fièvre

Source : RCP de BENLYSTA

*'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, hypertension, 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.

**s'applique à la formulation sous-cutanée uniquement.

« Description de certains effets indésirables

Les données présentées ci-dessous sont les résultats groupés des études par voie intraveineuse (10 mg/kg dose par voie intraveineuse seulement) associés à ceux de l'étude par voie sous-cutanée

Réactions systémiques liées à la perfusion ou à l'injection et réactions d'hypersensibilité : les réactions systémiques liées à la perfusion ou à l'injection et les réactions d'hypersensibilité ont été généralement observées **le jour de l'administration du traitement, mais des réactions d'hypersensibilité aiguë peuvent aussi survenir quelques jours après la prise du traitement.**

Les patients présentant des antécédents d'allergies médicamenteuses multiples ou d'hypersensibilité significative peuvent être exposés à un risque accru de réactions.

L'incidence des réactions liées à la perfusion et des réactions d'hypersensibilité après une administration intraveineuse survenant durant les 3 jours suivants la perfusion a été de 12 % dans le groupe recevant BENLYSTA et 10 % dans le groupe placebo, et respectivement 1,2 % et 0,3 % ont nécessité un arrêt définitif du traitement.

L'incidence des réactions systémiques post-injection et des réactions d'hypersensibilité apparaissant dans les 3 jours suivants l'administration sous-cutanée a été de 7 % dans le groupe recevant BENLYSTA et 9 % dans le groupe placebo. **Des réactions d'hypersensibilité cliniquement significatives associées à la prise de BENLYSTA administré par voie sous-cutanée et nécessitant une interruption permanente du traitement ont été rapportées chez 0,2 % des patients recevant BENLYSTA et chez aucun patient recevant du placebo.**

Infections : l'incidence globale des infections, observée dans les études cliniques par voie intraveineuse et sous-cutanée, a été de 63 % dans le groupe recevant BENLYSTA comme dans le groupe placebo. Les infections survenues chez au moins 3 % des patients recevant BENLYSTA et avec une incidence supérieure d'au moins 1 % par rapport à l'incidence dans le bras placebo ont été : infections virales des voies respiratoires supérieures, bronchites et infections urinaires bactériennes. Cinq pour cent des patients recevant BENLYSTA ou du placebo ont eu des infections graves ; des infections opportunistes graves ont été diagnostiquées pour respectivement 0,4 % et 0 % de ces patients. Des infections entraînant l'arrêt définitif du traitement sont survenues chez 0,7 % des patients recevant BENLYSTA et 1,5 % de ceux recevant le placebo. Certaines infections étaient sévères ou d'issue fatale.

Leucopénie : l'incidence de la leucopénie rapportée en tant qu'effet indésirable a été de 3 % dans le groupe recevant BENLYSTA et de 2 % dans celui sous placebo.

Troubles psychiatriques : l'incidence de la dépression rapportée en tant qu'effet indésirable a été de 3 % dans le groupe recevant BENLYSTA comme dans le groupe recevant le placebo.

Réactions au site d'injection : dans l'étude clinique par voie sous-cutanée, la fréquence des réactions au site d'injection a été respectivement de 6,1 % (34/556) et de 2,5 % (7/280) chez les patients recevant BENLYSTA et du placebo. Ces réactions au site d'injection (et plus fréquemment douleurs, érythème, hématomes, prurit et induration) ont été d'intensité légère à modérée. La majorité de ces effets n'a pas mené à un arrêt du traitement. »

8.3.3 Données issues du PGR

Un plan de gestion des risques commun à toutes les indications et voies d'administration a été mis en place et a été actualisé depuis le dernier avis de la CT sur BENLYSTA I.V. Le risque potentiel important de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) a été rajouté dans la dernière version du PGR datant de Juillet 2017.

Tableau 2 : Synthèse des risques issue du PGR européen

Risques identifiés importants	Réactions liées à l'injection
	Réactions d'hypersensibilité
	Infections
Risques potentiels importants	Leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP)
	Pathologies malignes
	Effets sur l'immunisation (incluant les interactions avec les vaccins vivants)
	Immunogénicité
	Troubles psychiatriques incluant dépression et comportement suicidaire
Informations manquantes	Femmes enceintes et allaitantes
	Sujets âgés

	Population pédiatrique
	Conséquences à long-terme de la diminution des lymphocytes B sur la tolérance
	Patients avec une néphropathie lupique ou atteinte neurologique centrale sévère et active
	Effet de l'arrêt du traitement et risque d'effet rebond

Le laboratoire s'est engagé à fournir des données de suivi et de pharmacovigilance notamment sur les **infections graves** (y compris les infections opportunistes graves et non graves et les leucoencéphalopathies multifocales progressives), **les tumeurs malignes** (y compris les cancers de la peau non mélanomes), les réactions **graves d'hypersensibilité** et liées à la perfusion et les événements psychiatriques graves incluant troubles de l'humeur, anxiété et suicide.

08.4 Résumé & discussion

L'évaluation de l'efficacité et de la tolérance du bélimumab 200 mg par voie S.C, seringue préremplie, (1 injection/semaine) dans le traitement du lupus systémique actif repose principalement sur une étude comparative versus placebo, d'une durée d'un an (52 semaines) dans laquelle les traitements étaient associés au traitement standard.

Cette étude a inclus 839 patients randomisés, majoritairement des femmes. Le bélimumab a été administré une fois par semaine soit par un professionnel de santé formé soit par le patient lui-même (après avoir eu une injection sous surveillance et avoir eu une formation adéquate).

A la semaine 52, le pourcentage de répondeurs SRI a été plus important dans le groupe bélimumab S.C. (61,4 %) que dans le groupe placebo (48,4 %), soit une différence de 13 % avec un OR de 1,68 (IC_{95%} = [1,25 ; 2,25] ; p = 0,0006).

En l'absence d'étude directe versus la formulation de BENLYSTA I.V. déjà disponible, les résultats d'une étude de comparaison indirecte (analyses portant sur plusieurs études) ont suggéré une absence de différence, en termes d'efficacité et de tolérance entre les deux présentations de BENLYSTA, sans pouvoir conclure à l'équivalence ou à la non-infériorité. Les événements indésirables observés avec la voie S.C. ont été similaires à ceux observés avec la voie I.V..

L'analyse des données de tolérance du bélimumab 200 mg par voie sous-cutanée n'a pas fait apparaître de nouveau signal de tolérance par rapport à la voie I.V., hormis des réactions au site d'injection. Le profil de sécurité de bélimumab SC associé au traitement standard était similaire à celui du traitement placebo associé au traitement standard.

Les événements indésirables rapportés plus fréquemment ont été des céphalées des infections bactériennes des voies urinaires et des arthralgies.

D'après le RCP et le PGR, le profil de tolérance de BENLYSTA S.C. 200 mg (1 injection/semaine) est comparable à celui de la présentation déjà disponible I.V. (1 injection/mois).

Depuis la dernière évaluation de la forme I.V. par la Commission de transparence, des modifications du PGR sur les risques attendus ont été effectués, notamment sur les réactions d'hypersensibilité, les infections, l'immunisation et la grossesse et l'allaitement. Un nouveau risque potentiel important de survenue de leucoencéphalopathie multifocale progressive a été ajouté.

Dans ce contexte, le laboratoire s'est engagé à fournir des données de suivi et de pharmacovigilance notamment sur les **infections graves** (y compris les infections opportunistes graves et non graves) et les leucoencéphalopathies multifocales progressives, **les tumeurs malignes** (y compris les cancers de la peau non mélanomes), les réactions **graves d'hypersensibilité** et liées à la perfusion et les événements psychiatriques graves incluant troubles de l'humeur, anxiété et suicide.

Compte tenu des données disponibles issues d'une étude clinique montrant notamment une supériorité, en association au traitement standard, du bélimumab 200 mg (1 injection/semaine) versus placebo sur le taux de répondeur SRI, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire de cette spécialité sur la morbi-mortalité et la qualité de vie des patients atteints de lupus systémique sévère actif par rapport au bélimumab administré par voie I.V (1 injection/mois). Cet impact peut être considéré comme faible.

En conséquence, BENLYSTA S.C. 200 mg, comme BENLYSTA 120 mg et 400 mg I.V., n'apporte pas de réponse au besoin médical mal couvert identifié. Par ailleurs, cette nouvelle présentation permettant d'envisager l'auto-injection par le patient à domicile, un impact sur l'organisation des soins est attendu.

08.5 Programme d'études

► Engagements dans le cadre de l'AMM de BENLYSTA

Etude BASE (BEL115467/HGS1006-C1113) : le titulaire de l'AMM devra soumettre le rapport des données à 1 an d'une large étude de tolérance, randomisée, en double aveugle, versus placebo, basée sur un protocole validé par le CHMP. L'étude évaluera sur une période minimale de 1 an, l'incidence de la mortalité toutes causes confondues et des événements indésirables d'intérêt particulier chez les patients atteints de lupus systémique. Ces événements indésirables d'intérêt particulier sont les infections graves (y compris les infections opportunistes graves et non graves et les LEMP), les tumeurs malignes (y compris les cancers de la peau non mélanomes), les réactions graves d'hypersensibilité et liées à la perfusion et les événements psychiatriques graves incluant troubles de l'humeur, anxiété et suicide.

Date d'échéance le 31 décembre 2019.

Etude SABLE (BEL116543/HGS1006-C1124) : le titulaire de l'AMM devra également fournir le rapport des données d'une étude contrôlée de suivi de la tolérance sur le long terme dans laquelle les patients seront suivis pendant un minimum de 5 ans, selon un protocole approuvé par le CHMP.

Ce registre 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. Ces événements indésirables d'intérêt particulier incluent 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).

Date d'échéance le 26 février 2026.

► Suivi particulier de pharmacovigilance/PGR

Le plan européen de gestion des risques prévoit de poursuivre le suivi et l'évaluation de tous les risques identifiés et potentiels, à travers le plan de pharmacovigilance et les activités de minimisation des risques.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

En tant que complément de gamme de BENLYSTA I.V., BENLYSTA S.C. est une nouvelle formulation prête à l'emploi permettant l'auto-injection de 200 mg par voie sous-cutanée, une fois par semaine (indépendamment du poids du patient), correspondant aux concentrations de bélimumab administré à une dose de 10 mg/kg par voie intraveineuse toutes les 4 semaines¹⁸.

BENLYSTA par voie sous-cutanée a la même place que BENLYSTA par voie intraveineuse comme 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 bélimumab 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.

A noter que la première injection de BENLYSTA par voie sous-cutanée doit se faire sous la surveillance d'un professionnel de santé qui est apte à former le patient à la technique de l'injection par voie sous-cutanée et à lui donner des informations sur les signes et symptômes des réactions d'hypersensibilité. Le professionnel de santé définit si le patient peut s'auto-injecter ou si un soignant doit lui administrer BENLYSTA.

En cas d'auto-administration, le patient doit avoir été informé par le professionnel de santé des risques importants identifiés, notamment du risque d'hypersensibilité aiguë le jour de l'administration du traitement, mais aussi quelques jours après la prise du traitement, ainsi que du risque de survenu d'infection à moyen et long terme.

Le résumé des caractéristiques du produit doit être respecté (voir le paragraphe Posologie pour le passage de la voie intraveineuse à la voie systémique).

L'usage de ce médicament chez la femme enceinte ou allaitante doit respecter le RCP (<http://lecrat.fr/>).

¹⁸ RCP de BENLYSTA 200 mg disponible sur le site de l'EMA.

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

010.1 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.

► Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement symptomatique.

► 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 bélimumab dans ces formes de lupus.

► **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.

Au vu des données disponibles, l'impact de BENLYSTA S.C. 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. Néanmoins, au vu de l'auto-injection possible par le patient à domicile, un impact de BENLYSTA S.C. sur l'organisation des soins est attendu.

Comme BENLYSTA I.V., 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 S.C. apporte une réponse partielle au besoin de santé publique exprimé.

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

► BENLYSTA en administration I.V. est l'alternative de BENLYSTA en administration S.C.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par BENLYSTA 200 mg, solution injectable en stylo prérempli est important dans l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication et aux posologies de l'AMM.

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

010.3 Amélioration du Service Médical Rendu

BENLYSTA 200 mg, solution injectable en stylo prérempli est un complément de gamme qui n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à BENLYSTA 120 mg et 400 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion.

010.4 Population cible

La population cible de BENLYSTA S.C. est la même que celle de BENLYSTA I.V.

Lupus systémique :

Le taux de prévalence du lupus érythémateux disséminé est estimé à 41 cas/100 000 personnes⁶, soit 27.000 patients en se rapportant à la population française.

Maladie active :

Il n'existe pas de données épidémiologiques publiées permettant d'estimer la proportion des patients ayant un lupus systémique actif avec un niveau d'activité élevé de la maladie.

Une étude observationnelle européenne réalisée par le laboratoire (étude ancillaire LUCIE non publiée) permet d'estimer, parmi les patients adultes ayant un lupus systémique et vus en consultation, à 29 % le nombre de patients présentant un lupus actif, défini comme ayant une activité persistante de la maladie durant les 12 derniers mois ET ayant des auto-anticorps (ANA et/ou anti-ADN natif) ET traités pour leur lupus systémique (corticoïdes, AINS, antimalariques, immunosuppresseurs, biothérapies).

Par conséquent, la population des patients adultes atteints de lupus systémique actif avec présence d'auto-anticorps malgré un traitement standard peut être estimée à 7.900 patients.

Activité élevée de la maladie :

Une activité élevée de la maladie peut être appréciée par différents critères cliniques ou biologiques pouvant être associés entre eux. Selon les données issues des deux études cliniques de phase III qui avaient inclus des patients ayant un lupus systémique actif, les pourcentages de patients répondant à ces critères ont été les suivants :

- complément C3 ou C4 bas : 62 % ;
- anticorps anti-ADN natif : 69 % ;
- score SELENA-SLEDAI ≥ 10 : 52 % ;
- anticorps anti-ADN natif et complément bas : 52 % ;
- anticorps anti-ADN natif et complément bas et/ou score SELENA-SLEDAI ≥ 10 : 70 % ;
- prise de corticoïdes : 86 %.

Ainsi, il peut être considéré qu'entre 52 et 86 % des patients ont une activité élevée de leur maladie. La population des patients adultes atteints de lupus systémique actif avec présence d'auto-anticorps et une activité élevée de la maladie malgré un traitement standard serait comprise entre 4.100 et 6.800 patients.

Formes rénales et neurologiques :

Selon l'étude LUCIE, parmi les patients atteints de lupus systémique actif, 28 % avaient une atteinte rénale et 6 % une atteinte neurologique. Il peut être estimé que 28 à 34 % des patients avec un lupus systémique actif ont une atteinte rénale et/ou neurologique.

Conclusion :

La population cible de BENLYSTA 200 mg, solution injectable en stylo prérempli, définie par les patients adultes atteints de lupus systémique actif avec présence d'auto-anticorps, une activité élevée de la maladie malgré un traitement standard et n'ayant pas d'atteinte rénale et neurologique sévère, serait comprise entre 2.700 et 4.900 patients.

► Conditionnements

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

ANNEXE 1 : 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, 2005¹⁹). 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, 1992²⁰).

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, 1999²¹) :

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

¹⁹ 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

²⁰ 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

²¹ Petri M, Buyon J and Kim M. Classification and definition of major flares in SLE clinical trials. *Lupus* 1999 ; 8, 685-91.

ANNEXE 2 : 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, 2009²²).

²² Furie RA et al, Novel evidence-based systemic lupus erythematosus responder index. ARTHRITIS Rheum 2009;61:1143-51

ANNEXE 3 : Critères de classification de l'American College of Rheumatology pour le lupus systémique

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 Presence 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)