

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE
AVIS
10 JUIN 2020

bélimumab
BENLYSTA 120 et 400 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion

Nouvelle indication

► **L'essentiel**

Avis favorable au remboursement dans la prise en charge des patients âgés de 5 ans et plus atteints de lupus systémique (LS) actif avec présence d'auto-anticorps et activité de la maladie élevée malgré un traitement standard, en association au traitement habituel.

► **Quel progrès ?**

Pas de progrès dans la stratégie thérapeutique.

► **Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?**

La prise en charge des patients atteints de lupus nécessite l'intervention d'une équipe pluridisciplinaire.

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. Les traitements pharmacologiques doivent s'accompagner par une prise en charge globale avec la mise en place d'une éducation thérapeutique.

Comme chez l'adulte, le traitement standard du LS pédiatrique repose en premier lieu sur les antipaludéens de synthèse, la corticothérapie à faible dose (traitement d'entretien), les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).

Dans des formes plus sévères ou plus actives de la maladie, mal contrôlées par les antipaludéens de synthèse et les corticoïdes à faible dose (traitement d'entretien), ou dans les formes nécessitant l'administration prolongée de corticoïdes, on aura recours aux immunosuppresseurs ayant l'AMM ou une RTU (azathioprine, cyclophosphamide, thalidomide) et ceux utilisés hors AMM (mycophénolate mofétil, tacrolimus, méthotrexate et le rituximab (dernier recours)). Leurs indications chez l'enfant sont les mêmes que chez l'adulte avec toutefois certaines particularités pédiatriques concernant l'AMM, les effets indésirables et les doses. Le choix du traitement est fonction du type d'atteinte et de sa sévérité.

Place du médicament

Dans le traitement du lupus systémique de l'enfant, BENLYSTA 120 mg et 400 mg (bélimumab) en association au traitement standard, doit être réservé aux enfants à partir de 5 ans ayant un 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) après échec ou intolérance d'un traitement bien suivi par antipaludéens de synthèse, AINS, corticoïdes et éventuellement immunosuppresseurs en fonction des atteintes spécifiques. La Commission rappelle que le traitement par BENLYSTA (bélimumab) doit être instauré et surveillé par un médecin expérimenté dans le diagnostic et le traitement du lupus systémique.

Compte tenu du risque de réactions d'hypersensibilité et des réactions liées à la perfusion, sévères ou mettant en jeu le pronostic vital BENLYSTA (bélimumab) doit être administré par un professionnel de santé qualifié et formé à l'administration d'un traitement par perfusion dans un environnement disposant des moyens nécessaires pour prendre en charge immédiatement ce type de réactions. Les patients doivent rester sous surveillance médicale pendant une période prolongée (plusieurs heures), après les 2 premières perfusions au minimum compte tenu de la possibilité d'une réaction retardée.

Motif de l'examen	Extension d'indication
Indication concernée	« BENLYSTA (bélimumab), en association au traitement habituel, est indiqué chez les patients âgés de 5 ans et plus 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	Modéré
ASMR	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - des données d'efficacité limitées chez l'enfant reposant essentiellement sur des données de pharmacocinétique sans démonstration robuste de l'efficacité de BENLYSTA (bélimumab) <i>versus</i> placebo ; - de l'absence de données chez les patients ayant des atteintes rénales sévères, alors que celles-ci constituent un facteur pronostique important dans l'évolution du LS juvénile, et chez ceux ayant des atteintes neurologiques sévères ; - de l'absence de données robustes sur la qualité de vie ; - du profil de tolérance à court terme (recul de 1 an) globalement similaire à celui de l'adulte mais avec des inquiétudes sur la tolérance à long terme chez l'enfant en raison des risques importants identifiés tels que des réactions systémiques d'hypersensibilité à l'injection pouvant se manifester de façon retardée et des risques importants potentiels tels que des infections graves (notamment la leucoencéphalopathie multifocale progressive), des pathologies malignes et des troubles psychiatriques (dépression et comportements suicidaires) ; <p>la Commission considère que les spécialités BENLYSTA 120 mg et 400 mg (bélimumab), poudre pour solution à diluer pour perfusion, n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie de prise en charge des enfants âgés de 5 ans et plus 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, en association au traitement habituel.</p>
ISP	Les spécialités BENLYSTA 120 mg et 400 mg (bélimumab) ne sont pas susceptibles d'avoir un impact sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>Dans le traitement du lupus systémique de l'enfant, BENLYSTA 120 mg et 400 mg (bélimumab) en association au traitement standard, doit être réservé aux enfants à partir de 5 ans ayant un 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) après échec ou intolérance d'un traitement bien suivi par antipaludéens de synthèse, AINS, corticoïdes et éventuellement immunosuppresseurs en fonction des atteintes spécifiques. La Commission rappelle que le traitement par BENLYSTA (bélimumab) doit être instauré et surveillé par un médecin expérimenté dans le diagnostic et le traitement du lupus systémique.</p> <p>Compte tenu du risque de réactions d'hypersensibilité et des réactions liées à la perfusion, sévères ou mettant en jeu le pronostic vital, BENLYSTA (bélimumab) doit être administré par un professionnel de santé qualifié et formé à l'administration d'un traitement par perfusion dans un environnement disposant des moyens nécessaires pour prendre en charge immédiatement ce type de réactions. Les patients doivent rester sous surveillance médicale pendant une période prolongée (plusieurs heures), après les 2 premières perfusions au minimum compte tenu de la possibilité d'une réaction retardée.</p>
Population cible	Inférieure à 300-400 patients par an.
Recommandations	<p>► Conditionnements</p> <p>La Commission recommande la mise à disposition d'une forme adaptée à l'usage pédiatrique, en particulier une forme sous-cutanée comme chez l'adulte.</p> <p>► Demandes de données</p>

Compte tenu des données limitées en termes de tolérance (93 enfants, recul de 1 an), des incertitudes sur la tolérance à long terme, en particulier concernant le risque important potentiel d'infections graves, la Commission souhaite être destinataire des résultats de l'extension à long terme de l'étude PLUTO, et des résultats issus du questionnaire de suivi ciblé concernant les infections chez les enfants âgés de 5 à 11 ans celui-ci devant être mis en place à la demande de l'EMA. La Commission jugera l'opportunité de réévaluer ce médicament.

01 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription des spécialités BENLYSTA 120 mg et 400 mg (bélimumab, anticorps monoclonal anti-BlyS), poudre pour solution à diluer pour perfusion sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'extension d'indication pédiatrique « BENLYSTA (bélimumab), en association au traitement habituel, est indiqué **chez les patients âgés de 5 ans et plus 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 ».

Cette extension d'indication a été octroyée par procédure centralisée le 21 octobre 2019.

BENLYSTA (bélimumab), anticorps monoclonal anti-BLyS (protéine soluble humaine activant les lymphocytes B), avait obtenu une première autorisation de mise sur le marché (AMM) par procédure centralisée le 13 juillet 2011 pour les dosages 120 mg et 400 mg sous forme de poudre pour solution à diluer pour perfusion, dans le traitement du lupus uniquement chez l'adulte. Dans ses avis d'inscription du 29 février 2012 et de réévaluation du 25 juin 2014, la Commission avait conclu à un service médical rendu (SMR) important et une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la prise en charge du lupus systémique actif chez l'adulte (cf. Chapitre 07). La commission a précisé qu'il s'agissait d'un traitement de 2^{ème} intention après échec ou intolérance d'un traitement bien suivi par antipaludéens de synthèse, AINS, corticoïdes et éventuellement immunosuppresseurs en fonction des atteintes viscérales spécifiques. Cette extension d'indication pédiatrique ne concerne pas la spécialité BENLYSTA 200 mg (bélimumab), solution injectable en stylo prérempli, destinée à la voie sous-cutanée. Cette dernière est indiquée uniquement dans le traitement du lupus systémique actif chez l'adulte.

02 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« BENLYSTA (bélimumab), en association au traitement habituel, est indiqué chez les patients âgés de 5 ans et plus 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 5.1 Propriétés pharmacodynamiques du RCP). »

03 POSOLOGIE

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

L'administration de BENLYSTA (bélimumab) peut provoquer des réactions d'hypersensibilité et des réactions liées à la perfusion, sévères ou mettant en jeu le pronostic vital. La survenue de symptômes d'hypersensibilité aiguë a été notifiée chez des patients plusieurs heures après l'administration de la perfusion. Une réapparition de réactions cliniquement significatives après un traitement initial approprié des symptômes a également été observée (voir rubriques 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi et 4.8 Effets indésirables du RCP). Par conséquent, BENLYSTA (bélimumab) doit être administré dans un environnement disposant des moyens nécessaires pour prendre en charge immédiatement ce type de réactions. Les patients doivent rester sous surveillance médicale pendant une période prolongée (plusieurs heures), après les 2 premières perfusions au minimum compte tenu de la possibilité d'une réaction retardée.

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

Posologie

Une prémédication avec un anti-histaminique, avec ou sans antipyrétique, peut être administrée avant la perfusion de BENLYSTA (bélimumab) (voir rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi du RCP).

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

Population pédiatrique

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

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

Mode d'administration

BENLYSTA (bélimumab) 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 Précautions particulières d'élimination et manipulation du RCP.

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

BENLYSTA (bélimumab) ne doit pas être administré par injection intraveineuse en bolus.

Le débit de la perfusion peut être ralenti ou la perfusion interrompue si le patient développe une réaction à la perfusion. La perfusion doit être immédiatement interrompue si le patient présente un effet indésirable susceptible d'engager le pronostic vital (voir rubriques 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi et 4.8 Effets indésirables du RCP). »

04 BESOIN MEDICAL^{1,2}

Le lupus systémique (LS) est une maladie rare inflammatoire chronique d'origine auto-immune pouvant atteindre de nombreux organes, notamment la peau, les articulations, les reins, le système hématopoïétique 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 lupiques pouvant engager le pronostic vital dans les formes les plus sévères. Le LS pédiatrique est défini par un diagnostic posé avant l'âge de 16 ans.

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. En raison du peu de données disponibles, le LS pédiatrique est approximé à 2 % des cas prévalents (tranche d'âge 0 à 19 ans) sur la base des données nationales de santé. Le lupus systémique touche préférentiellement les femmes en période d'activité ovarienne (9 femmes pour 1 homme). Chez l'enfant, de rares formes de lupus monogéniques ont été identifiées notamment en cas de début très précoce, de lupus familial, de consanguinité, d'atteintes syndromiques associées.

La prise en charge des patients atteints de lupus nécessite l'intervention d'une équipe pluridisciplinaire.

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. Les traitements pharmacologiques doivent s'accompagner par une prise en charge globale avec la mise en place d'une éducation thérapeutique.

Comme chez l'adulte, le traitement standard du LS pédiatrique repose en premier lieu sur les antipaludéens de synthèse, la corticothérapie à faible dose (traitement d'entretien), les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)³. Les spécialités PLAQUENIL (hydroxychloroquine), comprimé, et NIVAQUINE (chloroquine), comprimé, sont indiquées chez l'enfant à partir de 6 ans. La spécialité NIVAQUINE (chloroquine), sirop, n'a pas d'AMM chez les patients atteints de lupus systémique. Une surveillance ophtalmologique est indiquée lors de la mise sous traitement par antipaludéen de synthèse.

Le traitement par corticoïdes chez l'enfant comporte une phase d'attaque à forte dose de 1 à 2 mg/kg (soit environ 60 mg/j chez l'adolescent), suivi d'un traitement d'entretien à une dose la plus faible possible (environ 0,3-0,5 mg/kg chez l'enfant, soit 10 mg/j chez l'adolescent) en privilégiant la corticothérapie alternée 1 jour sur deux⁴, compte tenu de leurs effets secondaires particuliers chez l'enfant, notamment les troubles de la croissance.

Dans des formes plus sévères ou plus actives de la maladie, mal contrôlées par les antipaludéens de synthèse et les corticoïdes à faible dose (traitement d'entretien), ou dans les formes nécessitant l'administration prolongée de corticoïdes, on aura recours aux immunosuppresseurs ayant l'AMM ou une RTU (azathioprine, cyclophosphamide, thalidomide) et ceux utilisés hors AMM (mycophénolate mofétil, tacrolimus, méthotrexate et le rituximab (dernier recours)). Leurs indications chez l'enfant sont les mêmes que chez l'adulte avec toutefois certaines particularités pédiatriques concernant l'AMM, les effets indésirables et les doses. Le choix du traitement est fonction du type d'atteinte et de sa sévérité.

Le bélimumab était jusqu'à présent disponible uniquement chez l'adulte. Selon le Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) relatif au lupus systémique actualisé en 2020¹, il est utilisé en

¹ 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 (mise à jour Février 2020).

² Lupus Erythémateux Systémique : <https://www.orpha.net/> [Consulté le 05/05/2020].

³ Les AINS sont recommandés en première intention lors de manifestations ostéoarticulaires (arthralgies et arthrites).

⁴ Harry et al. Childhood-Onset Systemic Lupus Erythematosus: A Review and Update. J Pediatrics 1998. Vol 196 (22-30).

troisième intention dans la prise en charge du lupus systémique actif avec atteintes cutanées et/ou ostéoarticulaires.

La Commission a considéré dans son dernier avis de 2014 relatif aux présentations en perfusion IV qu'il s'agissait d'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 spécifiques » et qu'en l'absence d'études dans les atteintes rénales et neurologiques sévères, il n'était pas recommandé de le prescrire dans ces formes de lupus.

Chez l'enfant, le besoin médical est actuellement partiellement couvert par les antipaludéens de synthèse, les corticoïdes, les AINS et les immunosuppresseurs (traitements standards). Néanmoins, il persiste un besoin à disposer d'alternatives efficaces et bien tolérées, notamment dans les formes sévères en échec des traitements standards où le besoin médical n'est actuellement pas couvert.

05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

Les comparateurs cliniquement pertinents de BENLYSTA 120 mg et 400 mg (bélimumab) sont les thérapeutiques utilisées chez les patients âgés de 5 ans et plus dans le traitement du lupus systémique actif avec présence d'auto-anticorps et activité de la maladie élevée malgré un traitement standard.

05.1 Médicaments

Les spécialités BENLYSTA 120 mg et 400 mg (bélimumab) sont les seuls médicaments pouvant être utilisés dans le lupus systémique actif, après échec ou intolérance d'un traitement standard bien conduit.

05.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet.

► Conclusion

Il n'existe pas de comparateur cliniquement pertinent à ce stade de la stratégie.

06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	PRISE EN CHARGE	
	Oui / Non / En cours Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	Non commercialisé	-
Allemagne	En cours d'évaluation	-
Pays-Bas	En cours d'évaluation	-
Belgique	En cours d'évaluation	-
Espagne	En cours d'évaluation	-
Italie	En cours d'évaluation	-
USA	Oui	« Traitement des patients âgés de 5 ans et plus, atteints de lupus systémique actif avec présence d'auto-anticorps et recevant un traitement standard. »

07 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Date de l'avis (motif de la demande)	29 février 2012 (inscription)
Indication	« BENLYSTA (bélimumab), 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 (libellé)	« Le service médical rendu par BENLYSTA 120 mg et 400 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion est important . »
Place dans la stratégie thérapeutique	« BENLYSTA (bélimumab) est un traitement de seconde intention, en association au traitement habituel, dans le lupus systémique actif avec présence d'auto-anticorps et activité de la maladie après échec ou intolérance d'un traitement bien suivi (antimalariques de synthèse, AINS, corticoïdes et/ou immunosuppresseurs en fonction des atteintes spécifiques). Il est réservé à l'adulte. Ce médicament s'adressera plus particulièrement à des formes modérées à sévères. Le bélimumab n'a pas été étudié dans les atteintes rénales et neurologiques sévères. Par conséquent, il n'est pas recommandé de prescrire BENLYSTA (bélimumab) dans ces formes de lupus. »
ASMR (libellé)	« 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 (bélimumab), 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. »
Études demandées	« La Commission souhaite réévaluer BENLYSTA (bélimumab) dans un délai de 2 ans. La Commission demande à ce qu'un nombre significatif de patients français soit inclus dans l'étude à long terme <i>versus</i> 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. »

Date de l'avis (motif de la demande)	25 juin 2014 Réévaluation du Service Médical Rendu à la demande de la Commission de la transparence. Réévaluation de l'ASMR à la demande du laboratoire.
Indication	« BENLYSTA (bélimumab), 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 (libellé)	« Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par BENLYSTA 120 mg et 400 mg (bélimumab), 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. »
Place dans la 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. »
ASMR (libellé)	« 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 (bélimumab), 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. »
Etudes demandées	« 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. »

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La demande d'inscription de BENLYSTA (bélimumab) dans l'extension d'indication au lupus systémique actif de l'enfant repose sur une étude de phase II (PLUTO) *versus* placebo randomisée, en double aveugle, réalisée chez 93 enfants de 5 à 17 ans atteints de lupus systémique actif. Ses objectifs étaient d'évaluer l'efficacité, la tolérance et la pharmacocinétique de BENLYSTA (bélimumab) dans cette population.

Le comité pédiatrique (PDCO) de l'EMA a accepté la demande du laboratoire de modification du plan d'investigation pédiatrique portant sur la taille de l'échantillon de l'étude PLUTO, notamment en raison de la rareté de la maladie chez les enfants et de la difficulté de recrutement de patients malgré le recrutement par plusieurs centres investigateurs⁵.

Par conséquent, en l'absence d'hypothèses statistiques et de taille d'échantillon appropriée pour mettre en évidence une différence significative entre le bélimumab et le placebo avec une puissance suffisante, les résultats de cette étude sont purement descriptifs.

Pour l'obtention de l'AMM, il a été considéré que les résultats d'efficacité et de tolérance obtenus chez l'adulte pouvaient être extrapolés à l'enfant sur la base de la comparaison des données pharmacocinétiques et des données cliniques obtenues chez l'enfant dans l'étude PLUTO et de celles obtenues chez l'adulte dans les études de phase III BLISS 52 et BLISS 76, dont les schémas d'étude étaient similaires.

08.1 Efficacité

8.1.1 Rappel des données chez l'adulte

Pour rappel, les données ayant évalué BENLYSTA (bélimumab) 120 mg et 400 mg par voie intraveineuse chez l'adulte atteint de lupus systémique actif reposent sur deux études de phase III (BLISS 52⁶ et BLISS 76⁷) de supériorité *versus* placebo, randomisées et en double aveugle. Un total de 1684 patients a été inclus et réparti en trois groupes : bélimumab 10 mg/kg, bélimumab 1 mg/kg (posologie non retenue dans l'AMM) et placebo. Les traitements 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 SRI⁸ (« SLE Responder Index ») mesuré à 52 semaines dans les deux études.

Un répondeur SRI⁸ est défini par :

- une réduction d'au moins 4 points du score SELENA SLEDAI⁹ [une réduction de 4 points peut être interprétée comme étant en rapport avec une amélioration des critères biologiques du SELENA SLEDAI⁹ (anticorps et complément)] ;
- ET l'absence de nouvelle atteinte de système ou organe définie par un item BILAG A (« British Isles Lupus Assessment Group ») ou deux items BILAG B ;
- ET l'absence 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 PGA¹⁰ [allant de 0 à 3]).

⁵ EMA decision - P/0183/2016 of 15 July 2016 on the acceptance of a modification of an agreed paediatric investigation plan for bélimumab (Benlysta) (EMA-000520-PIP01-08-M05) in accordance with Regulation (EC) No 1901/2006 of the European Parliament and of the Council.

⁶ Navarra SV et al. Efficacy and safety of bélimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2011;377:721-31.

⁷ Furie R et al. A phase III, randomized, placebo-controlled study of bélimumab, a monoclonal antibody that inhibits B lymphocyte stimulator, in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2011;63:3918-30.

⁸ **SRI (Systemic Lupus Erythematosus Responder Index)** : critère composite basé sur les scores SELENA-SLEDAI (voir définition en Annexes), BILAG (voir définition en Annexes) et l'appréciation globale de l'investigateur (score PGA).

⁹ Le SELENA-SLEDAI est un indice validé et pondéré pour évaluer l'activité du lupus systémique (voir détail en Annexes).

¹⁰ **PGA (Physician's Global Assessment)** : échelle visuelle analogique (EVA) scorée de 0 à 3 (aucune activité (0), activité légère (1), activité moyenne (2-2,5), activité potentiellement létale (3)), conçu pour que le médecin puisse indiquer l'activité

Ces études ont montré un pourcentage de répondeurs SRI à 52 semaines plus élevé comparativement au placebo dans le groupe bélimumab 10 mg/kg : 57,6 % *versus* 43,6 % (différence : 14,03 %, $p = 0,0006$) dans l'étude BLISS 52 et 43,2 % *versus* 33,8 % (différence : 9,41 %, $p = 0,0207$) dans l'étude BLISS 76. Une analyse combinée des études BLISS 52 et BLISS 76 a montré un taux de réponse SRI à 52 semaines de 50,6 % *versus* 38,8 % (différence : 11,8 %, $p < 0,0001$) en faveur du bélimumab.

Une étude de phase II (étude LSBL02¹¹) de supériorité *versus* placebo, randomisée, en double aveugle a évalué l'efficacité de trois doses (1, 4 et 10 mg/kg) du bélimumab en association au traitement standard chez 449 adultes atteints de lupus systémique. Les résultats sur les co-critères de jugement principaux d'efficacité, composés du pourcentage de variation du score SELINA SLEDAI⁹ à 24 semaines et du délai de survenue de la première poussée lupique légère/modérée ou sévère sur 52 semaines, n'ont pas montré de différence significative entre le bélimumab et le placebo pour aucune des posologies étudiées.

Les données d'efficacité de BENLYSTA (bélimumab) comprennent également une analyse a posteriori des études BLISS 52 et BLISS 76 combinées ayant évalué l'épargne cortisonique, la fatigue et les poussées lupiques, critères de jugement secondaires de ces études. Une supériorité du bélimumab 10 mg/kg par rapport au placebo, significative au plan statistique et cliniquement pertinente, a été mise en évidence 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 (critères exploratoires).

Une étude de phase III de supériorité, *versus* placebo, randomisée, en double aveugle, multicentrique, a évalué l'efficacité du bélimumab 200 mg administré par voie sous-cutanée chez 839 patients atteints de LS¹². Le pourcentage de répondeurs SRI à la semaine 52 (critère de jugement principal) a montré une différence de 13 % en faveur du bélimumab 200 mg (61,4 % *versus* 48,4 %, OR = 1,68, $p = 0,0006$).

Une étude de comparaison indirecte (analyses portant sur plusieurs études) a suggéré une absence de différence, en termes d'efficacité et de tolérance entre les présentations intraveineuse et sous-cutanée de BENLYSTA (bélimumab), sans pouvoir conclure à l'équivalence ou à la non-infériorité.

globale de la maladie à un moment donné dans le cadre du score SELINA SLEDAI. Une augmentation de 1 point par rapport à la dernière évaluation est considérée comme une poussée légère à modérée et une augmentation de plus de 2,5 points est considérée comme une poussée grave. La PGA sera évaluée lors du dépistage et avant l'administration de la dose à J0, puis toutes les 4 semaines jusqu'à la semaine 52 et à la visite de suivi après 8 semaines.

¹¹ Wallace DJ et al. A phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study of bélimumab in patients with active systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2009;61:1168-78.

¹² Stohl W et al. Efficacy and Safety of Subcutaneous Bélimumab in Systemic Lupus Erythematosus: A Fifty-Two-Week Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Arthritis Rheumatol* 2017;69:1016-27.

8.1.2 Données chez l'enfant

Référence	Etude BEL114055 (PLUTO)
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT01649765
Objectif principal de l'étude	Evaluer l'efficacité, la tolérance, et la pharmacocinétique de BENLYSTA (bélimumab) administré en IV chez des enfants atteints de lupus systémique actif.
Type de l'étude	Étude de phase II (PLUTO) descriptive <i>versus</i> placebo, randomisée, en double aveugle multicentrique, en groupe parallèles, stratifiée sur le score SELENA SLEDAI ⁹ (6-12 <i>versus</i> ≥ 13) et l'âge (5-11 <i>versus</i> 12-17 ans).
Date et durée de l'étude	Début du recrutement (1 ^{er} patient inclus) : 7 septembre 2012 Date de l'extraction des données pour l'analyse principale : 23 mars 2018 Etude conduite dans 29 centres dans 10 pays (Argentine, Canada, Japon, Mexique, Pérou, Pologne, Russie, Espagne, Royaume-Uni et Etats-Unis)
Principaux critères d'inclusion	<p>Patients âgés de 5 à 17 ans avec :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ un lupus systémique actif défini par un score SELENA SLEDAI⁹ ≥ 6 à l'inclusion, ET ▪ au moins 4 des 11 critères ACR (« American College of Rheumatology », voir détail en Annexes) pour la classification du lupus (lors de l'inclusion ou antérieurement à l'inclusion), <p>ET</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ un test des anticorps anti-nucléaires (AAN) positifs (titre AAN ≥ 1 : 80) et/ou des anticorps anti-ADN natif positifs (≥ 30 UI/mL) lors de 2 moments distincts pendant la période d'inclusion de l'étude ou lors d'un premier test positif antérieur à l'inclusion et un deuxième test positif durant la période d'inclusion, <p>ET</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ recevant un traitement standard inchangé pour leur lupus systémique et à dose stable depuis au moins 30 jours. Sont ainsi concernés les corticoïdes (prednisone ou ses équivalents jusqu'à 0,5 mg/kg/jour), les antipaludéens, les AINS, les immunosuppresseurs ou les immunomodulateurs incluant le méthotrexate, l'azathioprine, le léflunomide, le mycophénolate, les inhibiteurs de la calcineurine (tacrolimus, cyclosporine), le sirolimus, le cyclophosphamide <i>per os</i>, le 6-mercaptopurine ou le thalidomide.
Principaux critères de non-inclusion	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Lupus systémique actif avec une atteinte du système nerveux central nécessitant une intervention thérapeutique dans les 60 jours précédant l'inclusion, ▪ Toute thérapie se substituant à la fonction rénale (hémodialyse, dialyse péritonéale) dans les 90 jours précédant le J0 de l'étude ou au moment de l'étude, ▪ Débit de filtration glomérulaire (DFG) estimé < à 30 mL/min (selon la formule de Schwartz), ▪ Néphrite aiguë sévère définie par une aggravation de l'état rénal (présence de sédiments dans les urines ou autres anomalies biologiques) qui, de l'avis de l'investigateur, pourrait conduire le patient à nécessiter une thérapie d'induction à base de cyclophosphamide IV, de mycophénolate mofétil ou de corticoïdes à haute dose dans les 6 premiers mois de l'essai, ▪ Administration de BENLYSTA (bélimumab) ou de toute autre thérapie ciblant les cellules B à tout moment et l'administration de tout traitement spécifique (abatacept, traitement expérimental, cyclophosphamide IV, thérapie anti-Tumor Necrosis Factor [TNF], antagoniste du récepteur de l'interleukin-1, immunoglobuline IV, 3 cures ou plus de corticoïdes à visée systémique, plasmaphérèse, vaccin vivant) dans des délais définis par le protocole avant le jour 0, ▪ Administration de prednisone ou équivalent à forte dose (>1,5 mg/kg/jour), de cyclophosphamide IV, d'une nouvelle thérapie immunosuppressive ou immunomodulatrice ou d'un agent antipaludéen au cours des 60 jours précédant J0.
Schéma de l'étude	<p>L'étude comporte 3 parties distinctes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>Partie A</u> de traitement de 52 semaines, <i>versus</i> placebo, randomisée, et en double aveugle,

- Partie B de suivi à long terme de la tolérance du bélimumab, ouverte, incluant tout patient ayant terminé la partie A,
- Partie C de suivi à long terme de la tolérance pour les patients qui sortent à tout moment de la partie A ou de la partie B de l'étude.

Seule la partie A ayant évalué l'efficacité et la tolérance sera décrite dans ce présent avis. Les parties B et C sont en cours, les résultats seront connus ultérieurement¹³.

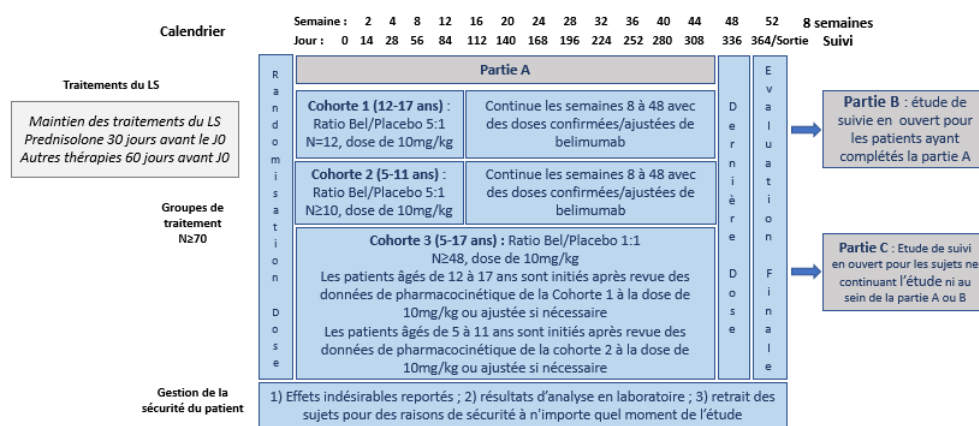
Le recrutement a été échelonné pour permettre l'analyse pharmacocinétique des deux premières cohortes d'âge (Cohortes 1 et 2). En fonction de ces données, les doses de bélimumab ont été ajustées si une différence substantielle d'exposition était observée par rapport aux données pharmacocinétiques de la phase III chez l'adulte, basées sur un dosage de 10 mg/kg.

Cohorte 1 : Les 12 premiers patients âgés de 12 à 17 ans ont été randomisés dans un rapport de 5:1 pour bélimumab 10 mg/kg (n = 10) ou placebo (n = 2) pour 48 semaines.

Cohorte 2 : au moins 10 patients âgés de 5 à 11 ans devaient être randomisés dans un rapport 5:1 pour bélimumab 10 mg/kg ou placebo pendant 48 semaines.

Cohorte 3 : au moins 48 patients âgés de 5 à 17 ans devaient être randomisés dans un rapport 1:1 entre les groupes bélimumab et placebo pendant 52 semaines.

Les patients âgés de 12 à 17 ans ont été transférés dans cette cohorte après confirmation de la dose de bélimumab de 10 mg/kg (résultats de l'analyse pharmacocinétique). Les patients âgés de 5 à 11 ans devaient être transférés dans cette cohorte après que l'analyse de tolérance et de pharmacocinétique ait été achevée. Cependant, au moment où la dose a été confirmée pour la tranche d'âge la plus jeune, l'effectif théorique de l'étude a été atteint et par conséquent, aucun patient plus jeune n'a été randomisé dans la cohorte 3.



Traitements étudiés

Les patients éligibles à poursuivre l'étude dans la cohorte 3 ont été randomisés (ratio d'allocation 1:1) pour recevoir l'un des traitements suivants :

- **Bélimumab 10 mg/kg IV,**
- **Placebo IV.**

Les traitements ont été administrés en perfusion IV pendant 1 heure, les jours 0, 14, 28, puis tous les 28 jours jusqu'à la semaine 48.

Traitements concomitants

Tous les patients ont continué à recevoir leur traitement standard du LS avec des restrictions progressives sur les changements de médicaments qui ont été autorisés tout au long de la période randomisée de 52 semaines.

Critère de jugement principal

Pourcentage de répondeurs SRI⁸ (« SLE Response Index ») à 52 semaines (population ITT, exploratoire du fait de la réduction de la taille de l'effectif en cours d'étude)

Un patient est défini comme répondeur selon le critère SRI⁸, s'il satisfait simultanément aux 3 conditions suivantes :

¹³ La fin de cette étude est estimée au 5 avril 2028.

	<ul style="list-style-type: none"> - Réduction d'au moins 4 points du score SELENA SLEDAI⁹ [une réduction de 4 points peut être interprétée comme étant en rapport avec une amélioration des critères biologiques du SELENA SLEDAI⁹ (anticorps et complément)], - Absence de nouvelle atteinte de système ou organe définie par un item BILAG A (« British Isles Lupus Assessment Group ») ou deux items BILAG B, - Absence 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 PGA¹⁰ [allant de 0 à 3]).
<p>Critères de jugement secondaires</p>	<p><u>Critères de jugement secondaires non hiérarchisés (exploratoires) (population ITT)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Pourcentage de patients ayant une amélioration du « PRINTO/ACR Juvenile SLE Response Evaluation¹⁴ », traduisant une amélioration du lupus systémique pédiatrique, via l'emploi de deux définitions différentes : <ul style="list-style-type: none"> - Au moins 50 % d'amélioration de 2 des 5 critères ci-dessous et pas plus d'un critère s'aggravant de plus de 30 %. Ou, - Au moins 30 % d'amélioration de 3 des 5 critères ci-dessous et pas plus d'un critère s'aggravant de plus de 30 %. <ol style="list-style-type: none"> 1. Variation dans le ParentGA¹⁵ à la semaine 52 (en %), 2. Variation dans le PGA¹⁰ à la semaine 52 (en %), 3. Variation dans le score SELENA SLEDAI⁹ à la semaine 52 (en %), 4. Variation dans le score de fonctionnement physique de l'enfant PedsQL¹⁶ à la semaine 52 (en %), 5. Variation dans la protéinurie sur 24h à la semaine 52 (en %). ▪ Pourcentage de patients avec une réponse au SRI⁸ maintenue dans le temps (définie par une réponse au critère de jugement principal aux semaines 44, 48 et 52). ▪ Pourcentage de patients avec une réponse au score ParentGA¹⁵ maintenu, dans le temps (définie par une amélioration supérieure à 0,7 point par rapport au score initial, aux semaines 44, 48 et 52).
<p>Taille de l'échantillon</p>	<p>Compte tenu de la nature descriptive de l'étude, qui implique qu'aucun test d'hypothèse statistique formel n'a été prévu, et des difficultés persistantes de recrutement, la taille de l'échantillon a été réduite de 100 patients à « au moins 70 patients dont au moins 14 patients âgés de moins de 13 ans » par extrapolation des résultats du recrutement jusqu'en janvier 2017 convenu avec le Comité pédiatrique de l'EMA (PDCO) par le biais d'une demande de modification du plan d'investigation pédiatrique (PIP)⁴.</p> <p><u>Cohorte 1 et 2</u> : au moins 24 patients ont été randomisés entre le groupe béliumab et le groupe placebo (ratio 5 :1).</p> <p><u>Cohorte 3</u> : Au moins 46 patients ont été randomisés entre le groupe béliumab et le groupe placebo (ratio 1 :1).</p> <p>L'impact d'une réduction du nombre nécessaire de patients de 100 à 70 sur le calcul de la taille de l'échantillon a été évalué selon la méthode du PASS 2005 (Hintze, 2006) pour la précision d'un intervalle de confiance autour d'une seule proportion. Une taille d'échantillon de 28 donne un IC_{95%} autour de l'échantillon $\pm 0,18143$ lorsque le pourcentage estimé de patients atteignant le taux de réponse SRI à la</p>

¹⁴ **PRINTO/ACR Juvenile SLE Response Evaluation** : Les critères d'évaluation du lupus juvénile de la Pediatric Rheumatology International Trials Organization (PRINTO) et de l'American College of Rheumatology (ACR) comprennent des mesures objectives pour évaluer l'amélioration clinique. Les cinq critères de « PRINTO/ACR Juvenile SLE Response Evaluation » sont : le PGA, le ParentGA, la protéinurie de 24 heures, le SELENA SLEDAI et le PedsQL. Les mesures individuelles seront réalisées lors du dépistage et avant l'administration de la dose à J0, puis toutes les 4 semaines jusqu'à la semaine 52 et à la visite de suivi après 8 semaines.

¹⁵ **ParentGA (Parent's Global Assessment)** : échelle visuelle analogique à 21 cercles numérotés évaluant le bien-être global du patient à un moment donné (VAS : 0 - très bien, 10 - très mal). Le ParentGA sera évalué lors du dépistage et avant l'administration de la dose à J0, puis toutes les 4 semaines jusqu'à la semaine 52 et à la visite de suivi après 8 semaines.

¹⁶ **PedsQL (Pediatric Quality of Life Inventory – Generic Core Scale)** : échelle générique de qualité de vie validée pour la population pédiatrique qui comprend 23 items, englobant 4 domaines de santé : Fonctionnement physique (8 items), Fonctionnement émotionnel (5 items), Fonctionnement social (5 items), et Fonctionnement scolaire (5 items). Score allant de 0 à 100. Un résultat élevé est associé à un meilleur état de santé.

	<p>semaine 52 est de 0,39 (placebo), et une taille d'échantillon de 42 donne un IC_{95%} autour de l'échantillon $\pm 0,15286$ lorsque la proportion estimée est de 0,51 (bélimumab).</p>
<p>Méthode d'analyse des résultats</p>	<p><u>Analyse pharmacocinétique</u> Un comité de relecture indépendant (CRI) a effectué son premier examen des données de sécurité et de PK après que les patients de la Cohorte 1 aient été traités jusqu'à la visite de la Semaine 8. Le CRI a procédé de la même manière pour les patients de la Cohorte 2. Des évaluations de dose distinctes ont été effectuées sur la base de la tolérance et des données PK préliminaires obtenues respectivement de la Cohorte 1 et de la Cohorte 2, et si cela avait été jugé nécessaire, la dose de l'étude aurait pu être ajustée. Les données sur la concentration sérique en temps du bélimumab ont été analysées par des méthodes pharmacocinétiques de population en utilisant une approche de modélisation non linéaire à effets mixtes. Les principaux objectifs de cette analyse ont été de :</p> <ul style="list-style-type: none"> - développer un modèle de pharmacocinétique de la population qui caractérise la disposition pharmacocinétique du bélimumab après administration IV chez des patients pédiatriques atteints de LS, - évaluer l'effet potentiel de covariables sélectionnées sur les paramètres pharmacocinétiques, - comparer l'exposition au bélimumab chez les enfants atteints de LS à l'exposition chez les adultes des études de phase III. <p><u>Analyse des critères de jugement d'efficacité (partie A)</u> Analyse du critère de jugement principal : un modèle de régression logistique a été utilisé pour estimer les risques relatifs de réponse SRI⁸ pour le bélimumab par rapport au placebo. Les variables indépendantes dans le modèle comprenaient le traitement, l'âge (5-11 ans <i>versus</i> 12-17 ans) et le score SELINA SLEDAI⁹ (≤ 12 <i>versus</i> ≥ 13) à l'inclusion.</p> <p>Analyse des critères de jugement secondaires non hiérarchisés : le même modèle de régression logistique a été utilisé. Les 5 critères d'évaluation pris en compte dans le « PRINTO/ACR Juvenile SLE Response Evaluation¹⁴ » ont été évalués à l'aide de l'analyse de covariance (ANCOVA).</p> <p><u>Population d'analyse</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>Population ITT</i> : tout patient ayant été randomisé et ayant reçu au moins une dose du traitement étudié dans la partie A de l'étude. ▪ <i>Population « As treated »</i> : tout patient ayant reçu au moins une dose du traitement étudié dans la partie A de l'étude. ▪ <i>Population PK</i> : tout patient inclus dans la « population As treated » pour lesquels au moins un échantillon pharmacocinétique post-traitement au bélimumab a été obtenu et analysé. <p><u>Deux types de méthodes ont été utilisées pour gérer les données manquantes :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>Drop-out/Treatment Failure = Non-responder (DO/TF = NR)</u> Le principe DO/TF = NR a été utilisé pour le pourcentage de répondeur SRI⁸ à 52 semaines, les trois composantes de ce critère, le critère « PRINTO/ACR Juvenile SLE Response Evaluation¹⁴ », pourcentage de répondeur SRI⁸ maintenu et le pourcentage de répondeur ParentGA¹⁵ maintenu. Le principe de l'analyse DO/TF = NR est qu'un patient qui se retire de l'étude et n'a pas de visite dans les ± 28 jours après la semaine 52 et/ou utilise un médicament interdit ou une dose non autorisée d'un médicament à usage restreint entraînant l'échec du traitement est considéré comme un non-répondeur. - <u>Last Observation Carried Forward (LOCF)</u> Le principe LOCF a été utilisé pour les composants du critère « PRINTO/ACR Juvenile SLE Response Evaluation¹⁴ ». Dans cette analyse, les valeurs manquantes sont remplacées par la valeur à l'inclusion. Si un patient qui se retire de l'étude et/ou utilise un médicament interdit ou une dose non autorisée d'un médicament à usage restreint entraînant l'échec du traitement avant l'évaluation de la visite, la valeur de la LOCF est utilisée avec le

résultat de la dernière visite au plus tard à la date du retrait ou à la date de l'échec au traitement.

Principaux amendements au protocole

Le protocole original de l'étude (daté du 24/08/2011) a été amendé 6 fois. Les principaux changements au protocole sont présentés ci-après.

- Amendement 2 (daté du 31/01/2013) :
 - Changement du critère de non-inclusion : Patients ayant été traité par une thérapie ciblant les cellules B en tout temps modifié par 1 an avant le J0.
- Amendement 4 (daté du 03/11/2014) :
 - Changement du critère d'inclusion : score SELENA SLEDAI⁹ passant de ≥ 8 à ≥ 6 . Une condition a été ajoutée selon laquelle 50 % des patients recrutés doivent avoir un score SELENA SLEDAI⁹ de ≥ 8 ; autorisation d'inclure les patients ayant une lymphopénie stable de grade 3 ;
 - Changement du critère d'exclusion : administration du cyclophosphamide IV au cours des 60 jours précédant le J0 (modifiant les 90 jours précédant le J0).
- Amendement 6 (daté du 12/12/2016) :
 - Modification du nombre de sujets nécessaire : de 100 patients à « au moins 70 ». Des estimations pour la réestimation de la taille de l'échantillon ont été ajoutées ; l'objectif d'inclure des patients âgés de moins de 13 ans a été modifié de 20 à « au moins 14 » ; l'objectif pour la Cohorte 2 a été modifié de 12 patients à « au moins 10 ».

Résultats :

▶ Effectifs

Au total, 93 patients ont été randomisés dans l'étude de la manière suivante :

- 40 patients dans le groupe placebo,
- 53 patients dans le groupe bélimumab 10 mg/kg.

Sur l'ensemble des patients randomisés, 81,7 % ont terminé les 52 semaines de la partie A de l'étude (84,9 % dans le groupe bélimumab et 77,5 % dans le groupe placebo). Le pourcentage de patients ayant arrêté l'étude avant la fin de la partie A (52 semaines) a été de 22,5 % dans le groupe placebo et de 15,1 % dans le groupe bélimumab. Le motif principal de l'arrêt de l'étude a été la survenue d'événements indésirables (12,5 % dans le groupe placebo et 5,7 % dans le groupe bélimumab) et sur décision médicale dans le groupe placebo (5,7 %)

Le pourcentage de patients avec une déviation importante au protocole a été de 43,4 % (23/53) dans le groupe bélimumab et de 32,5 % (13/40) dans le groupe placebo. La raison principale de déviation importante au protocole a concerné les évaluations et/ou les procédures pour 35,5 % (33/93) des patients (39,6 % dans le groupe bélimumab *versus* 30,0 % dans le groupe placebo). Il s'agissait plus précisément du non-respect de la collecte obligatoire d'échantillons pharmacocinétiques, des évaluations de tolérance et d'efficacité requises, des exigences de consentement éclairé, des procédures de manipulation du produit de recherche et du maintien de l'insu de l'étude.

▶ Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Les principales caractéristiques des patients à l'inclusion étaient similaires entre les groupes de traitement (Tableau 1). Les patients étaient âgés de 14 ans en moyenne et 22,6 % avaient moins de 13 ans. La quasi-totalité des patients étaient des filles (94,6 %).

L'activité de la maladie à l'inclusion était comparable entre les groupes de traitement, sauf pour le critère de protéinurie (protéinurie à l'inclusion $> 0,5$ mg/mg de créatinine : 9 (22,5 %) patients traités par placebo et 4 (7,5 %) patients traités par bélimumab).

Tableau 1. Caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion dans l'étude PLUTO (population ITT)

	Groupe béliumab (N = 53)	Groupe placebo (N = 40)	Total (N = 93)
Age (ans)			
Moyenne (ET)	13,5 (2,59)	14,8 (2,17)	14,0 (2,49)
Médiane (Min ; Max)	14,0 (6 ; 7)	15,0 (6 ; 7)	15,0 (6 ; 7)
Groupe d'âge (ans), n (%)			
< 13	18 (34,0)	3 (7,5)	21 (22,6)
≥ 13	35 (66,0)	37 (92,5)	72 (77,4)
Sexe, n (%)			
Fille	49 (92,5)	39 (97,5)	88 (94,6)
Garçon	4 (7,5)	1 (2,5)	5 (5,4)
Ancienneté du lupus érythémateux systémique (ans)			
Moyenne (ET)	2,2 (2,0)	2,7 (1,8)	2,4 (1,9)
Implication du domaine d'organe BILAG, n (%)			
Au moins 1A ou 2B	37 (69,8)	29 (72,5)	66 (71,0)
Au moins 1A	4 (7,5)	6 (15,0)	10 (10,8)
Au moins 1B	50 (94,3)	36 (90,0)	86 (92,5)
Ni A ou B	3 (5,7)	1 (2,5)	4 (4,3)
Catégorie SELENA SLEDAI, n (%)			
	53	39	92
≤ 7	7 (13,2)	6 (15,4)	13 (14,1)
≥ 8	46 (86,8)	33 (84,6)	79 (85,9)
Score SELENA SLEDAI			
	53	39	92
Moyenne (ET)	10,3 (3,34)	10,4 (3,63)	10,3 (3,45)
Catégorie PGA, n (%)			
0 - 1	9 (17,0)	9 (22,5)	18 (19,4)
> 1 - 2,5	44 (83,0)	31 (77,5)	75 (80,6)
> 2,5	0	0	0
PGA			
Moyenne (ET)	1,3 (0,43)	1,4 (0,4)	1,4 (0,4)
Catégorie ParentGA, n (%)			
0-2,5	15 (28,3)	9 (22,5)	24 (25,8)
>2,5 - 5	18 (34,0)	15 (37,5)	33 (35,5)
>5 - 7,5	17 (32,1)	14 (35,0)	31 (33,3)
>7,5	3 (5,7)	2 (5,0)	5 (5,4)
ParentGA			
Moyenne (ET)	4,3 (2,5)	4,6 (2,4)	4,4 (2,5)
Catégorie Protéinurie (mg/mg de créatinine)			
≤0,5	49 (92,5)	31 (77,5)	80 (86,0)
>0,5 - <1	3 (5,7)	3 (7,5)	6 (6,5)
1 - <2	1 (1,9)	3 (7,5)	4 (4,3)
≥2	0	3 (7,5)	3 (3,2)
Protéinurie (mg/mg de créatinine), n			
Moyenne (ET)	0,21 (0,25)	0,54 (1,1)	0,35 (0,77)
Médiane (min - Max)	0,13 (0,04 - 1,4)	0,12 (0,03 - 6,1)	0,13 (0,03 - 6,1)

ET : écart-type ; Max : maximum ; min : minimum

Les atteintes les plus fréquentes (> 50 % des patients) pour les deux groupes de traitement à l'inclusion ont été :

- d'après le score SELENA SLEDAI : muco-cutanées (91,4 %), immunologiques (74,2 %) et musculosquelettiques (73,1 %) ;
- d'après le score modérée à sévère BILAG (score A ou B) : musculosquelettiques (66,7 %) et muco-cutanées (68,8 %).

A l'inclusion, le pourcentage de patients ayant un taux d'anticorps anti-nucléaire (ANA) positif (≥ 80) était de 94,2 % dans le groupe béliumab et de 95,0 % groupe placebo) et le pourcentage de patients ayant un taux d'anticorps anti-ADNdb positif (≥ 30 UI/mL) était de 71,7 % groupe béliumab et de 67,5 % groupe placebo. Au total, 96,8 % (90/93) des patients étaient positifs pour le taux d'anticorps anti-ADNdb et/ou l'ANA. Les taux de complément C3 (< 90 mg/dL) et C4 (< 10 mg/dL)

étaient faibles chez 34,4 % et 38,7 % des patients, respectivement. Les concentrations de BlyS étaient supérieures à la limite inférieure de quantification chez les 90 patients pour lesquels la mesure a été effectuée.

Le pourcentage de patients recevant des médicaments concomitants standards (corticoïdes, immunosuppresseurs/immunomodulateurs et antipaludéens) pour le LS à l'inclusion était similaire entre les 2 groupes de traitement (Tableau 2). Il s'agissait principalement des médicaments de la classe des corticoïdes (94,3 % dans le groupe bélimumab et 95,0 % dans le groupe placebo). La dose quotidienne moyenne de prednisone prise à l'inclusion était de 10,44 (+/- 7,218) mg/jour. La majorité des patients était traitée par une trithérapie à base de corticoïde, d'immunosuppresseur et d'antipaludéen (48,4 %). Seuls 8,7 % des patients étaient traités par une monothérapie à base de corticoïde, d'immunosuppresseur ou d'antipaludéen.

Tableau 2. Traitements standards inchangés et autorisés à l'inclusion dans l'étude PLUTO (population ITT)

	Groupe bélimumab (N = 53)	Groupe placebo (N = 40)	Total (N = 93)
Dose quotidienne de prednisone^a (mg/j)			
Moyenne (ET)	9,1 (5,6)	12,2 (8,7)	10,4 (7,2)
Classe des traitements standards, n (%)			
Corticoïdes	50 (94,3)	38 (95,0)	88 (94,6)
Antipaludéens	44 (83,0)	31 (77,5)	75 (80,6)
Immunosuppresseurs	33 (62,3)	27 (67,5)	60 (64,5)
AINS	11 (20,8)	12 (30,0)	23 (24,7)
Association de traitement, n (%)			
Corticoïdes et immunosuppresseurs et antipaludéens	25 (47,2)	20 (50,0)	45 (48,4)
Corticoïdes et antipaludéens	16 (30,2)	10 (25,0)	26 (28,0)
Corticoïdes et immunosuppresseurs	6 (11,3)	6 (15,0)	12 (12,9)
Corticoïdes	3 (5,7)	2 (5,0)	5 (5,4)
Immunosuppresseurs et antipaludéens	2 (3,8)	0	2 (2,2)
Antipaludéens	1 (1,9)	1 (2,5)	2 (2,2)
Immunosuppresseurs	0	1 (2,5)	1 (1,1)

^a Les doses de corticoïdes ont été converties en équivalent prednisone.

► Analyse pharmacocinétique évaluée par le comité de relecture indépendant (CRI) (population PK)

L'analyse pharmacocinétique pour la population pédiatrique a porté sur 53 patients ayant été traités par bélimumab à la dose de 10 mg/kg IV.

Les paramètres de pharmacocinétique individuelle et d'exposition à l'état d'équilibre fournis par le modèle de pharmacocinétique (population PK) sont détaillés dans le Tableau 3. Les paramètres adultes sont dérivés des 563 patients atteints de LS qui ont été traités par bélimumab 10 mg/kg dans les études de phase III. Les paramètres d'exposition à l'état d'équilibre (C_{max} , C_{min} , C_{moy} et AUC) ont été légèrement plus élevés pour les patients âgés de 5-11 ans par rapport aux patients âgés de 12 à 17 ans. Les paramètres pour les deux groupes d'âge pédiatriques ont été similaires aux paramètres d'exposition des adultes.

Tableau 3. Paramètres pharmacocinétiques d'exposition au bélimumab par groupe d'âge

Paramètres	Cohorte 2 (5-11 ans) N = 10	Cohortes 1 et 3 (12-17 ans) N = 43	Population pédiatrique (5 -17 ans) N = 53	Population adulte N = 563
C_{max, ss} (µg/mL)				
Moyenne	305	317	315	311
IC _{95%}	267 - 350	288 - 350	290 - 342	306 - 316
min - Max	193 - 403	81 - 587	81 - 587	173 - 573
C_{min, ss} (µg/mL)				
Moyenne	42	52	50	46
IC _{95%}	30 - 60	43 - 63	42 - 59	44 - 48
min - Max	15 - 95	4 - 146	4 - 146	4 - 222
C_{moy, ss} (µg/mL)				
Moyenne	92	112	108	100
IC _{95%}	71 - 118	99 - 126	96 - 120	98 - 103
min - Max	49 - 142	21 - 238	21 - 238	34 - 308
AUC_{ss} (jour.µg/mL)				
Moyenne	2569	3126	3012	2811
IC _{95%}	1992 - 3314	2765 - 3533	2695 - 3367	2734 - 2890
min - Max	1381 - 3988	589 - 6654	589 - 6654	954 - 8627

AUC_{ss} : Aire sous la courbe à l'état d'équilibre ; C_{max, ss} : Concentration maximale à l'état d'équilibre ; C_{min, ss} : Concentration minimale à l'état d'équilibre ; C_{moy, ss} : Concentration moyenne à l'état d'équilibre ; IC_{95%} : Intervalle de confiance à 95 % ; Max : maximum ; min : minimum.

Les profils pharmacocinétiques à l'état d'équilibre de tous les patients pédiatriques ayant reçu du bélimumab ont été modélisés en fonction de leurs paramètres pharmacocinétiques individuels, résumés par groupe d'âge et comparés aux intervalles de prédiction des profils pharmacocinétiques des adultes (Figure 1). La majorité des profils pharmacocinétiques pédiatriques sont entièrement contenus dans l'intervalle de prédiction à 95 % des adultes. Les profils pharmacocinétiques pédiatriques médians sont conformes aux profils pharmacocinétiques médians des adultes.

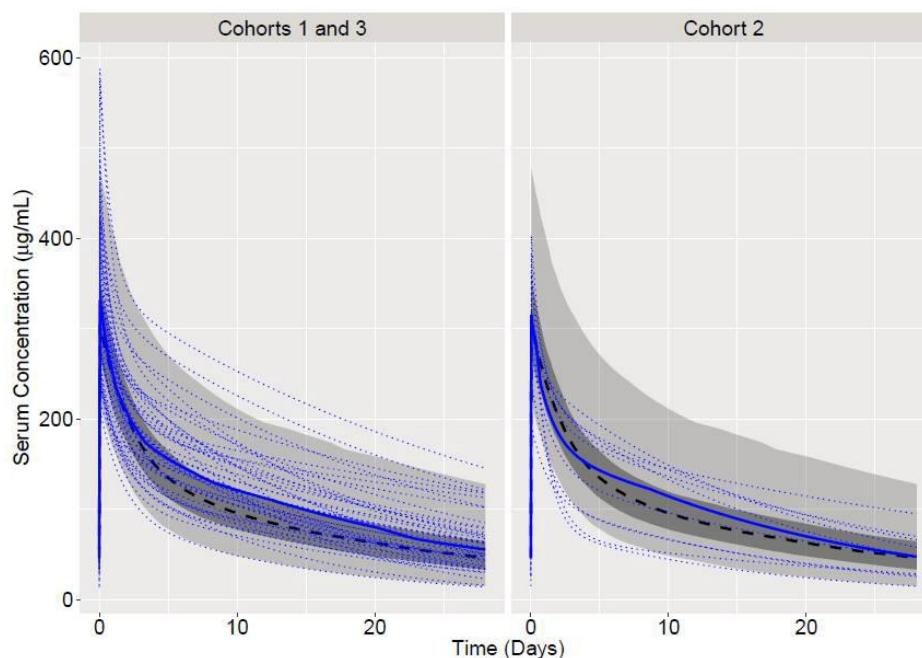


Figure 1. Profils pharmacocinétiques à l'état d'équilibre modélisés par groupe d'âge comparé aux profils adultes

Lignes bleues en pointillés, profils pédiatriques individuels ; lignes bleues continues, profils pédiatriques médians.
Ligne noire en pointillés, profil médian de la population adulte ; zones ombrées en gris clair, intervalle de prédiction du 2,5 à 97,5^{ème} percentile pour les profils adultes ; zones ombrées en gris foncé, intervalle de prédiction du 25 au 75^{ème} percentile pour les profils adultes.

► Pourcentage de répondeurs SRI (exploratoire) (population ITT) (analyse DO/TF = NR)

Pour rappel, en l'absence d'hypothèses statistiques et de taille d'échantillon appropriée pour mettre en évidence une différence significative entre le bélimumab et le placebo avec une puissance suffisante, les résultats présentés ci-après n'ont aucune valeur démonstrative.

Le pourcentage de répondeurs SRI à la semaine 52 a été de 52,8 % dans le groupe bélimumab 10 mg/kg, et de 43,6 % pour le groupe placebo.

Les résultats pour les composantes du score SRI à la semaine 52 ont été les suivantes :

- réduction d'au moins 4 points du score de SELENA SLEDAI : 54,7 % dans le groupe bélimumab et 43,6 % dans le groupe placebo ;
- aucune aggravation de l'état de santé globale du patient (< 0,3 point d'augmentation) sur l'échelle PGA : 75,5 % groupe bélimumab et 66,7 % dans le groupe placebo ;
- aucune nouvelle atteinte de système ou organe définie par un item BILAG A ou deux items BILAG B : 73,6 % groupe bélimumab et 61,5 % groupe placebo.

La principale raison de l'absence de réponse SRI à la semaine 52 dans les deux groupes (47,2 % de non-réponse dans le groupe bélimumab et 56,4 % de non-réponse dans le groupe placebo) a été une réduction de moins de 4 points de SELENA SLEDAI (24,5 % des non-répondeurs du groupe bélimumab et 23,1 % des non-répondeurs du groupe placebo).

► Autres critères de jugements exploratoires (analyses DO/TF = NR et LOCF)

Les autres critères de jugement exploratoires, à savoir :

- la proportion de patients répondant aux « PRINTO/ACR Juvenile SLE Response criteria¹⁴ » pour l'amélioration du LS juvénile à la semaine 52 selon 2 définitions ;
 - les 5 composantes du « PRINTO/ACR Juvenile SLE Response criteria¹⁴ » :
 - la variation du score de ParentGA¹⁵,
 - la variation du score PGA,
 - la variation du score SELENA SLEDAI,
 - la protéinurie des 24 heures,
 - le score PedsQL¹⁶ GC à la semaine 52 ;
 - le pourcentage de patients ayant une réponse SRI maintenue ;
 - le pourcentage de patients ayant une réponse ParentGA¹⁵ maintenue,
- sont présentés dans le Tableau 4.

Tableau 4. Autres critères de jugement exploratoires (population ITT)

	Groupe bélimumab (N = 53)	Groupe placebo (N = 40)
« PRINTO/ACR Juvenile SLE Response » à la semaine 52, N Définition 1^a	53	40
Réponse, n (%)	32 (60,4)	14 (35,0)
« PRINTO/ACR Juvenile SLE Response » à la semaine 52, N Définition 2^b	53	40
Réponse, n (%)	28 (52,8)	11 (27,5)
Variation du score ParentGA à la semaine 52^c, N	47	38
Médiane (min ; Max)	-53,85 (-100,0 ; 900,0)	-23,61 (-95,0 ; 600,0)
Variation du score PGA à la semaine 52^c, N	53	40
Moyenne ajustée (+/- ET) ^d	-63,11 (8,12)	-59,98 (9,78)
Variation du score SELENA SLEDAI à la semaine 52^c, N	53	39
Moyenne ajustée (+/- ET) ^d	-50,8 (8,08)	-46,8 (9,76)
Variation du score PedsQL à la semaine 52^c, n	53	40
Médiane (min ; Max)	10,5 (-100 ; 280)	12,5 (-53 ; 575)
Variation de la protéinurie des 24 heures à la semaine 52^c, N	53	40
Médiane (min ; Max)	-2,13 (-85,07 ; 1681,88)	7,09 (-90,57 ; 570,15)
Taux de réponse SRI maintenu (semaine 44 à 52), N	53	39
Réponse, n (%)	23 (43,4)	16 (41,0)
Taux de réponse ParentGA maintenu (semaine 44 à 52)^e, N	44	36
Réponse, n (%)	26 (59,1)	12 (33,3)

^a Définition 1 : amélioration d'au moins 50 % pour 2 des 5 paramètres et une aggravation de plus de 30 % pour 1 des autres paramètres par rapport au niveau de référence ; ^b Définition 2 : amélioration d'au moins 30 % de 3 des 5 paramètres et une aggravation de plus de 30 % pour 1 des autres paramètres par rapport au niveau de référence ; ^c Les patients ayant le score évalué à zéro à l'inclusion sont exclus de l'analyse en raison de la division par zéro ; ^d Statistiques provenant d'un modèle ANCOVA comparant le bélimumab et le placebo avec des covariables pour le groupe de traitement, le critère évalué à l'inclusion ou le score SELINA SLEDAI à l'inclusion (≤ 12 versus ≥ 13) et l'âge à l'inclusion (5-11 versus 12-17 ans) ; ^e Une réponse ParentGA maintenue est définie comme une amélioration de $> 0,7$ par rapport à l'inclusion du score ParentGA aux semaines 44, 48 et 52.

08.2 Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été évaluée au cours de l'étude PLUTO à l'aide de l'échelle générique PedsQL¹⁶.

Ce critère ayant été analysé en tant que critère de jugement exploratoire, aucune conclusion formelle ne peut être retenue sur celui-ci et les résultats ne seront par conséquent pas décrits.

08.3 Tolérance

8.3.1 Données issues des études cliniques chez l'enfant (étude PLUTO)

Données d'exposition :

Dans l'étude PLUTO, la durée médiane d'exposition a été de 364 (81-377) jours dans le groupe bélimumab 10 mg/kg (n = 53 enfants) et de 364 (28-374) jours dans le groupe placebo (n = 40 enfants).

Événements indésirables (EI) :

La fréquence d'EI rapporté a été de 79,2 % dans le groupe bélimumab 10 mg/kg et de 82,5 % dans le groupe placebo. Les EI les plus fréquemment rapportés (> 5 % dans chacun des groupes de traitement) ont été dans le groupe bélimumab 10 mg/kg par rapport au placebo : les rhinopharyngites (17,0 % versus 20,0 %), les maux de têtes (13,2 % versus 27,5 %), les diarrhées (13,2 % versus 7,5 %) et les infections des voies respiratoires supérieures (11,3 % versus 20,0 %).

Événements indésirables liés au traitement :

Les fréquences des EI liés au traitement ont été de 35,8 % dans le groupe bélimumab 10 mg/kg et 37,5 % dans le groupe placebo. La fréquence des infections liées au traitement a été de 11,3 % dans le groupe bélimumab 10 mg/kg et de 22,5 % dans le groupe placebo. Les EI liés au traitement survenus chez au moins un patient dans l'un ou l'autre groupe de traitement ont été notamment les maux de têtes (3,8 % avec le bélimumab versus 7,5 % avec le placebo), l'herpès zoster (3,8 % versus 5,0 %, respectivement), diminution des immunoglobulines G (1,9 % versus 5,0 % respectivement).

Événements indésirables graves (EIG) :

La fréquence des EIG a été de 17,0 % dans le groupe bélimumab 10 mg/kg et de 35,0 % dans le groupe placebo. Les EIG les plus fréquemment rapportés ont été les infections (7,5 % avec le bélimumab versus 12,5 % avec le placebo), les troubles rénaux et urinaires (3,8 % versus 7,5 %, respectivement), les troubles du système nerveux (3,8 % versus 5,0 %, respectivement) et les troubles des tissus cutanés et sous-cutanés (3,8 % versus 0,0 %, respectivement).

Arrêt de traitement :

La fréquence des EI conduisant à l'arrêt du traitement a été de 5,7 % dans le groupe bélimumab 10 mg/kg et de 12,5 % dans le groupe placebo.

Décès :

Un décès a été rapporté dans le groupe placebo, lié à un EIG fatal (pancréatite aiguë), alors qu'aucun ne l'a été dans le groupe bélimumab 10 mg/kg.

Evènements indésirables d'intérêt particulier :

Aucun patient n'a eu de néoplasie d'intérêt particulier.

La fréquence globale des infections d'intérêt particulier a été de 13,2 % dans le groupe bélimumab et de 7,5 % dans le groupe placebo. La fréquence des infections graves d'intérêt particulier a été de 1,9 % dans le groupe bélimumab et de 2,5 % dans le groupe placebo. La fréquence des infections graves opportunistes a été de 1,9 % dans le groupe bélimumab et de 0,0 % dans le groupe placebo. La fréquence des infections herpétiques graves a été de 1,9 % dans le groupe bélimumab et de 2,5 % dans le groupe placebo.

La fréquence de dépression/suicide/automutilation a été de 10,0 % dans le groupe placebo contre 1,9 % dans le groupe bélimumab.

Evènements indésirables par tranche d'âge :

La fréquence d'apparition d'au moins un EI chez les patients âgés de 5 à 11 ans (cohorte 2) a été de 100 % dans chacun des deux groupes de traitement et celle chez les patients âgés de 12 à 17 ans (cohorte 1 et 3) de 74,4 % dans le groupe bélimumab et de 81,1 % dans le groupe placebo.

La fréquence d'apparition d'au moins un EI lié au traitement chez les patients âgés de 5 à 11 ans (cohorte 2) a été de 30,0 % dans le groupe bélimumab et de 33,3 % dans le groupe placebo et celle chez les patients âgés de 12 à 17 ans (cohorte 1 et 3) de 37,2 % dans le groupe bélimumab et de 37,8 % dans le groupe placebo.

La fréquence d'apparition d'au moins un EIG chez les patients âgés de 5 à 11 ans (cohorte 2) a été de 10,0 % dans le groupe bélimumab et de 66,7 % dans le groupe placebo et celle chez les patients âgés de 12 à 17 ans (cohorte 1 et 3) a été de 18,6 % dans le groupe bélimumab et de 32,4 % dans le groupe placebo.

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

Le laboratoire a déposé le plan de gestion des risques (PGR) version 31 daté du 6 mars 2019 dans le cadre de sa demande d'extension d'indication pédiatrique.

Les risques importants identifiés et potentiels, ainsi que les informations manquantes dans le cadre de ce PGR sont décrits dans le tableau ci-dessous.

Risques importants identifiés	Réactions systémiques d'hypersensibilité et liées à la perfusion ou à l'injection Infections
Risques importants potentiels	Leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) Pathologies malignes Immunogénicité Effets sur l'immunisation (incluant les interactions avec les vaccins vivants) Troubles psychiatriques incluant dépression et comportement suicidaire
Informations manquantes	Données limitées chez la femme enceinte et allaitante Données limitées chez le patient âgé Absence de données chez les patients pédiatriques Effets à long terme sur la diminution des cellules B sur la tolérance Manque de données chez les patients avec une néphropathie lupique sévère ou une atteinte neurologique centrale sévère et active Manque de données sur l'effet de l'arrêt du traitement et le risque de phénomène de rebond

8.3.3 Données issues des PSUR

Le laboratoire a déposé les deux derniers rapports périodiques de tolérance actualisés (PSUR) couvrant la période du 9 mars 2017 au 8 mars 2019.

La rubrique 4.8. Effets indésirables du RCP a été modifiée par l'ajout des troubles psychiatriques tels que la dépression (effet indésirable fréquent) et les idées et/ou les comportements suicidaires (effet indésirable peu fréquent). De tels événements ont été notifiés chez les patients ayant reçu du bélimumab à 10 mg/kg par voie IV ou SC au cours des études cliniques. Il est recommandé aux médecins traitant d'évaluer le risque de dépression et de suicide avant et pendant le traitement par BENLYSTA (bélimumab).

8.3.4 Données issues du RCP dans la population pédiatrique

« Le profil des effets indésirables chez les patients pédiatriques est basé sur les données de tolérance à 52 semaines d'une étude contrôlée *versus* placebo, dans laquelle 53 patients (âgés de 6 à 17 ans) atteints de lupus systémique ont reçu 10 mg/kg de BENLYSTA (bélimumab) par voie intraveineuse aux jours 0, 14, 28, puis tous les 28 jours avec des traitements standards concomitants. **Aucun nouveau signal de tolérance n'a été identifié chez les patients pédiatriques âgés de 12 ans et plus** (n = 43). Les données de tolérance chez les enfants âgés de moins de 12 ans (n = 10) sont limitées.

Infections

Groupe de patients âgés de 5 à 11 ans : des infections ont été rapportées chez 8/10 patients recevant BENLYSTA (bélimumab) et 3/3 patients recevant un placebo, et des infections graves ont été rapportées chez 1/10 patient recevant BENLYSTA (bélimumab) et 2/3 patients recevant un placebo.

Groupe de patients âgés de 12 à 17 ans : des infections ont été rapportées chez 22/43 patients recevant BENLYSTA (bélimumab) et 25/37 patients recevant un placebo et des infections graves ont été rapportées chez 3/43 patients recevant BENLYSTA (bélimumab) et 3/37 patients recevant un placebo. Lors de la partie d'extension de l'étude en ouvert, il y a eu une infection d'issue fatale chez un patient recevant BENLYSTA (bélimumab). »

08.4 Résumé & discussion

► Efficacité

L'évaluation de l'efficacité de BENLYSTA 120 mg et 400 mg (bélimumab), poudre pour solution à diluer pour perfusion dans l'extension d'indication au lupus systémique actif, chez l'enfant à partir de 5 ans, repose sur une étude de phase II *versus* placebo, d'une durée de 52 semaines, randomisée, en double aveugle, en groupes parallèles et multicentrique. Cette étude a inclus 93 enfants ayant un lupus systémique actif modéré à sévère (SELENA-SLEDAI \geq 6) avec présence d'au moins 4 des critères ACR et d'anticorps anti-nucléaires et/ou d'anticorps anti-ADN natifs, malgré un traitement standard (antipaludéens, corticoïdes, AINS ou immunosuppresseurs).

Les patients traités par bélimumab ont reçu une dose de 10 mg/kg avec possibilité d'ajustement des doses à l'issue des tests pharmacocinétiques en début d'étude. Le bélimumab et le placebo ont été administrés en perfusion IV pendant 1 heure, les jours 0, 14, 28, puis tous les 28 jours jusqu'à la semaine 48. Les patients pouvaient continuer à recevoir de manière concomitante un ou plusieurs traitements standards (antipaludéens, corticoïdes, AINS ou immunosuppresseurs).

Les résultats cliniques d'efficacité de cette étude sont exploratoires dans la mesure où aucune hypothèse statistique n'a été formulée pour estimer l'échantillon nécessaire pour démontrer une différence statistiquement significative entre le bélimumab et le placebo et où l'effectif prévu dans le plan d'investigation pédiatrique initial n'a pu être atteint en raison des difficultés de recrutement liées à la rareté de la maladie chez l'enfant. En revanche, elle a permis de générer des données

pharmacocinétiques dans la mesure où le protocole de l'étude prévoyait une analyse pharmacocinétique comparant les données chez l'enfant à celles obtenues précédemment chez l'adulte.

La majorité des patients (81,7 %) a terminé les 52 semaines de l'étude, cependant, il a été observé une déviation majeure au protocole chez 43,4 % des patients dans le groupe bélimumab et de 32,5 % dans le groupe placebo, portant principalement sur les procédures ou les évaluations (non-respect de la collecte obligatoire d'échantillons pharmacocinétiques, des évaluations de tolérance et d'efficacité requises, des exigences de consentement éclairé, des procédures de manipulation du produit de recherche et du maintien de l'insu de l'étude). Les patients inclus étaient âgés de 14 ans en moyenne et 22,6 % avaient moins de 13 ans. La quasi-totalité des patients inclus étaient des filles (95 %). L'activité du lupus systémique actif était comparable entre les groupes sauf pour le critère de protéinurie (celle-ci était supérieure à 0,5 mg/mg de créatinine pour 23 % des patients du groupe placebo contre 8 % des patients du groupe bélimumab). Le score SELENA-SLEDAI moyen était de 10,3 et 86 % des patients avaient un score \geq 8. Les patients inclus avaient principalement des atteintes muco-cutanées, musculosquelettiques et/ ou immunologiques liées à leur lupus systémique actif. Les formes sévères rénales et neurologiques étaient des critères de non-inclusion.

L'analyse pharmacocinétique a porté sur les 53 premiers patients traités par bélimumab à la dose de 10 mg/kg IV selon deux tranches d'âge (12 à 17 ans et 5 à 11 ans). Les paramètres pharmacocinétiques d'exposition (C_{max} , C_{min} , C_{moy} et AUC) pour les deux groupes d'âge pédiatrique ont été similaires à ceux de la population adulte. La majorité des profils pharmacocinétiques pédiatriques ont été entièrement contenus dans l'intervalle de prédiction à 95 % de celui des adultes. Les profils pharmacocinétiques médians pédiatriques ont été conformes aux profils pharmacocinétiques médians des adultes.

Concernant l'efficacité, les patients ont été évalués, comme chez l'adulte, en termes de pourcentage de répondeurs au traitement selon le score composite SRI (« SLE Response Index », critère de jugement prévu initialement comme critère de jugement principal). Un répondeur SRI est défini par :

- une 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)],
- ET l'absence de nouvelle atteinte de système ou organe définie par un item BILAG A (British Isles Lupus Assessment Group) ou deux items BILAG B,
- ET l'absence 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]).

Après 52 semaines, le pourcentage de répondeurs SRI a été de 52,8 % dans le groupe bélimumab *versus* 43,6 % dans le groupe placebo. Les résultats pour les composantes du score SRI à la semaine 52, respectivement dans les groupes bélimumab et placebo, ont été les suivantes :

- réduction d'au moins 4 points du score de SELENA SLEDAI : 54,7 % *versus* 43,6 % ;
- absence d'aggravation de l'état de santé globale du patient ($<$ 0,3 point d'augmentation sur l'échelle PGA) : 75,5 % *versus* 66,7 % ;
- absence de nouvelle atteinte de système ou organe définie par un item BILAG A ou deux items BILAG B : 73,6 % *versus* 61,5 %.

Pour rappel, l'analyse combinée des études de phase III chez l'adulte (BLISS 52 et BLISS 76) avait montré un pourcentage de répondeurs SRI à 52 semaines de 50,6 % dans le groupe bélimumab *versus* 38,8 % dans le groupe placebo, avec une différence statistiquement significative : 11,8 %, $p < 0,0001$.

La qualité de vie a été mesurée dans l'étude PLUTO à l'aide de l'échelle générique PedsQL. Ce critère ayant été analysé de manière exploratoire, aucune conclusion formelle ne peut être tirée de ces résultats.

► Tolérance

Au cours de l'étude PLUTO, les événements indésirables (EI) les plus fréquemment rapportés (> 5 %) ont été des maux de têtes (13,2 % avec le bélimumab *versus* 27,5 % avec le placebo) et des infections des voies respiratoires supérieures (11,3 % *versus* 20,0 %, respectivement). A titre de comparaison, les EI fréquemment rapportés (> 5 %) dans les études cliniques chez l'adulte ont été des maux de têtes (21,0 % avec le bélimumab *versus* 20,3 % avec le placebo), des infections des voies respiratoires supérieures (18,4 % *versus* 18,7 %, respectivement). Dans cette étude pédiatrique, la fréquence des infections liées au traitement a été de 11,3 % dans le groupe bélimumab et de 22,5 % dans le groupe placebo (20,9 % *versus* 21,2 %, respectivement dans les études chez l'adulte). Les EIG les plus fréquemment rapportés ont été des infections (7,5 % avec le bélimumab *versus* 12,5 % avec le placebo). Le pourcentage des EIG de type infections chez l'adulte a été de 5,7 % avec le bélimumab *versus* 5,2 % avec le placebo.

Les risques importants identifiés sont les réactions systémiques d'hypersensibilité et liées à la perfusion ou à l'injection ainsi que les infections. Les risques importants potentiels issus du PGR sont la leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP), les pathologies malignes, l'immunogénicité, les effets sur l'immunisation et les troubles psychiatriques (dépression et comportement suicidaire).

Les deux derniers PSUR ont conduit à l'actualisation de la rubrique 4.8 « Effets indésirables » du RCP de BENLYSTA (bélimumab) avec l'intégration des effets indésirables fréquents de type dépression et des effets indésirables peu fréquents de type idées et/ou comportements suicidaires. Par ailleurs ces événements ont été également notifiés au cours des études cliniques de BENLYSTA (bélimumab) par voie intraveineuse ou sous-cutanée chez les patients adultes. Ces risques psychiatriques doivent être évalués par le médecin traitant avant et pendant le traitement par BENLYSTA (bélimumab).

Les événements indésirables d'intérêt avec BENLYSTA (bélimumab) en pédiatrie ayant été intégrées au RCP sont les infections qui ont été notifiés chez 8/10 patients âgés de 5 à 11 ans (bélimumab) (dont une infection grave) et chez 22/43 patients âgés de 12 à 17 ans (bélimumab) (dont trois infections graves).

► Discussion

Les résultats d'efficacité et de tolérance de l'étude de phase II (PLUTO) sont purement descriptifs en raison des difficultés de recrutement des patients dans l'étude et de l'absence d'hypothèses statistiques. Un total de 93 patients a été inclus au lieu d'un minimum de 100 patients prévu dans le plan d'investigation pédiatrique. Les patients ont continué de recevoir de manière concomitante un ou plusieurs traitements standards (antipaludéens, corticoïdes, AINS ou immunosuppresseurs). Les patients inclus avaient principalement des atteintes cutanées et/ou articulaires liées à leur lupus systémique actif. Une dose de 10 mg/kg IV de bélimumab, identique à celle utilisée chez l'adulte, administrée chez 53 premiers enfants inclus, répartis en 2 cohortes d'âge, a été validée par comparaison des paramètres pharmacocinétiques de ces enfants à ceux obtenus précédemment chez l'adulte dans les études de phase III BLISS 52 et BLISS 76. En l'absence d'hypothèses statistiques et de taille d'échantillon appropriée pour mettre en évidence une différence significative entre le bélimumab et le placebo avec une puissance suffisante, les résultats portant sur le score composite SRI n'ont aucune valeur démonstrative.

Le profil de tolérance du bélimumab chez l'enfant a été globalement similaire à celui observé chez l'adulte. Aucun nouveau signal de tolérance n'a été mis en évidence chez l'enfant.

La portée de ces résultats est limitée par les points suivants :

- la nature exploratoire de l'étude PLUTO, ne permet pas de conclure statistiquement en faveur du groupe bélimumab ;
- les données sont limitées chez les 5-11 ans du fait de l'arrêt prématuré des recrutements impactant de façon plus importante cette tranche d'âge ;
- le nombre important de déviations importantes au protocole (43,4 % dans le groupe bélimumab et 32,5 % dans le groupe placebo) ;

- l'absence de données chez les patients ayant des atteintes rénales sévères, alors que celles-ci constituent un facteur pronostique important dans l'évolution du LS juvénile, et chez ceux ayant des atteintes neurologiques sévères ;
- l'absence de données robustes sur la qualité de vie ;
- l'absence de données de tolérance à long terme chez l'enfant. Les résultats de l'extension à long terme de l'étude PLUTO et du questionnaire patients sur les infections sont attendues, notamment au regard des risques importants identifiés dans le cadre du PGR (infections, LEMP, autres maladies auto-immunes, immunogénicité et malignités).

Compte tenu des données suggérant un profil pharmacocinétique chez l'enfant similaire à celui de l'adulte mais sans démonstration robuste d'une supériorité en termes d'efficacité par rapport au placebo, des données de tolérance limitées et des incertitudes sur la tolérance à long terme, l'impact de BENLYSTA (bélimumab) sur la morbidité est mal établi.

Au vu de ces éléments et en l'absence d'alternative disponible pour les patients ayant une forme sévère en échec des traitements standards, BENLYSTA (bélimumab) est susceptible d'apporter une réponse partielle au besoin médical non couvert chez ces patients.

08.5 Programme d'études

► Dans l'indication concernée

Mise en place d'un questionnaire de suivi ciblé concernant les infections chez les enfants âgés de 5 à 11 ans.

► Dans d'autres indications

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
Traitement de la néphrite lupique proliférative et sévère prouvée par biopsie en ajout aux traitements standard		
BLISS-LN	Etude de phase III randomisée, en double aveugle, <i>versus</i> placebo en plus du traitement standard (CYC ou MMF) évaluant l'efficacité et la tolérance du bélimumab IV à la dose de 10 mg/kg/4 semaines. Durée de la phase de double aveugle de 104 semaines + 6 mois d'extension ouverte.	Q1 2020
Traitement du LS en association avec le rituximab		
BLISS-BELIEVE	Etude de phase III randomisée, en double aveugle, <i>versus</i> placebo en plus du traitement standard évaluant l'efficacité et la tolérance du bélimumab SC à la dose de 200 mg/semaine en ajout à un cycle de rituximab (2 perfusions administrées à 4 et 6 semaines après l'instauration du bélimumab). Durée de la phase de double aveugle de 52 semaines + 104 semaines d'extension ouverte.	2022
Traitement du Sjögren en association avec le rituximab		
214N220285	Etude de phase II randomisée en double aveugle multicentrique évaluant la tolérance et l'efficacité du bélimumab SC à la dose de 200 mg/semaine associé au rituximab (2 perfusions administrées à 8 et 10 semaines après l'instauration du bélimumab) chez les patients ayant un syndrome de Sjögren en plus du traitement standard. Durée de la phase de double aveugle de 52 semaines + 104 semaines d'extension ouverte.	2022

▸ Etudes en cours ou registres existants

Étude SABLE

- Registre observationnel prospectif randomisé sur cinq ans pour évaluer l'incidence des effets indésirables d'intérêt chez les adultes atteints de lupus érythémateux systémique actif à auto-anticorps, traités avec ou sans BENLYSTA (bélimumab) en plus du traitement standard (n = 3 000 patients).
- Soumission du prochain rapport intermédiaire attendue pour le 28 février 2020.

Étude BASE

- Registre observationnel prospectif randomisé sur 52 semaines pour évaluer l'incidence des effets indésirables d'intérêt chez les adultes atteints de lupus érythémateux systémique actif à auto-anticorps, traités avec ou sans BENLYSTA (bélimumab) en plus du traitement standard (n = 4 000 patients).
- Premiers résultats attendus l'année prochaine.

Registre européen de grossesse

- Registre observationnel prospectif : suivi de la femme enceinte ayant été exposée au BENLYSTA (bélimumab) et du fœtus puis de l'enfant après la naissance jusqu'à son premier anniversaire.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

La prise en charge des patients atteints de lupus nécessite l'intervention d'une équipe pluridisciplinaire.

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. Les traitements pharmacologiques doivent s'accompagner par une prise en charge globale avec la mise en place d'une éducation thérapeutique.

Comme chez l'adulte, le traitement standard du LS pédiatrique repose en premier lieu sur les antipaludéens de synthèse, la corticothérapie à faible dose (traitement d'entretien), les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)³. Les spécialités PLAQUENIL (hydroxychloroquine), comprimé, et NIVAQUINE (chloroquine), comprimé, sont indiquées chez l'enfant à partir de 6 ans. La spécialité NIVAQUINE (chloroquine), sirop, n'a pas d'AMM chez les patients atteints de lupus systémique. Une surveillance ophtalmologique est indiquée lors de la mise sous traitement par antipaludéen de synthèse.

Le traitement par corticoïdes chez l'enfant comporte une phase d'attaque à forte dose de 1 à 2 mg/kg (soit environ 60 mg/j chez l'adolescent), suivi d'un traitement d'entretien à une dose la plus faible possible (environ 0,3-0,5 mg/kg chez l'enfant, soit 10 mg/j chez l'adolescent) en privilégiant la corticothérapie alternée 1 jour sur deux⁴, compte tenu de leurs effets secondaires particuliers chez l'enfant, notamment les troubles de la croissance.

Dans des formes plus sévères ou plus actives de la maladie, mal contrôlées par les antipaludéens de synthèse et les corticoïdes à faible dose (traitement d'entretien), ou dans les formes nécessitant l'administration prolongée de corticoïdes, on aura recours aux immunosuppresseurs ayant l'AMM ou une RTU (azathioprine, cyclophosphamide, thalidomide) et ceux utilisés hors AMM (mycophénolate mofétil, tacrolimus, méthotrexate et le rituximab (dernier recours)). Leurs indications chez l'enfant sont les mêmes que chez l'adulte avec toutefois certaines particularités pédiatriques concernant l'AMM, les effets indésirables et les doses. Le choix du traitement est fonction du type d'atteinte et de sa sévérité.

Le bélimumab était jusqu'à présent disponible uniquement chez l'adulte. Selon le Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) relatif au lupus systémique actualisé en 2020¹, il est utilisé en troisième intention dans la prise en charge du lupus systémique actif avec atteintes cutanées et/ou ostéoarticulaires.

La Commission a considéré dans son dernier avis de 2014 relatif aux présentations en perfusion IV qu'il s'agissait d'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 spécifiques » et qu'en l'absence d'études dans les atteintes rénales et neurologiques sévères, il n'était pas recommandé de le prescrire dans ces formes de lupus.

Place de BENLYSTA (bélimumab) dans la stratégie thérapeutique :

Dans le traitement du lupus systémique de l'enfant, BENLYSTA 120 mg et 400 mg (bélimumab) en association au traitement standard, doit être réservé aux enfants à partir de 5 ans ayant un 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) après échec ou intolérance d'un traitement bien suivi par antipaludéens de synthèse, AINS, corticoïdes et éventuellement immunosuppresseurs en fonction des atteintes spécifiques. La Commission rappelle que le traitement par BENLYSTA (bélimumab) doit être instauré et surveillé par un médecin expérimenté dans le diagnostic et le traitement du lupus systémique.

Compte tenu du risque de réactions d'hypersensibilité et des réactions liées à la perfusion, sévères ou mettant en jeu le pronostic vital, BENLYSTA (bélimumab) doit être administré par un professionnel de santé qualifié et formé à l'administration d'un traitement par perfusion dans un environnement disposant des moyens nécessaires pour prendre en charge immédiatement ce type de réactions. Les patients doivent rester sous surveillance médicale pendant une période prolongée (plusieurs heures), après les 2 premières perfusions au minimum compte tenu de la possibilité d'une réaction retardée.

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 ovarienne (9 femmes pour 1 homme), polymorphe, évoluant par poussée de sévérité variable et pouvant mettre en jeu le pronostic vital.

► Les spécialités BENLYSTA (bélimumab) 120 mg et 400 mg sont des traitements à visée symptomatique.

► **Compte tenu des données :**

- **suggérant un profil pharmacocinétique chez l'enfant similaire à celui de l'adulte mais sans démonstration robuste d'une supériorité en termes d'efficacité par rapport au placebo,**
- **de données de tolérance limitées et des incertitudes sur la tolérance à long terme, le rapport efficacité/effets indésirables de BENLYSTA (bélimumab), en association au traitement habituel, est modeste chez les enfants âgés de 5 ans et plus.**

► Dans le traitement du lupus systémique de l'enfant, BENLYSTA 120 mg et 400 mg (bélimumab) en association au traitement standard, doit être réservé aux enfants à partir de 5 ans ayant un 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) après échec ou intolérance d'un traitement bien suivi par antipaludéens de synthèse, AINS, corticoïdes et éventuellement immunosuppresseurs en fonction des atteintes spécifiques.

► Il n'existe pas d'alternative thérapeutique à ce stade de la maladie.

Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie,
- de sa faible prévalence (maladie très rare chez l'enfant),
- du besoin médical non couvert en cas d'échec des traitements standards,
- de l'absence d'impact démontré sur la qualité de vie et sur l'organisation des soins (hospitalisation),
- de la réponse partielle apportée au besoin médical identifié au regard des données de pharmacocinétiques,

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

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par BENLYSTA (bélimumab) est modéré dans l'extension d'indication « BENLYSTA (bélimumab), en association au traitement habituel, est indiqué chez les patients âgés de 5 ans et plus 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 ».

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans la nouvelle indication et à la posologie de l'AMM.

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- **des données d'efficacité limitées chez l'enfant reposant essentiellement sur des données de pharmacocinétique sans démonstration robuste de l'efficacité de BENLYSTA (bélimumab) versus placebo ;**

- de l'absence de données chez les patients ayant des atteintes rénales sévères, alors que celles-ci constituent un facteur pronostique important dans l'évolution du LS juvénile, et chez ceux ayant des atteintes neurologiques sévères ;
- de l'absence de données robustes sur la qualité de vie ;
- du profil de tolérance à court terme (recul de 1 an) globalement similaire à celui de l'adulte mais avec des inquiétudes sur la tolérance à long terme chez l'enfant en raison des risques importants identifiés tels que des réactions systémiques d'hypersensibilité à l'injection pouvant se manifester de façon retardée et des risques importants potentiels tels que des infections graves (notamment la leucoencéphalopathie multifocale progressive), des pathologies malignes et des troubles psychiatriques (dépression et comportements suicidaires) ;

la Commission considère que les spécialités BENLYSTA 120 mg et 400 mg (bélimumab), poudre pour solution à diluer pour perfusion, n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie de prise en charge des enfants âgés de 5 ans et plus 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, en association au traitement habituel.

010.3 Population cible

La population cible de BENLYSTA (bélimumab) dans l'extension d'indication à l'enfant est définie par la population des enfants âgés de 5 ans et plus ayant un lupus systémique actif avec présence d'auto-anticorps et activité de la maladie élevée malgré un traitement standard, en association au traitement habituel.

Le LS juvénile est une maladie rare, défini par un diagnostic posé avant l'âge de 16 ans.

Une étude épidémiologique française basée sur les données de l'Assurance Maladie (SNIIRAM et PMSI) a estimé l'incidence et la prévalence du lupus systémique (LS) en France. L'incidence du LS est estimée entre 3 et 4 pour 100 000 patients par an¹⁷. Au 1^{er} janvier 2020, la France recense 10 284 873 enfants âgés de 5 à 17 ans¹⁸. Par extrapolation, l'incidence annuelle du LS juvénile en France est comprise entre 309 et 411 enfants.

La prescription de BENLYSTA (bélimumab) concerne les patients ayant un lupus systémique actif avec activité élevée de la maladie et sans atteinte rénale ou neurologique sévère. Aucune donnée épidémiologique ne permet d'estimer cette population.

La population cible de BENLYSTA 120 et 400 mg (bélimumab) chez l'enfant à partir de 5 ans devrait donc être inférieure à 300-400 patients par an.

¹⁷ Arnaud L et al. Prevalence and incidence of systemic lupus erythematosus in France: a 2010 nation-wide population-based study. *Autoimmun Rev.* 2014 Nov;13(11):1082–9.

¹⁸ Bilan démographique. Population totale par sexe et âge au 1er janvier 2020, France métropolitaine. INSEE. <https://www.insee.fr/fr/statistiques/1892088?sommaire=1912926> [Consulté le 04/06/2020].

011 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

La Commission recommande la mise à disposition d'une forme adaptée à l'usage pédiatrique, en particulier une forme sous-cutanée comme chez l'adulte.

► Demandes de données

Compte tenu des données limitées en termes de tolérance (93 enfants, recul de 1 an), des incertitudes sur la tolérance à long terme, en particulier concernant le risque important potentiel d'infections graves, la Commission souhaite être destinataire des résultats de l'extension à long terme de l'étude PLUTO, et des résultats issus du questionnaire de suivi ciblé concernant les infections chez les enfants âgés de 5 à 11 ans celui-ci devant être mis en place à la demande de l'EMA. La Commission jugera l'opportunité de réévaluer ce médicament.

012 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

Calendrier d'évaluation	Date d'examen : 3 juin 2020 Date d'adoption : 10 juin 2020
Parties prenantes / expertise externe	Non
Présentations concernées	<u>BENLYSTA 120 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion</u> 1 flacon en verre (CIP : 34009 580 875 8 5) <u>BENLYSTA 400 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion</u> 1 flacon en verre (CIP : 34009 580 876 4 6)
Demandeur	GLAXOSMITHKLINE
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 13/07/2011 Extension d'indication pédiatrique : 21/10/2019 Engagements dans le cadre de l'AMM : <ul style="list-style-type: none">- Le plan de gestion des risques (PGR) européen (« European Union Risk Management Plan for Belimumab » 2018N386571_29) prévoit de poursuivre le suivi et l'évaluation de tous les risques identifiés importants et potentiels, à travers le plan de pharmacovigilance et les activités de minimisation des risques.- Mise en place d'un questionnaire de suivi ciblé concernant les infections chez les 5 à 11 ans.- Évaluation de la faisabilité d'une étude post-autorisation de tolérance (PASS, post-authorization safety study) à l'aide des registres existants pour mieux caractériser la tolérance de BENLYSTA (bélimumab) chez les enfants atteints de lupus systémique, plus particulièrement en cas de survenue d'infections.
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament réservé à l'usage hospitalier. Prescription réservée aux spécialistes et services en médecine interne, rhumatologie, néphrologie, dermatologie ou pédiatrie.
Code ATC	L Antinéoplasiques et immunomodulateurs L04 Immunosuppresseurs L04A Immunosuppresseurs L04AA Immunosuppresseurs sélectifs L04AA26 Bélimumab

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: 630-640.

²¹ Petri M, Buyon J and Kim M. Classification and definition of major flares in SLE clinical trials. *Lupus* 1999 ;8 : 685-691.

ANNEXE 2 : Critères de classification de l'American College of Rheumatology pour le lupus systémique

Selon les recommandations de l'ACR (1999), un lupus systémique (LS) 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.

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.
Sérite	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 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, 2005²²).

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, 2009²³).

²² Griffiths B et al. Assessment of patients with systemic lupus erythematosus and the use of lupus disease activity indices. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. Vol. 19, No. 5, pp. 685–708, 2005.

²³ Furie RA et al, Novel evidence-based systemic lupus erythematosus responder index. *ARTHRISIS Rhem* 2009;61:1143-51.