

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

anifrolumab

SAPHNELO 300 mg,

solution à diluer pour perfusion

Première évaluation

Adopté par la Commission de la transparence le 7 décembre 2022

→ Lupus érythémateux systémique

→ Secteur : Hôpital

L'essentiel

Avis favorable au remboursement en addition au traitement standard, chez les adultes atteints d'un lupus érythémateux systémique (LES) modéré à sévère, actif avec présence d'autoanticorps malgré un traitement standard à **l'exclusion de la néphrite lupique active sévère et du lupus actif sévère du système nerveux central.**

Avis défavorable au remboursement dans les formes spécifiques de néphrite lupique active sévère et de lupus actif sévère du système nerveux central.

Quel progrès ?

Un progrès thérapeutique chez les patients inéligibles au belimumab (formes modérées du LES, contre-indication au belimumab) ou en cas d'échec du belimumab, et ayant une atteinte cutanée.

Pas de progrès dans la prise en charge chez les patients éligibles au belimumab ou sans atteinte cutanée.

Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

Les traitements disponibles ne permettent pas d'envisager la guérison des patients mais ont pour objectif de préserver la qualité de vie des patients, leurs 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.

Si l'évolution du LES s'est considérablement améliorée grâce au traitement précoce, la maladie peut rester très sévère, et éventuellement menacer le pronostic vital, le plus souvent en raison de l'atteinte rénale ou cardiaque. Par ailleurs, en raison de sa nature systémique et des atteintes

rhumatismale et cutanées fréquentes, le LES est responsable d'une altération de la qualité de vie des patients dans ses différentes dimensions.

Le traitement de fond de première intention repose sur les antipaludéens de synthèse (hydroxychloroquine ou chloroquine) pouvant être associés aux corticoïdes à faibles doses. Des agents immunosuppresseurs ou immunomodulateurs [notamment le thalidomide (RTU) et le méthotrexate (hors AMM)] sont utilisés dans des formes plus sévères ou plus actives de la maladie, mal contrôlées par les antipaludéens de synthèse et les corticoïdes à faibles doses, ou dans des formes nécessitant l'administration prolongée de corticoïdes. Le choix du traitement est fonction du type d'atteinte et de sa sévérité.

Un traitement par belimumab I.V. est préconisé pour les formes actives du lupus systémique, chez l'adulte, avec présence d'auto-anticorps et activité de la maladie élevée (définie par exemple par la présence d'anticorps anti-ADN natif et un complément bas). Il doit être utilisé en association au traitement standard, après échec ou intolérance d'un traitement bien suivi par antipaludéens de synthèse, AINS, corticoïdes et/ou immunosuppresseurs en fonction des atteintes spécifiques. En l'absence de données dans les atteintes rénales et neurologiques sévères, il n'est pas recommandé de prescrire le belimumab dans ces formes de lupus.

D'autres médicaments sont utilisés hors AMM dans les formes réfractaires tels que le rituximab, le tacrolimus systémique, la ciclosporine, la dapsonne, les rétinoïdes, le thalidomide ou le lénalidomide.

Place de SAPHNELO (anifrolumab) dans la stratégie thérapeutique :

Compte tenu :

- d'une efficacité modeste versus placebo, démontrée :
 - sur des critères composites (réponse SRI-4 dans l'étude de phase IIb MUSE, non confirmée dans l'étude de phase III TULIP-1, et réponse BICLA dans l'étude de phase III TULIP-2), en addition au traitement standard, chez les adultes atteints d'un lupus érythémateux systémique (LES) modéré à sévère, actif avec présence d'autoanticorps malgré un traitement standard, sans néphrite lupique active sévère et sans lupus actif sévère du système nerveux central,
 - et sur la réduction durable des corticoïdes,
- d'une efficacité démontrée plus spécifiquement sur la sévérité de l'atteinte cutanée, mais pas sur l'atteinte articulaire, atteintes prépondérantes chez les patients inclus dans les études,
- de l'absence de démonstration d'un effet sur la fréquence des poussées, la fatigue et la qualité de vie,
- d'une tolérance à court terme marquée principalement par un risque infectieux (infections des voies aériennes supérieures, zona), des réactions au site d'injection et des réactions liées à la perfusion en début de traitement,

SAPHNELO (anifrolumab) est un traitement de 2^e ligne, en addition au traitement standard (antipaludéens de synthèse, corticoïdes, et en cas d'échec, immunosuppresseurs/immunomodulateurs dont le thalidomide, le lénalidomide et le méthotrexate), chez les adultes atteints d'un LES modéré à sévère, actif avec présence d'autoanticorps malgré un traitement standard bien conduit. Dans les formes cutanées en échec du traitement standard, SAPHNELO (anifrolumab) représente une alternative à privilégier par rapport au thalidomide et au lénalidomide qui sont moins bien tolérés.

On ne dispose pas de données permettant de situer la place de SAPHNELO (anifrolumab) dans la stratégie thérapeutique par rapport à BENLYSTA (belimumab), toutefois, selon avis d'expert, SAPHNELO (anifrolumab), pourrait également avoir un intérêt en 3^e ligne de traitement après échec du belimumab (BENLYSTA).

SAPHNELO (anifrolumab) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique chez les patients ayant une néphrite lupique active sévère ou un lupus actif sévère du système nerveux central malgré le traitement standard en l'absence de données chez ces patients.


Motif de l'examen	Inscription
Indication(s) concernée(s)	<p>– Indication de l'AMM :</p> <p>« SAPHNELO est indiqué en traitement additionnel chez les patients adultes atteints d'un Lupus Erythémateux Systémique (LES) modéré à sévère, actif avec présence d'autoanticorps malgré un traitement standard. »</p> <p>– Périmètre de l'indication concerné par la demande¹ :</p> <p>La présente demande d'inscription est restreinte par rapport à l'AMM : « traitement additionnel chez les patients adultes atteints d'un Lupus Erythémateux Systémique (LES) modéré à sévère, actif avec présence d'autoanticorps malgré un traitement standard chez les patients ne présentant pas de néphrite lupique active sévère ou de lupus actif sévère du système nerveux central ».</p>
SMR	<p>En addition au traitement standard, chez les adultes atteints de LES modéré à sévère actif avec présence d'autoanticorps malgré un traitement standard, sans néphrite lupique et sans lupus actif sévère du système nerveux central :</p> <ul style="list-style-type: none"> – IMPORTANT dans les formes cutanées du LES, – MODERE dans les formes non cutanées du LES. <p>INSUFFISANT en cas de néphrite lupique active sévère ou de lupus actif sévère du système nerveux central pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale au regard des alternatives disponibles.</p>
ASMR	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> – d'une efficacité modeste versus placebo, démontrée : <ul style="list-style-type: none"> • sur des critères composites (réponse SRI-4 dans l'étude de phase IIb MUSE, non confirmée dans l'étude de phase III TULIP-1, et réponse BICLA dans l'étude de phase III TULIP-2), en addition au traitement standard, chez les adultes atteints d'un lupus érythémateux systémique (LES) modéré à sévère, actif avec présence d'autoanticorps malgré un traitement standard, sans néphrite lupique active sévère et sans lupus actif sévère du système nerveux central, • et sur la réduction durable des corticoïdes chez les patients recevant ≥ 10 mg/jour de prednisone ou équivalent à l'inclusion, – d'une efficacité démontrée versus placebo plus spécifiquement sur la sévérité de l'atteinte cutanée (atteinte prépondérante chez les patients inclus dans les études), – d'une tolérance acceptable à court terme marquée principalement par un risque infectieux (infections des voies aériennes supérieures, bronchite et zona), des réactions au site d'injection et des réactions liées à la perfusion en début de traitement, <p>Mais :</p> <ul style="list-style-type: none"> – de l'absence de démonstration d'un effet sur l'atteinte articulaire qui était également une atteinte prépondérante chez les patients inclus dans les études, – l'absence de démonstration d'un effet sur la fréquence des poussées, la fatigue et la qualité de vie, qui sont des critères pertinents dans le LES, – de l'absence de données robustes versus belimumab (BENLYSTA),

¹ Bien que le laboratoire ne sollicite le remboursement que dans un périmètre restreint de l'AMM, la commission rend un avis dans l'entièreté de l'AMM

	<ul style="list-style-type: none"> – de l'absence de données de tolérance à long terme permettant d'évaluer le risque d'infections graves et le risque cancéreux, <p>SAPHNELO 300 mg (anifrolumab), solution à diluer pour perfusion, en addition au traitement standard, chez les adultes atteints de LES modéré à sévère actif avec présence d'autoanticorps malgré un traitement standard, sans néphrite lupique et sans lupus actif sévère du système nerveux central :</p> <ul style="list-style-type: none"> – apporte une amélioration du service médicale rendu mineure (ASMR IV) dans la stratégie thérapeutique dans les formes cutanées chez les patients inéligibles au belimumab ou en cas d'échec du belimumab ; – n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique chez les patients éligibles au belimumab ou sans atteinte cutanée.
ISP	Non
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>SAPHNELO (anifrolumab) est un traitement de 2^e ligne, en addition au traitement standard (antipaludéens de synthèse, corticoïdes, et en cas d'échec, immunosuppresseurs/immunomodulateurs dont le thalidomide, le lénalidomide et le méthotrexate), chez les adultes atteints d'un LES modéré à sévère, actif avec présence d'autoanticorps malgré un traitement standard bien conduit. Dans les formes cutanées en échec du traitement standard, SAPHNELO (anifrolumab) représente une alternative à privilégier par rapport au thalidomide et au lénalidomide qui sont moins bien tolérés.</p> <p>On ne dispose pas de données permettant de situer la place de SAPHNELO (anifrolumab) dans la stratégie thérapeutique par rapport à BENLYSTA (belimumab), toutefois, selon avis d'expert, SAPHNELO (anifrolumab) pourrait également avoir un intérêt en 3^e ligne de traitement après échec du belimumab (BENLYSTA).</p> <p>SAPHNELO (anifrolumab) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique chez les patients ayant une néphrite lupique active sévère ou un lupus actif sévère du système nerveux central malgré le traitement standard en l'absence de données chez ces patients.</p>
Population cible	Au maximum entre 7 367 et 8 037 patients (75 % à 80 % avec atteinte cutanée).

Sommaire

1. Contexte	7
2. Indications	8
3. Posologie	8
4. Besoin médical	9
5. Comparateurs cliniquement pertinents	11
5.1 Médicaments	11
5.2 Comparateurs non médicamenteux	12
6. Informations sur l'indication évaluée au niveau international	13
7. Analyse des données disponibles	13
7.1 Efficacité	15
7.2 Qualité de vie	33
7.3 Comparaison indirecte : méta-analyse en réseau	33
7.4 Tolérance	34
7.5 Données d'utilisation	39
7.6 Résumé & discussion	41
7.7 Programme d'études	45
8. Place dans la stratégie thérapeutique	46
9. Conclusions de la Commission	47
9.1 Service Médical Rendu	47
9.2 Amélioration du Service Médical Rendu	48
9.3 Population cible	49
10. Autres Recommandations de la Commission	50
11. Informations administratives et réglementaires	50
12. Annexes	51
12.1 ANNEXE 1 : Critères de classification du lupus érythémateux systémique proposés par l'« <i>American College of Rheumatology</i> » (ACR) en 1982 et mis à jour en 1997	51
12.2 ANNEXE 2 : BILAG-2004 (« <i>British Isles Lupus Assessment Group-2004</i> »)	51
12.3 ANNEXE 3 : SLEDAI-2K (« <i>Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000</i> »)	52

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 
Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle
Haute Autorité de santé – Service communication et information
5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00
© Haute Autorité de santé – Décembre 2022

1. Contexte

SAPHNELO 300 mg (anifrolumab), solution à diluer pour perfusion a obtenu une AMM le 14 février 2022 dans l'indication : « **SAPHNELO est indiqué en traitement additionnel chez les patients adultes atteints d'un Lupus Erythémateux Systémique (LES) modéré à sévère, actif avec présence d'autoanticorps malgré un traitement standard.** »

En l'absence de données cliniques portant sur les atteintes rénales et neurologiques du lupus érythémateux systémique, le laboratoire sollicite l'inscription de SAPHNELO (anifrolumab) sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans un périmètre restreint par rapport à l'AMM : « en traitement additionnel chez les patients adultes atteints d'un Lupus Erythémateux Systémique modéré à sévère, actif avec présence d'autoanticorps malgré un traitement standard **et ne présentant pas de néphrite lupique active sévère ou de lupus actif sévère du système nerveux central** ».

Néanmoins, conformément aux dispositions réglementaires applicables, la commission doit évaluer chacune des indications de l'AMM ou l'extension d'indication dans l'entièreté du périmètre de l'AMM. Par conséquent, le présent avis porte sur les indications suivantes :

- traitement additionnel chez les patients adultes atteints d'un LES modéré à sévère, actif avec présence d'autoanticorps malgré un traitement standard et non associée à une néphrite lupique active sévère ou un lupus actif sévère du système nerveux central.
- traitement additionnel chez les patients adultes atteints d'un LES modéré à sévère, actif avec présence d'autoanticorps malgré un traitement standard et associée à une néphrite lupique active sévère ou un lupus actif sévère du système nerveux central.

SAPHNELO (anifrolumab) a été mis à disposition dans le cadre d'ATU nominatives du 28 juin 2021 au 3 septembre 2021 et d'une ATU de cohorte dans une indication restreinte par rapport à celle de la présente demande depuis le 28 juin 2021 : « Anifrolumab est indiqué en traitement de fond additionnel chez les patients adultes atteints d'un LES insuffisamment contrôlé (ou intolérant) malgré un traitement optimal avec les biothérapies actuellement disponibles. »

L'anifrolumab est un anticorps monoclonal humain de type immunoglobuline G1 kappa qui se lie à la sous-unité 1 du récepteur de l'interféron de type I (IFNAR1) avec une spécificité et une affinité élevées. En bloquant la signalisation de l'IFN de type I, l'anifrolumab inhibe l'expression génique de l'IFN en réponse à cette signalisation, ainsi que les processus inflammatoires et immunologiques en aval. L'inhibition de l'IFN de type I bloque la différenciation des plasmocytes et normalise les sous-ensembles de lymphocytes T périphériques, restaurant l'équilibre entre l'immunité adaptative et innée qui n'est plus régulé dans le LES.

Ce mécanisme d'action est différent de celui de l'anticorps spécifique de la protéine BLyS, le belimumab (BENLYSTA) qui, en bloquant la liaison de la protéine soluble BLyS à ses récepteurs sur les lymphocytes B, inhibe leur survie et leur différenciation. BENLYSTA (belimumab), en association au traitement habituel, a une AMM 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.

L'indication de SAPHNELO (anifrolumab) est plus large que celle de BENLYSTA (belimumab) qui est limitée aux formes de LES dont l'activité est élevée (définie par exemple par la présence d'anticorps anti-ADN natif et un complément bas).

2. Indications

« SAPHNELO est indiqué en traitement additionnel chez les patients adultes atteints d'un Lupus Erythémateux Systémique (LES) modéré à sévère, actif avec présence d'autoanticorps malgré un traitement standard. »

3. Posologie

« Le traitement doit être initié et supervisé par un médecin expérimenté dans le traitement du LES.

Posologie

La dose recommandée est de 300 mg, administrée par perfusion intraveineuse d'une durée de 30 minutes, toutes les 4 semaines.

Chez les patients ayant des antécédents de réactions liées à la perfusion, une prémédication (par exemple, un antihistaminique) peut être administrée avant la perfusion d'anifrolumab (voir rubrique 4.4 du RCP).

Oubli de dose

Si une perfusion n'a pas été réalisée au moment où elle était programmée, le traitement doit être administré dès que possible. Les doses doivent être espacées de 14 jours au minimum.

Populations particulières

Patients âgés (≥ 65 ans)

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire. Il existe des informations limitées chez les patients âgés ≥ 65 ans (n = 20) ; aucune donnée n'est disponible chez les patients à partir de 75 ans (voir rubrique 5.2 du RCP).

Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire. Il n'existe aucune expérience chez des patients présentant une insuffisance rénale sévère ou terminale (voir rubrique 5.2 du RCP).

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire (voir rubrique 5.2 du RCP).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de SAPHNELO chez les enfants et les adolescents (âgés de moins de 18 ans) n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Administration par voie intraveineuse (IV).

SAPHNELO ne doit pas être administré en injection intraveineuse rapide ou bolus.

Après dilution dans une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %), SAPHNELO est administré en perfusion pendant 30 minutes à l'aide d'une ligne de perfusion intraveineuse contenant un filtre 0,2 ou 0,22 micron en ligne stérile à faible fixation protéinique.

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

Une fois la perfusion terminée, le dispositif de perfusion doit être rincé avec 25 ml de solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) pour injection afin de s'assurer que toute la solution pour perfusion a été administrée.

Ne pas administrer simultanément avec d'autres médicaments dans la même ligne de perfusion.

Pour les instructions concernant la dilution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6 du RCP. »

4. Besoin médical²

Selon le Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) concernant le lupus érythémateux systémique mis à jour en 2020, le lupus systémique (LS), ou lupus érythémateux systémique (LES), est défini comme une maladie systémique protéiforme et spontanément grave caractérisée par la production d'anticorps antinucléaires dirigés en particulier contre l'ADN natif. Le LES est parfois associé au syndrome des anticorps antiphospholipides (SAPL) défini par l'association de thromboses et/ou d'événements obstétricaux et d'anticorps antiphospholipides (aPL).

Certains de ces auto-anticorps seraient capables d'interagir avec les constituants tissulaires et provoqueraient in fine une atteinte viscérale : par exemple, certains anticorps anti-ADN double brin interagissent avec des constituants de la membrane basale glomérulaire et se déposent dans le rein.

Le LES est une maladie chronique, évoluant par poussées successives qui induisent une atteinte progressive des organes. Le LES peut toucher tous les tissus (atteintes cutanées, articulaires et viscérales) et organes (dont les reins, le système nerveux et le système cardio-vasculaire).

La maladie débute par une phase pré-clinique caractérisée par l'apparition d'anticorps communs aux autres maladies auto-immunes systémiques suivie d'une phase auto-immune avec des manifestations cliniques plus spécifiques de la maladie. Les atteintes précoces sont en général directement dues à la maladie, tandis que les atteintes plus tardives, par exemple les infections, l'athérosclérose et les cancers, peuvent être à la fois liées aux complications liées de la maladie et aux traitements immunosuppresseurs.

La mortalité des patients ayant un LES est supérieure à celle de la population générale. Le rapport entre le nombre de décès observés et le nombre de décès attendus est de 2,4, estimé à partir d'une cohorte internationale de 9 457 patients et d'un suivi d'environ 70 000 années-patient³.

La prévalence du LS était estimée en 2010 à 47 cas/100 000 habitants par an en France avec un pic de prévalence entre 30 et 39 ans. Il touche le plus souvent des jeunes femmes (9 cas sur 10). Il existe d'importantes disparités régionales et notamment une sur-prévalence du LES aux Antilles (enquête nationale à partir des données du SNIRAM et du PMSI).

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

Le LES a des atteintes physiques aux conséquences psychologiques et sociales et qui impactent profondément l'estime de soi des patients atteints⁴.

2 Haute Autorité de Santé. Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) - Lupus Systémique. Janvier 2017 (mise à jour Février 2020). Accessible à l'adresse : https://www.has-sante.fr/jcms/c_2751893/fr/pnds-lupus-systemique. Consulté le 19 août 2021.

3 Bernatsky S, Boivin JF, Joseph L et al. Mortality in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2006;54:2550-7.

4 Sutanto B, Singh-Grewal D, McNeil HP, O'Neill S, Craig JC, Jones J, Tong A. Experiences and perspectives of adults living with systemic lupus erythematosus: thematic synthesis of qualitative studies. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013 Nov;65:1752-65.

Si l'évolution du LES s'est considérablement améliorée grâce au traitement précoce, la maladie peut rester très sévère, et éventuellement menacer le pronostic vital, le plus souvent en raison de l'atteinte rénale ou cardiaque.

Le traitement de fond de première intention repose sur les antipaludéens de synthèse (hydroxychloroquine ou chloroquine) et/ou aux corticoïdes à faible dose. Des agents immunosuppresseurs ou immunomodulateurs (notamment le thalidomide (RTU) et le méthotrexate (hors AMM) sont utilisés dans des formes plus sévères ou plus actives de la maladie, mal contrôlées par les antipaludéens de synthèse et les corticoïdes à faibles doses, ou dans des formes nécessitant l'administration prolongée de corticoïdes. Le choix du traitement est fonction du type d'atteinte et de sa sévérité.

Un traitement par belimumab I.V. est préconisé pour les formes actives du lupus systémique, chez l'adulte, avec présence d'auto-anticorps et activité de la maladie élevée (définie par exemple par la présence d'anticorps anti-ADN natif et un complément bas). Il doit être utilisé en association au traitement standard, après échec ou intolérance d'un traitement bien suivi par antipaludéens de synthèse, AINS, corticoïdes et/ou immunosuppresseurs en fonction des atteintes spécifiques. En l'absence de données dans les atteintes rénales et neurologiques sévères, il n'est pas recommandé de prescrire le belimumab dans ces formes de lupus.

D'autres médicaments sont utilisés hors AMM dans les formes réfractaires tels que le rituximab, tacrolimus systémique, la ciclosporine, la dapsone, les rétinoïdes, le thalidomide ou le lénalidomide.

En cas de réponse insuffisante des traitements standards dans les formes actives modérées à sévères du LES de l'adulte, en présence d'auto-anticorps, le besoin médical est actuellement couvert par le belimumab (BENLYSTA) dont l'utilisation est limitée aux sévères. Compte tenu de l'efficacité modeste du belimumab, et de son AMM qui limite son utilisation aux formes sévères, il peut être considéré que le besoin est partiellement couvert. Par conséquent, il persiste un besoin à disposer de médicaments efficaces et bien tolérés dans l'indication de l'anifrolumab.

5. Comparateurs cliniquement pertinents

L'identification des CCP a été faite dans le champ de l'AMM et non dans le périmètre sollicité au remboursement. Les CCP de SAPHNELO 300 mg (anifrolumab), solution à diluer pour perfusion sont les médicaments ou toute autre thérapeutique utilisés en traitement additionnel chez les patients adultes atteints d'un Lupus Erythémateux Systémique (LES) modéré à sévère, actif avec présence d'autoanticorps malgré un traitement standard.

5.1 Médicaments

NOM (DCI) Laboratoire	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge
BENLYSTA (belimumab) GlaxoSmithKline	BENLYSTA, en association au traitement habituel, est indiqué chez les patients adultes atteints de lupus systémique (LS) actif avec présence d'auto-anticorps et activité de la maladie élevée (définie par exemple par la présence d'anticorps anti-ADN natif et un complément bas) malgré un traitement standard	29/02/2012 (inscription de la forme IV)	Important	Compte tenu d'une efficacité modeste, de l'absence de données dans les formes sévères d'atteinte rénale et neurologique et des incertitudes sur la tolérance à long terme, l'amélioration du service médical rendu par BENLYSTA, en association au traitement habituel, est mineure (ASMR IV) dans la prise en charge des patients adultes atteints de lupus systémique actif avec présence d'auto-anticorps et activité de la maladie élevée malgré un traitement par anti-malariques de synthèse, AINS, corticoïdes et/ou immunosuppresseurs en fonction des atteintes spécifiques.	Oui
		25/06/2014 (réévaluation SMR et ASMR de la forme IV)	Important	Compte tenu d'une efficacité modeste, de l'absence de données dans les formes sévères d'atteinte rénale et neurologique et des incertitudes sur la tolérance à long terme, l'amélioration du service médical rendu de BENLYSTA, en association au traitement habituel reste mineure (ASMR IV) dans la prise en charge des patients adultes atteints de lupus systémique actif avec présence d'auto-anticorps et activité de la maladie élevée malgré un traitement par anti-malariques de synthèse, AINS, corticoïdes et éventuellement immunosuppresseurs en fonction des atteintes viscérales spécifiques.	

	04/04/2018 (inscription de la forme sous-cutanée)	Important	BENLYSTA 200 mg, solution injectable en stylo prérempli est un complément de gamme qui n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à BENLYSTA 120 mg et 400 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion.
BENLYSTA est indiqué en association avec des immunosuppresseurs pour le traitement des patients adultes atteints de glomérulonéphrite lupique active	15/12/2021 (extension d'indication, voie IV et SC)	Modéré en association au traitement standard comprenant une corticothérapie et un immunosuppresseur, pour le traitement des adultes atteints de glomérulonéphrites lupiques actives de classe histologique III ou IV associées ou non à une classe V. Insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans les glomérulonéphrites lupiques de classe V pure, faute de données robustes.	ASMR IV en association au traitement standard comprenant un corticoïde et un immunosuppresseur, dans la prise en charge des adultes atteints de glomérulonéphrite lupique active de classe histologique III ou IV associées ou non à une classe V.

5.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet.

Conclusion

Dans le périmètre de remboursement retenu par la Commission (excluant les formes de LES avec néphrite lupique active sévère ou lupus actif sévère du système nerveux central) : **BENLYSTA (belimumab) est le seul comparateur cliniquement pertinent de SAPHNELO (anifrolumab) dans l'indication évaluée. Cependant, BENLYSTA (belimumab) ne concerne que les patients ayant une maladie dont l'activité est élevée malgré un traitement standard.**

Dans le périmètre non retenu pour le remboursement : **BENLYSTA (belimumab) est un comparateur cliniquement pertinent uniquement dans la néphrite lupique active sévère malgré un traitement standard.**

6. Informations sur l'indication évaluée au niveau international

→ Prise en charge dans l'union européenne

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :

Pays	PRISE EN CHARGE	
	Oui/Non/En cours	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	Suspendue ⁵	-
Allemagne	En cours	-
Pays-Bas	En cours	-
Belgique	En cours	-
Espagne	En cours	-
Italie	En cours	-

→ AMM aux Etats-Unis

AMM obtenue le 2 août 2021 dans l'indication : « SAPHNELO (anifrolumab) is indicated for the treatment of adult patients with moderate to severe systemic lupus erythematosus (SLE), who are receiving standard therapy.

Restriction d'utilisation

The efficacy of **SAPHNELO has not been evaluated in patients with severe active lupus nephritis or severe active central nervous system lupus**. Use of SAPHNELO is not recommended in these situations. »

7. Analyse des données disponibles

Le dossier de demande d'inscription de SAPHNELO (anifrolumab) en traitement additionnel chez les patients adultes atteints d'un LES modéré à sévère, actif avec présence d'autoanticorps malgré un traitement standard et ne présentant pas de néphrite lupique active sévère ou de lupus actif sévère du système nerveux central, repose sur :

- **deux études de phase III^{6,7,8}**, randomisées, en double aveugle, **versus placebo**, d'une durée de 52 semaines :
 - **l'étude TULIP-1 (D3461C00005)**, l'anifrolumab ayant été étudié aux doses de 150 mg et 300 mg toutes les 4 semaines,

⁵ Dans le cadre de son évaluation, le NICE requiert des données de coût-efficacité d'anifrolumab.

<https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10676> - Consulté le 28 février 2022

⁶ Furie RA, Morand EF, Bruce IN et al. Type I interferon inhibitor anifrolumab in active systemic lupus erythematosus (TULIP-1): a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Rheumatol* 2019;1:e208-19

⁷ Morand EF, Furie R, Tanaka Y et al.; TULIP-2 Trial Investigators. Trial of Anifrolumab in Active Systemic Lupus Erythematosus. *N Engl J Med* 2020;382:211-221.

⁸ Morand EF, Furie RA, Bruce IN et al. Efficacy of anifrolumab across organ domains in patients with moderate-to-severe systemic lupus erythematosus: a posthoc analysis of pooled data from the TULIP-1 and TULIP-2 trials. *Lancet Rheumatol* 2022. Published on line DOI:[https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(21\)00317-9](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(21)00317-9).

- l'étude **TULIP-2 (D3461C00004)**, l'anifrolumab ayant été étudié à la dose de 300 mg toutes les 4 semaines ;
- l'étude **MUSE⁹ de phase IIb versus placebo** d'une durée de 52 semaines (anifrolumab ayant été étudié aux doses de 300 mg et 1000 mg toutes les 4 semaines),
- **une étude d'extension de l'étude MUSE¹⁰** (étude CD-IA-MEDI-546-1145, NCT01753193) de suivi au long cours du traitement, ouverte, chez les patients ayant terminé l'étude MUSE.

La dose validée par l'AMM étant de 300 mg toutes les 4 semaines, seuls les résultats correspondant à cette dose sont détaillés ci-après.

Le laboratoire a également fourni une méta-analyse de comparaison indirecte versus le belimumab chez les patients ayant un LES actif modéré à sévère malgré le traitement standard, ainsi que des données d'utilisation chez les patients ayant reçu l'anifrolumab dans le cadre de l'ATU de cohorte.

Les différents critères de jugement sont résumés dans le Tableau 1. Le critère principal des deux études TULIP-1 et TULIP-2 était respectivement la réponse SRI-4¹¹ à la semaine 52 et la réponse BICLA¹² semaine 52, deux échelles évaluant l'activité de la maladie.

Tableau 1 : Critères de jugement des études MUSE, TULIP-1, TULIP-2

Evaluation	Critère de jugement	Etude MUSE*	Etude TULIP-1	Etude TULIP-2
Activité globale de la maladie	Réponse BICLA semaine 52	Critère secondaire	Critère secondaire	Critère principal
	Réponse BICLA semaine 52 chez les patients à signature génique élevée de l'interféron	Critère exploratoire	Critère exploratoire	Critère secondaire clé**
	Réponse SRI-4 à la semaine 52	Critère secondaire	Critère principal	Critère secondaire
Traitement par corticoïdes	Diminution durable des corticoïdes à la semaine 52	Critère secondaire	Critère secondaire clé**	Critère secondaire clé**
Activité globale de la maladie et traitement corticoïde	Réponse SRI-4 et diminution durable des corticoïdes, semaine 24 Réponse SRI-4 et diminution durable des corticoïdes, semaine 24 chez les patients à signature génique élevée de l'IFN	Critère principal		
Activité cutanée du lupus	Réponse CLAS ¹³ à la semaine 12	Critère secondaire	Critère secondaire clé**	Critère secondaire clé**
Activité articulaire	Amélioration articulaire à la semaine 52	Critère exploratoire	Critère secondaire	Critère secondaire clé*

9 Furie R, Khamashta M, Merrill JT et al.; CD1013 Study Investigators. Anifrolumab, an Anti-Interferon- α Receptor Monoclonal Antibody, in Moderate-to-Severe Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol* 2017;69:376-386.

10 Chatham WW, Furie R, Saxena A et al. Long-Term Safety and Efficacy of Anifrolumab in Adults With Systemic Lupus Erythematosus: Results of a Phase II Open-Label Extension Study. *Arthritis Rheumatol* 2021;73:816-825.

11 **Systemic lupus erythematosus Responder Index (SRI)**

12 **BILAG-based Composite Lupus Assessment (BICLA)**

13 **Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and severity index (CLASI)** : score prenant en compte l'activité de la maladie (sévérité de l'inflammation) et le type de lésions cutanées. Mais ne tient pas compte de la surface atteinte ou le nombre des lésions. L'inflammation est caractérisée par l'érythème, l'hypertrophie, les lésions des membranes muqueuses, la perte récente des cheveux, l'alopecie non cicatricielle. Le score de séquelles prend en compte la dépigmentation, la présence de cicatrice/atrophie/panniculite et la présence de cicatrices du cuir chevelu. Si les patients avaient une dépigmentation depuis plus de 12 mois, le score de dépigmentation était doublé. Ces paramètres ont été évalués dans 13 régions anatomiques différentes le plus souvent concernées par le lupus cutané. La séquelle la plus sévère a été évaluée dans chaque région.

Un score CLASI d'activité de 0 à 9 indique une activité légère, 10-20 activité modérée et 21-70 une activité sévère (score maximum : 70). Ainsi, un score d'activité ≥ 10 témoigne d'une atteinte modérée à sévère et une réduction de 50% du score d'activité atteste d'une amélioration cliniquement pertinente.

Poussées	Taux annualisé des poussées	Critère exploratoire	Critère secondaire clé**	Critère secondaire clé**
-----------------	-----------------------------	----------------------	--------------------------	--------------------------

* : le critère principal était la réponse SRI-4 associée à une diminution durable des corticoïdes à la semaine 24

** : avec protection de l'inflation du risque alpha

Les différences entre les deux critères de jugement principaux (réponses SRI-4 et BICLA) sont présentées dans le Tableau 2.

Tableau 2 : Caractéristiques des critères de jugements principaux utilisés dans les études MUSE (réponse SRI-4), TULIP-1 et TULIP-2 (réponse BICLA)

Réponse BICLA	Réponse SRI-4
Amélioration de tous les systèmes ou organes avec une activité modérée ou sévère (BILAG A et B ¹⁴)	
Absence de nouvelle atteinte d'un système ou organe par rapport à l'état initial (pas de nouvelle atteinte très active (BILAG A) et pas plus de 1 nouvelle atteinte modérée (BILAG B))	
Pas d'aggravation du score SLEDAI-2K ¹⁵	Diminution ≥ 4 du score SLEDAI-2K
Pas d'aggravation du score PGA ¹⁶	
Pas de recours à un autre traitement au-delà des seuils autorisés par le protocole.	
Pas d'arrêt du traitement étudié	

7.1 Efficacité

7.1.1 Etude TULIP-1

Référence	Etude TULIP-1 (D3461C00005) Versus placebo
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT02446912
Objectif principal de l'étude	Chez des patients présentant un lupus érythémateux systémique actif modéré à sévère malgré un traitement standard, démontrer la supériorité d'anifrolumab à la dose de 150 mg ou 300 mg administrée toutes les 4 semaines par rapport au placebo sur l'activité de la maladie à la semaine 52 , mesurée par le pourcentage de patients ayant une réponse évaluée par le SRI-4.
Type de l'étude	Etude de phase III, de supériorité versus placebo, randomisée (1 :1 :1), en double-aveugle, multicentrique. La randomisation était stratifiée selon le score SLEDAI-2K à la visite de pré-sélection (< 10 points vs \geq 10 points), la dose de corticoïdes le jour de la randomisation (< 10 mg/jour vs \geq 10 mg/jour équivalent prednisone) et la signature génique de l'interféron (élevée vs faible).
Date et durée de l'étude	Dates de recrutement : – 1 ^{er} patient inclus : 9 juin 2015, – Dernière visite du dernier patient : 17 juillet 2018.

14 British Isles Lupus Assessment Group-2004 (BILAG-2004) : voir en Annexe 2

15 Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000 (SLEDAI-2K) : voir en Annexe 3

16 Physician Global assessment (PGA) : échelle d'évaluation globale de l'activité du lupus par l'investigateur au moyen d'une échelle visuelle analogique variant de 0 (pas de maladie) à 3 (pire sévérité jamais observée par l'investigateur), évaluation portant sur les 4 semaines précédentes. Un score <1,5 décrit une maladie légère, de 1,5 à 2,4 une maladie modérée et un score \geq 2,5 une maladie sévère.

Référence	Etude TULIP-1 (D3461C00005) Versus placebo
	<p>Date de l'extraction des données pour l'analyse principale :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 23 août 2018 : analyse à 52 semaines, - 4 mars 2019 : suivi après la dernière visite du dernier patient <p>Etude réalisée dans 123 centres dans 18 pays (aucun centre en France)</p>
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Patients âgés de 18 à 70 ans, - Poids \geq 40 kg, - Diagnostic de lupus érythémateux systémique selon les critères de l'American College of Rheumatology (ACR) révisés de 1982, mis à jour en 1997, dont l'ancienneté est d'au moins 24 semaines, - Soit satisfaisant au moins 4 des 11 critères de classification du lupus érythémateux systémique proposés par l'ACR, voir Annexe 1) en 1982, avec au moins l'un des critères suivants à la visite de pré-inclusion : <ul style="list-style-type: none"> • Recherche positive d'anticorps antinucléaires (immunofluorescence) avec un titre \geq 1/80, • Anticorps anti-ADN double brin supérieurs à la normale, • Anticorps anti-Smith supérieurs à la normale. - A la visite de pré-inclusion, confirmation des critères suivants par un comité indépendant d'évaluation de l'activité de la maladie : <ul style="list-style-type: none"> • SLEDAI-2K : un score du SLEDAI-2K \geq 6 et du SLEDAI-2K « clinique » \geq 4. • BILAG-2004 : au moins l'un des critères suivants : <ul style="list-style-type: none"> - une maladie très active (BILAG-2004 de stade A) dans au moins 1 système ou organe, - une maladie modérément active (BILAG-2004 de stade B) dans au moins 2 systèmes ou organes, - Score d'évaluation globale de l'activité du lupus par l'investigateur (score PGA, <i>Physician Global Assessment</i>) d'au moins 1 sur une échelle visuelle analogique variant de 0 (pas de maladie) à 3 (pire sévérité jamais observée par l'investigateur), évaluation portant sur les 4 semaines précédentes. - Recherche d'une tuberculose négative, - Score SLEDAI-2K « clinique » \geq 4 le jour de la randomisation, - Traitement en cours de la maladie à dose stable et répondant à l'une des situations suivantes : <ul style="list-style-type: none"> • Traitement par prednisone uniquement (i.e. patient non traité conjointement par l'un des traitements listés au point c ci-dessous) : dose de prednisone ou équivalent \geq 7,5 mg/jour et \leq 40 mg/jour pendant au moins les 8 semaines précédant la randomisation et à dose stable pendant au moins les 2 semaines précédant la randomisation ; • Traitement par prednisone en association à l'un des traitements listés au point ci-dessous : dose de prednisone ou équivalent \leq 40 mg/jour pendant au moins les 2 semaines précédant la visite de pré-inclusion et à dose stable pendant au moins les 2 semaines précédant la randomisation ;

Référence	Etude TULIP-1 (D3461C00005) Versus placebo
	<ul style="list-style-type: none"> • Traitement par l'un des traitements suivants, pendant au moins les 12 semaines précédant la visite de pré-inclusion et à dose stable pendant au moins les 8 semaines précédant la visite de pré-inclusion et jusqu'à la randomisation : <ul style="list-style-type: none"> - Azathioprine \leq 200 mg/jour, - Chloroquine, hydroxychloroquine, quinacrine, - Mycophénolate mofétil \leq 2 g/jour ou acide mycophénolique \leq 1,44 g/jour, - Méthotrexate (oral, sous-cutané, intramusculaire) \leq 25 mg/semaine, - Mizoribine \leq 150 mg/jour. – Dose stable de corticoïdes pendant les 2 semaines précédant la randomisation.
Principaux critères de non-inclusion	<ul style="list-style-type: none"> – Atteinte neuropsychiatrique du lupus sévère ou instable, – Atteinte rénale du lupus sévère, – Tout traitement biologique pendant l'équivalent de 5 demi-vies avant la visite de pré-inclusion, – Antécédent de traitement par immunothérapie dans les conditions prévues par le protocole, – Traitement régulier par plus de 1 AINS ou par dose variable d'AINS pendant les 2 semaines précédant la randomisation,
Schéma de l'étude	<p>Après une période de pré-inclusion d'au plus 30 jours, les patients étaient randomisés pour être traités par l'un des traitements de l'étude. Les patients étaient revus et traités toutes les 4 semaines jusqu'à la semaine 48 (dernière administration du traitement), puis revus 4, 8 et 12 semaines après la dernière dose.</p> <p>Entre l'inclusion et la semaine 12, les corticoïdes pouvaient être augmentés en cas d'augmentation de l'activité de la maladie puis diminués progressivement.</p> <p>La dose de corticoïdes était obligatoirement diminuée progressivement de la semaine 8 à la semaines 40 chez tous les patients sous corticoïdes oraux \geq10 mg/jour à l'inclusion jusqu'à la dose cible de \leq 7,5 mg/jour.</p> <p>Aucune diminution progressive de corticoïdes oraux n'était autorisée entre les semaines 40 et 52, les critères de jugement étant évalués à la semaine 52.</p>
Traitements étudiés	<p>Les patients ont été randomisés pour recevoir, par perfusion intraveineuse d'une durée de 30 minutes, toutes les 4 semaines l'un des traitements suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Anifrolumab 150 mg – Anifrolumab 300 mg – Placebo <p>Traitement concomitant par corticoïdes :</p> <p>En début de traitement, de la randomisation à la semaine 12, en cas d'augmentation de l'activité de la maladie, la dose de corticoïdes pouvait être augmentée puis diminuée, dans des conditions prévues par le protocole.</p>

Référence	Etude TULIP-1 (D3461C00005) Versus placebo
	<p>Chez les patients dont la dose de prednisone (ou équivalent) était ≥ 10 mg/jour à l'inclusion, il était prévu une diminution obligatoire de la dose à une dose cible de $\leq 7,5$ mg/jour. Cette tentative de réduction de la dose pouvait débuter dès la semaine 8 et pouvait se poursuivre par paliers jusqu'à la semaine 40, sauf en présence de l'un des critères suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Aggravation, par rapport à l'état initial, de l'activité de la maladie évaluée par le score SLEDAI-2K de l'un des systèmes ou organes majeurs (système rénal, système nerveux central, système cardiopulmonaire, vasculature, fièvre, thrombopénie ou anémie hémolytique ou manifestations gastro-intestinales). – Nouvelle atteinte de système ou d'organe selon la définition SLEDAI-2K (baisse du complément et élévation des anti-ADN exclus), – Une atteinte cutanée modérée à sévère définie par un score CLASI ≥ 10, – Atteinte articulaire modérée à sévère définie par la présence d'au moins 8 articulations gonflées et/ou douloureuses. <p>Après la semaine 40, toute diminution de la dose de corticoïdes n'était plus autorisée.</p> <p>De la semaine 8 à la semaine 40, en cas d'augmentation de l'activité de la maladie à la suite d'une diminution de la dose de corticoïde, celle-ci pouvait être ré-augmentée. Les patients nécessitant une augmentation de la dose de corticoïdes supérieure à la dose à l'inclusion pouvaient poursuivre l'étude, mais seraient considérés comme non-répondeurs à l'occasion des évaluations de l'activité de la maladie suivantes.</p> <p>La diminution de la dose de corticoïdes était également encouragée chez les patients traités à l'inclusion par une dose de prednisone ou équivalent ≤ 10 mg/jour.</p>
Critère de jugement principal	<p>Comparaison anifrolumab 300 mg versus placebo, dans la population mITT, en termes de :</p> <p>Pourcentage de patients dans la population totale de l'étude ayant à la semaine 52 une réponse SRI-4 définie par :</p> <ul style="list-style-type: none"> – une diminution du score SLEDAI-2K par rapport à sa valeur initiale ≥ 4 ; – l'absence de nouvelle atteinte d'un système ou organe par rapport à l'état initial (pas de nouvelle atteinte très active (BILAG A) et pas plus de 1 nouvelle atteinte modérée (BILAG B)) ; – l'absence d'aggravation de la maladie selon le jugement de l'investigateur (PGA) (aggravation définie par une augmentation du score de l'échelle visuelle analogique $\geq 0,3$ point [soit 10 % du score total, score total variant de 0 à 3]) ; – pas d'arrêt du traitement de l'étude, ni recours à un autre traitement au-delà des seuils autorisés par le protocole*.
Critères de jugement secondaires*	<p>Critères de jugement avec ajustement du risque alpha :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Réponse SRI-4 à la semaine 52 chez les patients à signature génique élevée de l'interféron ;

Référence	Etude TULIP-1 (D3461C00005) Versus placebo
	<p>2. Chez les patients traités par une dose de prednisone ou équivalent ≥ 10 mg/jour à l'inclusion : pourcentage de patients ayant obtenu une diminution de la dose de corticoïdes et son maintien :</p> <ul style="list-style-type: none"> - dose de prednisone ou équivalent $\leq 7,5$ mg/jour à la semaine 40 ; - maintien de la dose de prednisone $\leq 7,5$ mg/jour de la semaine 40 à la semaine 52 ; - pas d'arrêt du traitement de l'étude, ni recours à un autre traitement au-delà des seuils autorisés par le protocole. <p>3. Chez les patients ayant une atteinte cutanée (score CLASI activité ≥ 10 à l'inclusion), pourcentage de patients ayant présenté une amélioration de l'atteinte cutanée à la semaine 12 :</p> <ul style="list-style-type: none"> - diminution relative du score CLASI activité ≥ 50 % à la semaine 12 par rapport à sa valeur initiale ; - pas d'arrêt du traitement de l'étude, ni recours à des médicaments soumis à restriction au-delà des seuils autorisés par le protocole : <p>4. Réponse SRI-4 à la semaine 24.</p> <p>5. Taux annualisé de poussées pendant les 52 semaines, les poussées étant définies par l'apparition d'une forte activité de la maladie (BILAG A) dans au moins 1 système ou organe ou d'une activité modérée (BILAG B) dans au moins 2 systèmes ou organes, par rapport à la visite précédente.</p>
Taille de l'échantillon	<p>Critère principal : réponse SRI-4, comparaison anifrolumab 300 mg vs placebo</p> <p>Le calcul de l'échantillon, de 180 patients par groupe, reposait sur les hypothèses suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - un pourcentage de réponses SRI-4 de 39 % dans le groupe placebo et de 63 % dans le groupe anifrolumab 300 mg, avec l'appui des résultats de l'étude MUSE, - une puissance de 99 %, - un risque alpha bilatéral de 0,05. <p>Cet effectif devait pouvoir également permettre de conclure à la supériorité d'anifrolumab 300 mg sur :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 1^{er} critère secondaire (réponse SRI-4 chez les patients à signature génique élevée de l'interféron) avec une puissance de 98 % et un risque alpha bilatéral de 0,04 selon l'hypothèse que 75 % des patients seraient à signature génique élevée de l'interféron et un pourcentage de réponses SRI-4 de 35 % dans le groupe placebo et 61 % dans le groupe anifrolumab 300 mg, - 2^{ème} critère secondaire (réduction durable des corticoïdes) avec une puissance de 87 % et un risque alpha bilatéral de 0,004 selon l'hypothèse qu'à l'inclusion 60 % des patients seraient traités par une dose de corticoïdes ≥ 10 mg/jour et un pourcentage de patients diminuant durablement

Référence	Etude TULIP-1 (D3461C00005) Versus placebo
	leur dose de corticoïdes de 32 % dans le groupe placebo et 59 % dans le groupe anifrolumab 300 mg.
Méthode d'analyse des résultats	<p>Population d'analyse</p> <p>Population ITT : patients randomisés</p> <p>Population ITT modifiée (population d'analyse) : patients randomisés ayant reçu au moins 1 dose du traitement de l'étude</p> <p>Population PP : patients ayant reçu au moins 1 dose du traitement de l'étude, sans déviation majeure du protocole</p> <p>Population d'analyse de la tolérance : patients ayant reçu au moins 1 dose du traitement de l'étude</p> <p>Analyse des critères de jugement</p> <p>Le critère principal a été analysé par un test de Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) stratifié selon les facteurs de la randomisation (activité de la maladie, dose de corticoïdes et expression des gènes stimulés par l'IFN de type I).</p> <p>En cas de donnée manquante à la semaine 52 pour l'évaluation de la réponse : remplacement par la dernière valeur disponible (LOCF), sous réserve de la disponibilité de la mesure à la semaine 48, si non le patient était considéré non-répondeur à la semaine 52.</p> <p>A l'exception du taux annualisé de poussées, les critères secondaires ont été analysés de la même façon que le critère principal. Les facteurs de stratification du CMH ont été limités à l'activité de la maladie et à la dose de corticoïdes à l'inclusion pour l'analyse de la réponse BICLA chez les patients à signature génique de l'interféron et à l'activité de la maladie et à la signature génique de l'interféron pour l'analyse pour l'analyse du critère relatif à la diminution de la dose de corticoïde.</p> <p>Le taux de poussées a été analysé par un modèle de régression binomiale, avec pour covariables le groupe de traitement et les facteurs de stratification.</p> <p>Le critère de jugement principal et 5 critères de jugement secondaires ont été analysés avec un ajustement du risque alpha afin de tenir compte de l'inflation du risque alpha liée à la multiplicité des tests.</p> <p>Après démonstration de la signification statistique du critère principal, il était prévu de tester les 5 critères de jugement secondaires avec une procédure pondérée de Holm (avec recyclage du risque alpha) afin de contrôler l'inflation du risque alpha au seuil bilatéral de 5 %, avec pondération des différents critères de la façon suivante :</p> <ul style="list-style-type: none"> – SRI-4 signature IFN élevée : 0,8 – Réduction durable des corticoïdes : 0,08 – CLASI : 0,08 – SRI-4 semaine 24 : 0,02 – Poussées : 0,02

* Analyse révisée des résultats de l'étude TULIP-1

Le critère de jugement principal et 4 des principaux critères de jugement secondaires de l'étude TULIP-1 incluaient la condition suivante dans leur définition : « Pas d'arrêt du traitement de l'étude, ni recours à un autre traitement au-delà des limites autorisées par le protocole ».

Après la clôture de la base de données pour l'évaluation des résultats à la 52^{ème} semaine et avant la levée de l'aveugle de l'étude TULIP-1, la revue des données a montré qu'environ 30 % des patients avaient eu recours, pendant le traitement de l'étude, à d'autres traitements dans des conditions non autorisées par le protocole et entraînant leur classement en patients non-répondeurs. En particulier, il a été observé que les règles concernant les AINS ne reflétaient ni les objectifs de l'étude, ni la pratique clinique : tel qu'initialement prévu, tout patient traité par AINS devait être considéré comme non répondeur, même si ce traitement était transitoire.

Par conséquent, un groupe d'experts du lupus érythémateux systémique et le promoteur ont réévalué la pertinence des règles définissant les traitements non autorisés et les ont redéfinies. Ces nouvelles définitions avaient pour objectif d'éviter le classement en non-réponse de patients ayant reçu un traitement cliniquement approprié en cours d'étude tout en assurant le classement en non-réponse des patients ayant reçu un traitement susceptible d'avoir une influence sur les critères de jugement.

Par exemple, en cas de nouveau traitement par AINS :

- Définition initiale : les patients devaient être considérés comme non répondeurs pour toutes les évaluations ultérieures en cas d'instauration d'un nouveau traitement par AINS et/ou augmentation de la dose d'AINS après le jour 1 ;
- Définition révisée : les patients devaient être considérés comme non répondeurs à la visite 52 en cas d'instauration d'un nouveau traitement par AINS pendant les 14 jours précédant la semaine 52 et reçu la veille du jour de la visite de la semaine 52. Ainsi, un traitement par AINS avant la semaine 50, peu susceptible d'affecter l'évaluation de l'efficacité du traitement à la semaine 52, n'entraînait plus le classement du patient comme non-répondeur.

Les différentes analyses des critères de jugement ont été à nouveau effectuées en tenant compte de ces nouvelles définitions (analyse révisée, post-hoc).

L'analyse des résultats de l'étude TULIP-2 ayant été postérieure à celle de l'étude TULIP-1, ces règles ont été adoptées avant la levée de l'aveugle de l'étude TULIP-2 (voir plan d'analyse statistique en annexe).

Résultats :

→ Effectifs

Les effectifs de l'étude sont présentés dans le Tableau 3.

Tableau 3 : Effectifs de l'étude TULIP-1

	TULIP-1		
	Anifrolumab 150 mg	Anifrolumab 300 mg	Placebo
Patients randomisés	93	180	184
Patients randomisés ayant reçu au moins une dose du traitement (FAS)	93	180	184
Patients ayant complété l'étude	76 (81,7)	146 (81,1)	148 (80,4)
Patients ayant terminé le traitement de l'étude	75 (80,6)	145 (80,6)	146 (79,3)

	TULIP-1		
	Anifrolumab 150 mg	Anifrolumab 300 mg	Placebo
Patients ayant arrêté le traitement de l'étude prématurément :	18 (19,4)	35 (19,4)	38 (20,7)
- Evénement indésirable	6 (6,5)	13 (7,2)	8 (4,3)
- Aggravation de la maladie	1 (1,1)	1 (0,6)	4 (2,2)
- Manque d'efficacité	3 (3,2)	3 (1,7)	9 (4,9)
- Perdu de vue	0	0	2 (1,1)
- Non-respect du protocole	2 (2,2)	0	2 (1,1)
- Décision du patient	5 (5,4)	15 (8,3)	13 (7,1)
- Autre motif	1 (1,1)	3 (1,7)	0
Patients inclus dans l'étude 09	69 (74,2)	126 (70,0)	129 (70,1)

Les déviations importantes du protocole ont concerné 18 des 457 patients de la population ITTm (3,9 %).

Avant la levée de l'aveugle, 1 centre participant a été fermé en raison d'un manque de respect des procédures prévues par le protocole. Ces dysfonctionnements ont entraîné l'exclusion de la population ITTm des 3 patients randomisés par ce centre.

→ Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Les patients étaient âgés de 41,3 ans en moyenne et très majoritairement de sexe féminin (92 ,3 %).

Le score SLEDAI-2K moyen à l'inclusion était de $11,3 \pm 3,72$ et 71,8 % des patients avaient un score ≥ 10 points. Le score BILAG-2004 moyen était de $19,2 \pm 5,85$ et le score PGA moyen était de $1,85 \pm 0,40$. Les patients avaient très majoritairement une atteinte cutanéomuqueuse (59, 4 % BILAG B et 29,4 % BILAG A dans le groupe anifrolumab 300 mg et 64,7 % BILAG B et 21,2 % BILAG A dans le groupe placebo) et musculo-squelettique (56,1 % BILAG B et 32,6 % BILAG A dans le groupe anifrolumab 300 mg et 60,9 % BILAG B et 29,9 % BILAG A dans le groupe placebo).

Le score CLASI activité moyen était de 8,2 (31,1 % avec un score ≥ 10) et le score CLASI séquelles moyen était de 1,9 (5,3 % avec un score ≥ 10).

Les patients avaient en moyenne 7,2 articulations gonflées et 11,1 articulations sensibles et 6,8 articulations douloureuses.

Des anticorps anti-ADN double-brin ont été retrouvés chez 45,3 % des patients. Le taux des anticorps anti-nucléaires était anormal ($\geq 1 : 80$) chez 90,2 % des patients et normal ($< 1 : 80$) chez 6,6 % des patients et (3,3 % de données manquantes). Le taux de fraction C3 du complément était normal chez 65,6 % des patients, celui de la fraction C4 du complément était normal chez 79,2 % des patients et celui de la fraction CH50 était normal chez 88,8 % (aucune valeur manquante pour ces paramètres).

Traitements du LES à l'inclusion :

Les traitements du LES à l'inclusion étaient des antipaludéens pour 73,1 % des patients, des corticoïdes systémiques pour 83,4 % des patients et des immunosuppresseurs pour 46,8 % des patients.

→ Traitements concomitants au cours de l'étude

Le pourcentage de patients ayant reçu des traitements concomitants au-delà des limites prévues par le protocole était de 17,2 % dans le groupe anifrolumab et de 25 % dans le groupe placebo. Ces patients ont été considérés comme des non-répondeurs.

→ Critère de jugement principal

Aucune différence significative n'a été observée entre l'anifrolumab et le placebo sur la réponse SRI-4 à la semaine 52 : 36,2 % dans le groupe anifrolumab versus 40,4 % dans le groupe placebo ($p = 0,412$).

L'analyse révisée (*post-hoc*) a donné un résultat similaire : 46,9 % de répondeurs SRI-4 à la semaine 52 dans le groupe anifrolumab versus 43,0 % dans le groupe placebo ($p = 0,455$).

7.1.2 Etude TULIP-2

Référence	Etude TULIP-2 (D3461C00004) Versus placebo
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT02446912
Objectif principal de l'étude	Chez des patients présentant un lupus érythémateux systémique actif modéré à sévère malgré un traitement standard, démontrer la supériorité d'anifrolumab à la dose de 300 mg administrée toutes les 4 semaines par rapport au placebo sur l'activité de la maladie à la semaine 52 , mesurée par le pourcentage de patients présentant une réponse évaluée par le BICLA.
Type de l'étude	Etude de phase III, de supériorité versus placebo, randomisée (1 :1 :1), en double-aveugle, multicentrique. La randomisation était stratifiée selon le score SLEDAI-2K à la visite de pré-sélection (< 10 points vs ≥ 10 points), la dose de corticoïdes le jour de la randomisation (< 10 mg/jour vs ≥ 10 mg/jour équivalent prednisone) et la signature génique de l'interféron (élevée vs faible).
Date et durée de l'étude	Dates de recrutement : – 1 ^{er} patient inclus : 9 juillet 2015 – Dernière visite du dernier patient : 6 décembre 2018. Date de l'extraction des données pour l'analyse principale : 19 août 2019 Etude réalisée dans 119 centres dans 15 pays (dont 7 centres en France qui ont randomisé 16 patients)
Principaux critères d'inclusion	Identiques à ceux de l'étude TULIP-1
Principaux critères de non-inclusion	Identiques à ceux de l'étude TULIP-1
Schéma de l'étude	Identique à celui de l'étude TULIP-1
Traitements étudiés	Les patients ont été randomisés pour recevoir, par perfusion intraveineuse d'une durée de 60 minutes, toutes les 4 semaines l'un des traitements suivants : – Anifrolumab 300 mg – Placebo Traitement concomitant par corticoïdes :

Référence	Etude TULIP-2 (D3461C00004) Versus placebo
	Voir l'étude TULIP-1
Critère de jugement principal	Pourcentage de patients ayant une réponse BICLA ¹⁷ à la semaine 52
Critères de jugement secondaires*	<p>Critères de jugement secondaires avec ajustement du risque alpha :</p> <ol style="list-style-type: none"> Réponse BICLA à la semaine 52 chez les patients à signature générique élevée de l'interféron ; Chez les patients traités par une dose de prednisone ou équivalent ≥ 10 mg/jour à l'inclusion : pourcentage de patients ayant obtenu une diminution de la dose de corticoïdes et son maintien : <ul style="list-style-type: none"> dose de prednisone ou équivalent $\leq 7,5$ mg/jour à la semaine 40 ; maintien de la dose de prednisone $\leq 7,5$ mg/jour de la semaine 40 à la semaine 52 ; pas d'arrêt du traitement de l'étude, ni recours à un autre traitement au-delà des seuils autorisés par le protocole. Chez les patients ayant une atteinte cutanée (score CLASI activité ≥ 10 à l'inclusion), pourcentage de patients ayant présenté une amélioration de l'atteinte cutanée à la semaine 12 : <ul style="list-style-type: none"> diminution relative du score CLASI activité ≥ 50 % à la semaine 12 par rapport à sa valeur initiale ; pas d'arrêt du traitement de l'étude, ni recours à des médicaments soumis à restriction au-delà des seuils autorisés par le protocole ; Chez les patients ayant des manifestations articulaires (au moins 6 articulations douloureuses et au moins 6 articulations gonflées à l'inclusion sur un total de 28 articulations prises en compte), pourcentage de patients ayant présenté, à la semaine 52, une amélioration articulaire définie par : <ul style="list-style-type: none"> Diminution ≥ 50 % du nombre d'articulations enflées et diminution de ≥ 50 % du nombre d'articulations douloureuses Pas d'arrêt du traitement de l'étude, ni recours à des médicaments soumis à restriction au-delà des seuils autorisés par le protocole Taux annualisé de poussées pendant les 52 semaines, les poussées étant définies par l'apparition d'une forte activité de la maladie (BILAG A) dans au moins 1 système ou organe ou d'une activité

17 Les patients répondeurs BICLA définis par l'ensemble des critères suivants :

- une amélioration de l'activité de la maladie mesurée par l'échelle BILAG-2004 :
- tout système ou organe avec maladie très active à l'inclusion (BILAG A) amélioré (BILAG B, C ou D),
- tout système ou organe avec maladie modérément active à l'inclusion (BILAG B) amélioré (BILAG C ou D) ;
- l'absence de nouvelle atteinte d'un système ou organe par rapport à l'état initial (pas de nouvelle atteinte très active (BILAG A) et pas plus de 1 nouvelle atteinte modérée (BILAG B)) ;
- l'absence d'aggravation globale de la maladie, aggravation définie par toute augmentation du score SLEDAI-2K (>0) ;
- l'absence d'aggravation de la maladie selon le jugement de l'investigateur (PGA), aggravation définie par une augmentation du score de l'échelle visuelle analogique $\geq 0,3$ point ;
- pas d'arrêt du traitement de l'étude, ni recours à un autre traitement au-delà des seuils autorisés par le protocole.

Référence	Etude TULIP-2 (D3461C00004) Versus placebo
	modérée (BILAG B) dans au moins 2 systèmes ou organes, par rapport à la visite précédente.
Taille de l'échantillon	<p>Dans la version initiale du protocole, le critère de jugement principal était le pourcentage de patients ayant présenté une réponse SRI-4 à la semaine 52.</p> <p>Le calcul de l'échantillon, de 180 patients par groupe, reposait sur les hypothèses suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> – un pourcentage de réponses SRI-4 de 39 % dans le groupe placebo et de 63 % dans le groupe anifrolumab avec l'appui des résultats de l'étude MUSE, – une puissance de 99 %, – un risque alpha bilatéral de 0,05. <p>La taille de l'échantillon n'a pas été recalculée après modification du critère de jugement principal. Avec l'hypothèse d'un pourcentage de patients ayant une réponse BICLA à la semaine 52 de 30 % dans le groupe placebo et de 46 % dans le groupe anifrolumab, l'effectif de 180 patients par groupe devait permettre de rejeter l'hypothèse nulle avec une puissance de 88 % et un risque alpha bilatéral de 0,05.</p>
Méthode d'analyse des résultats	<p>Population d'analyse</p> <p>Population ITT : patients randomisés</p> <p>Population mITT : patients randomisés ayant reçu au moins 1 dose du traitement de l'étude</p> <p>Population PP : patients ayant reçu au moins 1 dose du traitement de l'étude, sans déviation majeure du protocole</p> <p>Population d'analyse de la tolérance : patients ayant reçu au moins 1 dose du traitement de l'étude</p> <p>Analyse des critères de jugement</p> <p>Le critère principal a été analysé par un test de Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) stratifié selon les facteurs de la randomisation (activité de la maladie, dose de corticoïdes et expression des gènes stimulés par l'IFN de type I).</p> <p>En cas de donnée manquante à la semaine 52 pour l'évaluation de la réponse : remplacement par la dernière valeur disponible (LOCF), sous réserve de la disponibilité de la mesure à la semaine 48, si non le patient était considéré non-répondeur à la semaine 52.</p> <p>A l'exception du taux annualisé de poussées, les critères secondaires ont été analysés de la même façon que le critère principal. Les facteurs de stratification du CMH ont été limités à l'activité de la maladie et à la dose de corticoïdes à l'inclusion pour l'analyse de la réponse BICLA chez les patients à signature génique de l'interféron et à l'activité de la maladie et à la signature génique de l'interféron pour l'analyse pour l'analyse du critère relatif à la diminution de la dose de corticoïde.</p> <p>Le taux de poussées a été analysé par un modèle de régression binomiale, avec pour covariables le groupe de traitement et les facteurs de stratification.</p>

Référence	Etude TULIP-2 (D3461C00004) Versus placebo
	<p>Le critère de jugement principal et 5 critères de jugement secondaires ont été analysés avec un ajustement du risque alpha afin de tenir compte de l'inflation du risque alpha liée à la multiplicité des tests.</p> <p>Après démonstration de la signification statistique du critère principal, il était prévu de tester les 5 critères secondaires avec une procédure pondérée de Holm (avec recyclage du risque alpha) afin de contrôler l'inflation du risque alpha au seuil bilatéral de 5 %, avec pondération des différents critères de la façon suivante :</p> <ul style="list-style-type: none"> - BICLA-signature IFN élevée : 0,8 - Réduction durable des corticoïdes : 0,06 - CLASI : 0,06 - Articulations : 0,06 - Poussées : 0,02

Résultats :

→ Effectifs

Les effectifs de l'étude sont présentés dans le Tableau 4.

Tableau 4 : Effectifs de l'étude TULIP-2

	TULIP-2	
	Anifrolumab 300 mg	Placebo
Patients randomisés	181	184
Patients randomisés ayant reçu au moins une dose du traitement (FAS)	180	182
Patients ayant complété l'étude	156 (86,7)	136 (74,7)
Patients ayant arrêté le traitement de l'étude prématurément :	27 (15,0)	52 (28,6)
- Evénement indésirable	5 (2,8)	14 (7,7)
- Aggravation de la maladie	2 (1,1)	4 (2,2)
- Manque d'efficacité	2 (1,1)	12 (6,6)
- Perdu de vue	2 (1,1)	3 (1,6)
- Non-respect du protocole	0	1 (0,5)
- Décision du patient	7 (3,9)	16 (8,8)
- Autre motif	9 (5,0)	2 (1,1)
Patients inclus dans l'étude 09	133 (73,9)	104 (57,1)

Les déviations importantes du protocole ont concerné 14 des 362 patients de la population ITTm (3,9 %).

Avant la levée de l'aveugle, 1 centre participant a été fermé en raison d'un manque de respect des procédures prévues par le protocole. Ces dysfonctionnements ont entraîné l'exclusion de la population ITTm des 8 patients randomisés par ce centre.

→ Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Les patients étaient âgés de 42,1 ans en moyenne et très majoritairement de sexe féminin (93,4 %).

Le score SLEDAI-2K moyen à l'inclusion était de $11,5 \pm 3,76$ et 71,8 % des patients avaient un score ≥ 10 points.

Le score BILAG-2004 moyen était de $18,8 \pm 4,86$ et le score PGA moyen était de $1,72 \pm 0,40$. Les patients avaient très majoritairement une atteinte cutanéomuqueuse (68,9 % BILAG B et 17,2 % BILAG A dans le groupe anifrolumab 300 mg et 64,8 % BILAG B et 19,8 % BILAG A dans le groupe placebo) et musculo-squelettique (56,7 % BILAG B et 31,1 % BILAG A dans le groupe anifrolumab 300 mg et 55,5 % BILAG B et 33,0 % BILAG A dans le groupe placebo).

Le score CLASI activité moyen était de 7,9 (24,6 % avec un score ≥ 10 , soit une activité modérée à sévère) et le score CLASI lésions moyen était de 2,1 (6,6 % avec un score ≥ 10). Les patients avaient en moyenne 6,8 articulations enflées et 10,0 articulations sensibles et 6,4 articulations douloureuses.

Des anticorps anti-ADN double-brin ont été retrouvés chez 43,9 % des patients. Le taux des anticorps anti-nucléaires était anormal ($\geq 1 : 80$) chez 89,8 % des patients et normal ($< 1 : 80$) chez 6,6 % des patients (3,6 % de données manquantes). Le taux de fraction C3 du complément était normal chez 60,2 % des patients, celui de la fraction C4 du complément était normal chez 73,8 % des patients et celui de la fraction CH50 était normal chez 91,4 % (aucune valeur manquante pour ces paramètres).

Traitements du LES à l'inclusion :

Les traitements du LES à l'inclusion étaient des antipaludéens pour 69,6 % des patients, des corticoïdes systémiques pour 80,7 % des patients et des immunosuppresseurs pour 48,1 % des patients.

→ Traitements concomitants au cours de l'étude

Le pourcentage de patients recevant des traitements concomitants au-delà des limites prévues par le protocole était de 16,7 % dans le groupe anifrolumab 300 mg et de 25,3 % dans le groupe placebo.

→ Critère de jugement principal (population ITTm)

L'anifrolumab 300 mg a été supérieur au placebo sur la réponse BICLA à la semaine 52 : 47,8 % versus 31,5 % soit une différence de 16,3 % ($IC_{95\%} = [6,3 ; 26,3]$, $p = 0,0013$).

→ Critères des jugements secondaires (avec ajustement du risque alpha)

La supériorité de l'anifrolumab 300 mg par rapport au placebo a également été démontrée sur les 3 premiers des 5 critères de jugement secondaires ayant fait l'objet d'un ajustement du risque alpha (voir Tableau 5) :

- réponse BICLA à la semaine 52 chez les patients à signature interféron élevée,
- diminution durable des corticoïdes à la semaine 52 dans la population totale
- réponse CLASI à la semaine 12 dans la population totale.

Cependant, il n'a pas été observé de bénéfice en termes d'amélioration articulaire et de réduction du taux annualisé de poussées.

Tableau 5 : Résultats sur les critères de jugement secondaires (étude TUILP-2, population ITTm)

	Anifrolumab 300 mg n/N (%)	Placebo n/N (%)	Différence inter- groupe, IC _{95%} **	p	p ajusté	Signifi- cation statis- tique
Réponse BICLA, signature IFN élevée, semaine 52	72/150 (48,0)	46/151 (30,7)	17,3 % [6,5 ; 28,2]	0,0018	0,0022	Oui
Diminution durable des corticoïdes, semaine 52	45/87 (51,5)	25/83 (30,2)	21,2 % [6,8 ; 35,7]	0,0040	0,0135	Oui
Réponse CLASI, semaine 12	24/49 (49,0)	10/40 (25,0)	24,0 % [4,3 ; 43,6]	0,0168	0,0392	Oui
Amélioration articulaire, semaine 52	30/71 (42,2)	34/90 (37,5)	4,7 % [-10,6 ; 20,0]	0,5469	0,5469	Non
Taux annualisé de poussées	0,43	0,64	Rapport de risque 0,67 (0,48 ; 0,94)	0,0202	0,0809	Non

7.1.3 Étude MUSE versus placebo

Référence	Etude MUSE (CD-IA-MEDI-546-1013) Versus placebo
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT01438489
Objectif principal de l'étude	Chez des patients ayant un LES actif modéré à sévère malgré un traitement standard, démontrer la supériorité de l'anifrolumab à la dose de 300 mg ou 1 000 mg administrée toutes les 4 semaines par rapport au placebo sur l'activité de la maladie à la semaine 24, mesurée par le pourcentage de patients ayant une réponse évaluée par le <i>Systemic Lupus Erythematosus Responder Index</i> ≥ 4 (SRI-4) associée à une diminution durable de la dose de corticoïdes.
Type de l'étude	Etude de phase IIb, de supériorité versus placebo, randomisée (1 : 1 : 1), en double-aveugle, multicentrique. La randomisation était stratifiée selon le score SLEDAI-2K à la visite de pré-sélection (< 10 points vs \geq 10 points), la dose de corticoïdes le jour de la randomisation (< 10 mg/jour vs \geq 10 mg/jour équivalent prednisone) et la signature génique de l'interféron (élevée vs faible).
Date et durée de l'étude	Dates de recrutement : – 1er patient inclus : 9 janvier 2012, – Dernière visite du dernier patient : 8 avril 2015. Date de l'extraction des données pour l'analyse principale : – 10 octobre 2014 : analyse 24 semaines, – 2 avril 2015 : analyse 52 semaines Etude réalisée dans 101 centres dans 15 pays, parmi lesquels 73 centres (14 pays) ont randomisé au moins 1 patient (aucun centre en France)
Principaux critères d'inclusion	Les critères étaient comparables à ceux des études TULIP, seules sont décrites les différences.

Référence	Etude MUSE (CD-IA-MEDI-546-1013) Versus placebo
	<ul style="list-style-type: none"> – Patients âgés de 18 à 65 ans, – Traitement par au moins l'un des traitements suivants : <ul style="list-style-type: none"> • Traitement par prednisone ou équivalent ≤ 40 mg/jour à dose stable pendant au moins les 2 semaines précédant la randomisation ; • Traitement par l'un des traitements suivants, pendant au moins les 12 semaines et à dose stable pendant au moins les 8 semaines précédant la visite de pré-inclusion et jusqu'à la randomisation : <ul style="list-style-type: none"> - Azathioprine ≤ 200 mg/jour, - Chloroquine, hydroxychloroquine, quinacrine, - Mycophénolate mofétil ou acide mycophénolique $\leq 2,0$ g/jour, - Méthotrexate (oral, sous-cutané, intramusculaire) ≤ 25 mg/semaine.
Principaux critères de non-inclusion	Les principaux critères de non-inclusion étaient globalement comparables aux études de TULIP
Principaux critères d'exclusion post-randomisation.	<p>Le traitement de l'étude pouvait être arrêté sur décision de l'investigateur ou du patient.</p> <p>Le traitement devait être arrêté en cas de grossesse, de recours à un traitement non autorisé par le protocole, d'événement indésirable nécessitant l'arrêt du traitement, tuberculose.</p> <p>En cas d'arrêt du traitement de l'étude la poursuite du suivi dans le cadre de l'étude était encouragée.</p>
Schéma de l'étude	<p>Après une période de pré-inclusion d'au plus 30 jours, les patients étaient randomisés pour être traités par l'un des traitements de l'étude. Les patients étaient revus et traités toutes les 4 semaines jusqu'à la semaine 48 (dernière administration du traitement), puis revus 4, 8 et 12 semaines après la dernière dose.</p> <p>Les corticoïdes oraux pouvaient être diminués progressivement entre l'inclusion et la semaine 16 et entre les semaines 24 et 44.</p> <p>A la semaine 10 (J71), une diminution des corticoïdes oraux était ciblée pour l'évaluation du critère de jugement principal à la semaine 24 (J169) et à la semaine 40 (J281) pour l'évaluation du critère de jugement secondaire à la semaine 52 (J365).</p>
Traitements étudiés	<p>Les patients ont été randomisés pour recevoir, par perfusion intraveineuse d'une durée de 60 minutes, toutes les 4 semaines l'un des traitements suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Anafrolumab 300 mg – Anifrolumab 1000 mg – placebo <p>Traitement concomitant par corticoïdes :</p> <p>Les patients ayant une augmentation de l'activité de la maladie pouvaient recevoir une forte dose de corticoïdes oraux ou intramusculaires entre J1 et J71 (jusqu'à 40 mg de prednisone ou équivalent) puis à dose diminuée progressivement et n'étaient pas déclarés non-répondeurs pour le critère de</p>

Référence	Etude MUSE (CD-IA-MEDI-546-1013) Versus placebo
	<p>jugement principal si la dose était diminuée pour retrouver une dose équivalente ou inférieure à celle reçue à J1 avant J71.</p> <p>Les patients pouvaient aussi avoir une augmentation de la dose de corticoïdes (jusqu'à 20 mg de prednisone ou équivalent) et une diminution progressive de la dose entre J169 et J281 et n'étaient pas déclarés non-répondeurs pour l'évaluation du critère de jugement secondaire à la semaine 52 (J365) si la dose retrouvait une valeur équivalente ou inférieure à celle reçue à J169 avant J281.</p>
Critères de jugement principaux	<p>Comparaison des 2 doses d'anifrolumab, dans la population mITT, en termes de :</p> <p>Pourcentage de patients dans la population totale de l'étude ayant une réponse SRI-4 à la semaine 24 (jour 169) associée à une diminution durable des corticoïdes, définie par :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Réponse SRI-4 : voir définition ci-dessous, • Diminution durable de la dose de corticoïdes et son maintien : dose de prednisone ou équivalent < 10 mg/jour et ≤ à la dose reçue le jour de la randomisation, maintenue de la semaine 12 à la semaine 24. <p>➔ dans la population totale de l'étude</p> <p>➔ chez les patients à signature génique élevée de l'interféron.</p>
Critères de jugement secondaires	<p>Critères de jugement sans ajustement du risque alpha parmi lesquels :</p> <p>Pourcentage de patients présentant une réponse SRI-4 à la semaine 52 (jour 365) associée à une diminution durable des corticoïdes, définie par :</p> <ul style="list-style-type: none"> – réponse SRI-4, – diminution durable de la dose de corticoïdes et son maintien : dose de prednisone ou équivalent < 10 mg/jour et ≤ à la dose reçue le jour de la randomisation, maintenue de la semaine 40 (jour 281) à la semaine 52.
Taille de l'échantillon	<p>Le calcul de l'échantillon, de 100 patients dans chacun des 3 groupes, reposait sur les hypothèses suivantes :</p> <p>Population totale de l'étude :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Un pourcentage de réponse SRI-4 de 60% dans le groupe anifrolumab et de 40 % dans le groupe placebo, – Une puissance de 88 %, – Un risque alpha bilatéral de 0,10. <p>Patients à signature génique élevée de l'interféron :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Patients à signature génique élevée de l'interféron représentant 80 % de la population totale de l'étude, – Un pourcentage de réponse SRI-4 de 65 % dans le groupe anifrolumab et de 40 % dans le groupe placebo, – Une puissance de 94 %, – Un risque alpha bilatéral de 0,10.

Référence	Etude MUSE (CD-IA-MEDI-546-1013) Versus placebo
Méthode d'analyse des résultats	<p>Population d'analyse</p> <p>Population ITT : patients randomisés</p> <p>Population mITT : patients randomisés ayant reçu au moins 1 dose du traitement de l'étude et ayant une mesure du critère de jugement principal à l'inclusion</p> <p>Population PP : patients ayant reçu au moins 1 dose du traitement de l'étude, sans déviation majeure du protocole</p> <p>Population d'analyse de la tolérance : patients ayant reçu au moins 1 dose du traitement de l'étude</p> <p>Analyse des critères de jugement</p> <p>Le critère principal a été analysé par un modèle de régression logistique, avec le groupe de traitement et les facteurs de stratification comme variables indépendantes (activité de la maladie, dose de corticoïdes et expression des gènes stimulés par l'IFN de type I).</p> <p>Les facteurs de stratification ont été limités à l'activité de la maladie et à la dose de corticoïdes à l'inclusion pour l'analyse du critère principal chez les patients à signature génique de l'interféron.</p> <p>Le pourcentage de patients ayant une réponse SRI-4 à la semaine 52 (jour 365) associée à une diminution durable des corticoïdes et chez les patients traités par une dose de prednisone ou équivalent ≥ 10 mg/jour à l'inclusion a également été analysé par un modèle de régression logistique.</p> <p>L'analyse principale a porté sur les comparaisons anifrolumab 300 mg vers placebo et anifrolumab 1000 mg versus placebo. Le contrôle de l'inflation du risque alpha liée à la multiplicité des tests (comparaisons des 2 doses d'anifrolumab, dans la population totale et dans la sous-population des patients signature génique élevée de l'interféron) a été réalisé à l'aide du test Cochran-Armitage) sur l'ensemble des groupes avant de faire les comparaisons par paires. Aucun ajustement n'était prévu pour comparer les résultats entre les 2 sous-populations. Un seuil de signification bilatéral de 0,10 a été utilisé.</p>

Résultats :

→ Effectifs

Les effectifs de l'étude sont présentés dans le Tableau 6.

Tableau 6 : Effectifs de l'étude MUSE

	Etude MUSE		
	Anifrolumab 300 mg	Anifrolumab 1000 mg	Placebo
Patients randomisés	100	104	103
Patients randomisés ayant reçu au moins une dose du traitement (FAS)	99	104	102

	Etude MUSE		
	Anifrolumab 300 mg	Anifrolumab 1000 mg	Placebo
Patients ayant complété l'étude	84 (84,0)	85 (81,7)	77 (74,8)
Patients ayant arrêté l'étude prématurément	16 (16,0)	19 (18,3)	26 (25,2)
– Décès	0	1 (1,0)	0
– Perdu de vue	2 (2,0)	2 (1,9)	4 (3,9)
– Retrait du consentement	3 (3,0)	8 (7,7)	11 (10,7)
– Autre	11 (11,0)	8 (7,7)	11 (10,7)

→ Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Les patients étaient âgés de 39,7 ans en moyenne et très majoritairement de sexe féminin (93,4 %).

Le score SLEDAI-2K moyen à l'inclusion était de $10,9 \pm 4,1$, le score BILAG-2004 moyen était de $19,3 \pm 5,7$ et le score PGA moyen de $1,83 \pm 0,41$.

Des anticorps anti-ADN double-brin ont été retrouvés chez 74,1 % selon le test Multiplex et chez 23,2 % des patients selon le test Farr. Le taux des anticorps anti-nucléaires était anormal ($\geq 1 : 80$) chez 98,0 % des patients et normal ($< 1 : 80$) chez 2,0 % des patients. Le taux de fraction C3 du complément était normal chez 61,0 % des patients, celui de la fraction C4 du complément était normal chez 75,7 % des patients.

Les antécédents de traitement du LES étaient des antipaludéens pour 71,8 % des patients, des corticoïdes systémiques pour 84,6 % des patients et des immunosuppresseurs parmi lesquels l'azathioprine (20,7 %), le méthotrexate (19,7 %) et le mycophénolate mofétyl (10,8 %).

→ Critères de jugement principal (ITTm)

L'anifrolumab a été supérieur au placebo en termes de réponse SRI-4 à la semaine 24 associée à une diminution durable des corticoïdes : 34,3 % versus 17,6 % avec un OR = 2,38 ($IC_{90\%} = [1,33 ; 4,26]$, $p = 0,014$ statistiquement significatif au seuil prévu de 0,1).

La supériorité de l'anifrolumab a été également démontrée chez les patients à signature génique élevée de l'interféron : 36,0 % versus 13,2 % (OR = 3,55, $IC_{90\%} = [1,72 ; 7,32]$, $p = 0,004$).

→ Critères de jugement secondaires (exploratoires en l'absence de mesure de gestion de l'inflation du risque alpha lié à la multiplicité des tests)

Pourcentage de réponse SRI-4 avec diminution durable des corticoïdes à la semaine 52 :

- population totale : 51,5 % dans le groupe anifrolumab et 25,5 % dans le groupe placebo ;
- patients à signature génique élevée de l'interféron : 52,0 % dans le groupe anifrolumab et 19,7 % dans le groupe placebo.

Pourcentage de patients ayant une diminution durable des corticoïdes à la semaine 52 :

- population totale : 56,4 % dans le groupe anifrolumab et 26,6 % dans le groupe placebo ;
- patients à signature génique élevée de l'interféron : 59,1 % dans le groupe anifrolumab et 24,5 % dans le groupe placebo.

7.2 Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans les études TULIP-1 et TULIP-2 à l'aide des échelles de qualité de vie FACIT-fatigue et SF-36. Compte tenu du caractère exploratoire de ces données, aucun résultat ne peut être retenu sur ces critères.

7.3 Comparaison indirecte : méta-analyse en réseau

En l'absence d'étude ayant comparé l'anifrolumab à un autre traitement du lupus érythémateux systémique, une comparaison indirecte par une méta-analyse en réseau a été réalisée¹⁸ selon la méthode Bayésienne (méthode du NICE). Pour sa réalisation, une recherche bibliographique a permis d'identifier les essais cliniques de phase II et III, randomisés, comparatifs, ayant étudié l'anifrolumab ou les comparateurs pertinents chez des patients atteints de lupus érythémateux systémique modéré à sévère et traités par un traitement standard.

Cette recherche bibliographique a permis d'identifier 26 essais cliniques distincts, lesquels ont été analysés afin de définir s'ils pouvaient être inclus dans l'analyse. Des différences en termes de schéma d'étude, de critères de non-inclusion, de définition des critères d'évaluation et de la date à laquelle ils étaient évalués ont été observées. De la sorte, en cas de différences et afin de correspondre à la définition des critères d'évaluation des comparateurs et/ou à la date à laquelle ils avaient été évalués, les études MUSE, TULIP-1 et TULIP-2 ont été ré-analysées (par exemple l'amélioration articulaire à la semaine 24).

Après analyse des schémas d'étude, des critères de sélection des patients et de leurs caractéristiques, des critères d'évaluation et de leur définition, 7 essais cliniques ayant étudié le belimumab (5 études), le rituximab (1 étude) et l'ustekinumab (1 étude) et les 3 essais ayant étudié l'anifrolumab (MUSE, TULIP-1 et TULIP-2) ont été retenus pour la constitution du réseau. Les caractéristiques de ces études pouvaient varier : par exemple les patients des 5 essais ayant étudié le belimumab devaient présenter à l'inclusion un score SLEDAI ≥ 8 tandis que dans les autres essais ce seuil était de 6.

Sept critères d'évaluation ont été étudiés :

- la réponse BICLA à la semaine 52,
- la variation moyenne du score global BILAG à la semaine 52 par rapport à sa valeur initiale,
- les poussées à la semaine 52 selon la définition BILAG (au moins 1 nouvelle atteinte sévère (BILAG A) ou au moins 2 atteintes BILAG modérées (BILAG B)),
- la réduction d'au moins 4 points du score SLEDAI à la semaine 52 par rapport à sa valeur initiale,
- la réponse SRI-4 à la semaine 52,
- la réduction durable de la dose de corticoïdes $\leq 7,5$ mg de la semaine 40 à la semaine 52,
- la variation du nombre d'articulations gonflées et/ou douloureuses à la semaine 24 par rapport à sa valeur initiale.

Globalement, il n'a pas été observé de différence entre les différents traitements actifs. L'anifrolumab à la dose de 300 mg avait la probabilité d'être le plus efficace pour la majorité des critères évalués, à l'exception de la variation du nombre d'articulations gonflées et/ou douloureuses à la semaine 24 et la réponse SRI-4 à la semaine 52 pour lesquels la probabilité d'être le traitement le plus efficace revenait respectivement à l'ustekinumab et au belimumab 200 mg par voie sous-cutanée. La supériorité de l'anifrolumab 300 mg par rapport au placebo a été mise en évidence pour tous les critères.

18 Article soumis pour publication auprès d'un journal scientifique

L'évaluation de la faisabilité de la comparaison indirecte avait identifié que 2 études présentaient des différences importantes : l'étude MUSE qui était une étude de phase II et l'étude EMBRACE, étude de phase III/IV ayant étudié le belimumab chez des patients de couleur de peau noire uniquement. Des analyses de sensibilité avec exclusion de ces deux études ont montré des résultats comparables.

7.4 Tolérance

7.4.1 Données issues des études cliniques

Le laboratoire a fourni :

- une analyse groupée des données de tolérance des études TULIP-1, TULIP-2 et MUSE

L'analyse principale portait sur l'analyse groupée des études TULIP-1 et TULIP-2. L'analyse incluant également l'étude MUSE est une analyse complémentaire dont les résultats ont été comparables à ceux de l'analyse principale. Par conséquent, seule l'analyse groupée des études TULIP-1 et TULIP-2 est présentée ci-après.

- les résultats de l'étude de suivi à long terme (3 ans, étude 09) ayant inclus les patients issus des études TULIP-1 et TULIP-2.

7.4.1.1 Analyse groupée des études TULIP-1 et TULIP-2

→ Exposition au traitement

L'exposition moyenne des patients a été de 331 jours dans le groupe anifrolumab 300 mg et de 319 jours dans le groupe placebo, respectivement 83,1 % et 76,7 % ont été traités au moins pendant 48 semaines et respectivement 66,1 % et 61,4 % pendant au moins 52 semaines.

→ Principaux événements indésirables

Le pourcentage de patients ayant eu au moins un EI a été de 88,3 % dans le groupe anifrolumab 300 mg et de 80,8 %, dans le groupe placebo. La majorité des EI étaient d'intensité légère à modérée. Ils ont été jugés liés au traitement dans 36,9 % des cas dans le groupe anifrolumab et 26,0 % des cas dans le groupe placebo.

Les EI les plus fréquents dans le groupe anifrolumab 300 mg observés avec une fréquence au moins supérieure de 2 % par rapport au placebo ont été une rhinopharyngite (17,8 % versus 11,2 %), une infection des voies respiratoires supérieures (16,9 % versus 9,9 %), une réaction liée à la perfusion (11,4 % versus 7,4 %), une bronchite (10,6 % versus 4,7 %), des céphalées (6,4 % versus 1,4 %), un zona (6,4 % versus 1,4 %), une douleur dorsale (5,8 % versus 4,4 %), une toux (5,8 % versus 3,6 %) et arthralgie (5,6 % versus 2,2 %), une sinusite (5,6 % versus 5,8 %), vomissements (5,0 % versus 2,7 %) et nausées (4,4 % versus 6,0 %).

On note en revanche, un pourcentage de 14,2 % de patients avec une infection des voies urinaires dans le groupe placebo versus 11,7 % dans le groupe anifrolumab 300 mg.

Des EI graves ont été rapportés chez 11,1 % des patients du groupe anifrolumab et chez 16,4 % des patients du groupe placebo

Les seuls EI graves observés chez plus de 2 patients ont été des pneumonies [anifrolumab 300 mg : 6 patients (1,7 %), placebo : 8 patients (2,2 %)] et des lupus érythémateux systémiques [respectivement 4 patients (1,1 %) et 9 patients (2,5 %)]. Dans le groupe anifrolumab 300 mg, 2 des 6 pneumonies ont été d'évolution fatales.

Un **EI ayant entraîné l'arrêt du traitement à l'étude** a été rapporté chez 17 patients (4,7 %) du groupe anifrolumab 300 mg et chez 18 patients (4,9 %) du groupe placebo.

Le seul EI ayant entraîné l'arrêt du traitement observé chez plus de 1 patient a été un zona dans le groupe anifrolumab 300 mg (2 patients, 0,6 %) et dans le groupe placebo un lupus érythémateux systémique (4 patients, 1,1 %), une pneumonie, des symptômes viraux, une dysplasie cervicale (2 patients chacun, 0,5 %).

Décès : 2 décès sont survenus pendant le traitement, dans les 2 cas dans le groupe anifrolumab 300 mg.

L'un des décès a été considéré comme lié au traitement (pneumonie), l'autre décès n'a pas été considéré comme lié au traitement.

→ Événements indésirables d'intérêt

Parmi les EI d'un intérêt particulier, le zona a été plus fréquent dans le groupe anifrolumab 300 mg (6,4 %) que dans le groupe placebo (1,4 %). Aucun cas de tuberculose active n'a été observée.

Aucun patient traité par l'anifrolumab à la dose de 300 mg n'a eu de réaction anaphylactique, y compris pendant le traitement à plus long terme. A noter qu'un patient traité par l'anifrolumab à la dose de 150 mg pendant l'étude TULIP-1 a eu une réaction anaphylactique, cet EI grave a nécessité l'arrêt du traitement.

L'incidence des réactions liées à la perfusion a été plus importante dans le groupe anifrolumab 300 mg (41 patients, 11,4 %) que dans le groupe placebo (27 patients, 7,4 %), il s'agissait le plus souvent de céphalées, de nausées, de vomissements et de fatigue. Aucun de ces EI n'était grave et tous étaient d'intensité légère à modérée. Dans le groupe anifrolumab 300 mg, aucune réaction à la perfusion n'a entraîné l'arrêt du traitement et dans le groupe placebo 1 réaction liée à la perfusion a nécessité l'arrêt du traitement de l'étude.

Six patients traités par anifrolumab ont développé des tumeurs malignes, dont 5 patients traités à la dose de 300 mg et un patient à la dose de 150 mg. Quatre tumeurs malignes ont été rapportées dans les 180 jours suivant la première exposition à l'anifrolumab. Elles ont été jugées comme probablement préexistantes.

En prenant en compte l'ensemble des études de phase II et III, y compris l'étude 09, un cancer a été diagnostiqué chez 14 patients ayant reçu au moins une dose d'anifrolumab. Les seuls cancers observés chez plus de 1 patient ont été des cancers cutanés non-mélanome (7 patients) et des cancers du sein (3 patients).

Un patient traité par anifrolumab à la dose de 300 mg a eu un syndrome coronarien aigu.

7.4.1.2 Étude de suivi à long terme des études TULIP-1 et TULIP-2 (étude 09)

Les patients issus des études de phase III (TULIP-1 et TULIP-2) avaient la possibilité d'intégrer l'étude de suivi au long cours 09. C'est une étude en double aveugle, d'une durée de 3 ans et encore en cours.

Les patients traités par l'anifrolumab dans les études de phase III poursuivent le traitement par l'anifrolumab dans l'étude 09.

Les patients sous placebo dans les études de phase III sont à nouveau randomisés à l'entrée dans l'étude 09 (randomisation 1:1) pour, soit poursuivre le traitement par placebo, soit débiter un traitement par l'anifrolumab.

Pendant l'étude 09, tous les patients sous anifrolumab sont traités à la dose de 300 mg.

Dans la population « analyse à plus long terme », tous les patients ayant reçu au moins 1 dose d'anifrolumab à la dose de 300 mg pendant les études TULIP-1 et TULIP-2 (y compris ceux n'ayant pas participé à l'étude 09) ont été pris en compte.

Pour les patients traités par placebo puis à nouveau randomisés pour être traités par anifrolumab pendant l'étude 09, seules les 52 semaines des études initiales ont été prises en compte.

Les résultats présentés sont ceux d'une analyse intermédiaire au 1^{er} août 2019.

→ Exposition au traitement

A la date de clôture de la base, l'exposition moyenne des patients était de 761 jours dans le groupe anifrolumab 300 mg et de 487 jours dans le groupe placebo. Respectivement 61,9 % et 23,6 % des patients ont été traités au moins pendant 104 semaines.

La répartition des durées cumulée est présentée dans le Tableau 7.

Tableau 7 : Durée d'exposition à l'anifrolumab 300 mg

	Anifrolumab 300 mg N = 360	Placebo N = 365
Durée d'exposition, jours		
Moyenne (ET)	760,8 (381,44)	487,2 (328,85)
Médiane	853,0	365,0
Exposition cumulée, n (%)		
≥ 1 jour	360 (100,0)	365 (100,0)
≥ 12 semaines	346 (96,1)	351 (96,2)
≥ 24 semaines	326 (90,6)	326 (89,3)
≥ 36 semaines	311 (86,4)	300 (82,2)
≥ 48 semaines	300 (83,3)	280 (76,7)
≥ 52 semaines	294 (81,7)	242 (66,3)
≥ 76 semaines	248 (68,9)	102 (27,9)
≥ 104 semaines	223 (61,9)	86 (23,6)
≥ 128 semaines	161 (44,7)	57 (15,6)
≥ 156 semaines	76 (21,1)	31 (8,5)
≥ 180 semaines	21 (5,8)	10 (2,7)
≥ 208 semaines	1 (0,3)	0

→ Principaux événements indésirables

Le pourcentage de patients ayant eu au moins un EI a été de 92,8 % dans le groupe anifrolumab 300 mg et de 86,0 %, dans le groupe placebo. La majorité des EI étaient d'intensité légère à modérée. Ils ont été jugés liés au traitement dans 36,9 % des cas dans le groupe anifrolumab et 26,0 % des cas dans le groupe placebo.

Les EI les plus fréquents ont été comparables à ceux observés dans l'analyse principale. Dans le groupe anifrolumab 300 mg, après une durée de traitement allant jusqu'à 5 ans, les EI les plus fréquents ont été des rhinopharyngites (25,0 %), des infections des voies respiratoires supérieures (24,4 %), des infections des voies urinaires (18,6 %), des bronchites (17,2 %), des réactions liées à la perfusion (13,9 %), des céphalées (11,4 %), des zozas (10,3 %), des arthralgies (9,2 %), des toux (8,6 %), des douleurs dorsales (8,6 %), des sinusites (8,6 %), des vomissements (6,9 %), des nausées (6,7 %), des herpès buccaux (6,7 %), des diarrhées (6,4 %), des pharyngites (6,1 %) et des pneumonies (5,0 %).

Les seuls EI graves observés chez plus de 2 patients ont été des pneumonies [anifrolumab 300 mg : 8 patients (2,2 %), placebo : 9 patients (2,5 %)], des lupus érythémateux systémiques [respectivement 6 patients (1,7 %) et 15 patients (4,1 %)], des zonas [respectivement 5 patients (1,4 %) et aucun patient], des douleurs thoraciques non cardiaques [respectivement 3 patients (0,8 %) et 1 patient (0,3 %)] et des pyélonéphrites [respectivement 3 patients (0,8 %) et aucun patient].

→ Evénements indésirables d'intérêt

Parmi les EI d'intérêt, respectivement dans les groupes anifrolumab 300 mg et placebo :

- Infections non opportunistes graves : 8,9 % versus 7,9 %
- Infections opportunistes graves : 0,6 % versus 0,3 %
- Anaphylaxie : 0 % versus 0 %
- Tumeur maligne : 1,1 % (n = 4) versus 1,1 % (n = 4)
- Zona : 10,8 % versus 2,2 %
- Tuberculose (latente incluse) : 4,4 % versus 0,8 %
- Tuberculose : 0 % versus 0 %
- Grippe : 4,2 % versus 2,5 %
- Vascularite (non-lupique) : 0 % versus 0,3 % (n = 1)
- Evénement cardiovasculaire majeur : 0,3 % (n = 1) versus 0 %.

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

Le résumé des risques du PGR de SAPHNELO (anifrolumab) (version 1.0 du 19 mars 2020) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	NA
Risques importants potentiels	<ul style="list-style-type: none"> - Tumeurs malignes - Infections graves
Informations manquantes	<ul style="list-style-type: none"> - Utilisation chez la femme enceinte et en cours d'allaitement - Effets sur les réponses aux vaccins inactivés

7.4.3 Données issues du RCP

« Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquemment signalés au cours du traitement par l'anifrolumab étaient les suivants : infection des voies respiratoires supérieures (34 %), bronchite (11 %), réaction liée à la perfusion (9,4 %) et zona (6,1 %). L'effet indésirable grave le plus fréquent était le zona (0,4 %).

Les effets indésirables issus des essais cliniques contrôlés sont décrits par fréquence décroissante : infection des voies respiratoires supérieures, bronchite (très fréquent $\geq 1/10$) ; zona, infection des voies respiratoires, hypersensibilité, réaction liée à la perfusion (fréquent $\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; réaction anaphylactique (peu fréquent $\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$).

SOC MedDRA	Terme préférentiel MedDRA	Fréquence
Infections et infestations	Infections des voies respiratoires supérieures*	Très fréquent
	Bronchite*	Très fréquent
	Zona	Fréquent
	Infection des voies respiratoires*	Fréquent

Affections du système immunitaire	Hypersensibilité	Fréquent
	Réaction anaphylactique	Peu fréquent
Lésions, intoxications et complications d'intervention	Réaction liée à la perfusion	Fréquent

* Termes groupés : Infections des voies respiratoires supérieures (incluant Infection des voies respiratoires supérieures, Rhinopharyngite, Pharyngite) ; Bronchite (incluant Bronchite, Bronchite virale, Trachéobronchite) ; Infection des voies respiratoires (incluant Infection des voies respiratoires, Infection virale des voies respiratoires, Infection bactérienne des voies respiratoires).

Description d'effets indésirables sélectionnés

Hypersensibilité et réactions liées à la perfusion

L'incidence des réactions d'hypersensibilité était de 2,8 % dans le groupe anifrolumab et de 0,6 % dans le groupe placebo. Toutes les réactions d'hypersensibilité ont été signalées au cours des 6 premières perfusions.

Les réactions d'hypersensibilité étaient principalement d'intensité légère à modérée et n'ont pas entraîné l'arrêt du traitement par l'anifrolumab. Un effet indésirable grave d'hypersensibilité a été signalé au cours de la première perfusion du patient ; le patient a continué à recevoir l'anifrolumab avec une prémédication pour les perfusions suivantes.

Dans le cadre du programme de développement du LES, une réaction anaphylactique a été signalée chez 0,1 % (1/837) des patients ; l'événement s'est produit après l'administration de 150 mg d'anifrolumab, le patient a été traité et s'est rétabli (voir rubrique Mises en garde spéciales et précaution d'emploi).

L'incidence des réactions liées à la perfusion était de 9,4 % dans le groupe anifrolumab et de 7,1 % dans le groupe placebo. Les réactions liées à la perfusion étaient d'intensité légère ou modérée (les symptômes les plus fréquents étaient des céphalées, des nausées, des vomissements, une fatigue et des vertiges) ; aucune n'était grave, et aucune n'a conduit à l'arrêt du traitement par l'anifrolumab. Les réactions liées à la perfusion ont été le plus souvent signalées au début du traitement, lors de la première et de la deuxième perfusion, avec moins de signalements lors des perfusions suivantes.

Infections respiratoires

Les taux de déclaration pour l'anifrolumab par rapport au placebo étaient les suivants : infection des voies respiratoires supérieures (34,4 % vs. 23,2 %), bronchite (10,7 % vs 5,2 %) et infection des voies respiratoires (3,3 % vs 1,5 %). Les infections étaient essentiellement non graves, d'intensité légère ou modérée, et ont disparu sans arrêt du traitement par l'anifrolumab (voir rubrique Mises en garde spéciales et précaution d'emploi).

Zona

L'incidence des infections zostériennes était de 6,1 % dans le groupe anifrolumab et de 1,3 % dans le groupe placebo (voir rubrique Mises en garde spéciales et précaution d'emploi). Dans les essais cliniques de 52 semaines, le délai moyen d'apparition était de 139 jours (intervalle 2 – 351 jours).

Les infections zostériennes étaient essentiellement de forme cutanée localisée, d'intensité légère ou modérée, et ont disparu sans arrêt du traitement de l'anifrolumab. Des cas d'atteinte multidermatomique et des cas de maladie disséminée (incluant une implication du système nerveux central) ont été rapportés (voir rubrique Mises en garde spéciales et précaution d'emploi).

Immunogénicité

Dans les essais de Phase III, des anticorps dirigés contre le médicament ont été détectés au cours du traitement chez 6 des 352 (1,7 %) patients traités par l'anifrolumab à la posologie recommandée durant

la période d'étude de 60 semaines. En raison des limites méthodologiques, l'impact clinique de ce résultat n'est pas connu. »

7.5 Données d'utilisation

Le 28 juin 2021, préalablement à l'octroi de l'AMM et en raison d'un besoin médical reconnu comme non couvert, l'utilisation de l'anifrolumab a été autorisée dans le cadre d'une ATU de cohorte (ATUc) dans l'indication suivante : « anifrolumab est indiqué en traitement de fond additionnel chez les patients adultes atteints d'un LES insuffisamment contrôlé (ou intolérant) malgré un traitement optimal avec les biothérapies actuellement disponibles ». Cette ATUc a cessé depuis le 13 mai 2022. Au total entre le 9 août 2021 et le 31 mai 2022, 26 patients ont été acceptés dans l'ATUc.

Le traitement a été fourni par AstraZeneca uniquement pour 23 des 26 patients inclus dans l'ATUc. Le nombre de patients « traités » au cours de la période est donc de 23.

Trois patients ont été inclus dans l'ATUc mais n'étaient pas encore traités en date du 31 mai 2022. Pour deux patients, la commande de traitement n'a pas été faite au laboratoire à la suite de l'acceptation de la demande. Pour le troisième patient inclus fin mai, le traitement n'était pas encore fourni à la date du 31 mai 2022.

Parmi les 23 patients « traités », le traitement a été administré à 7 patients au cours de la période évaluée. Aucun de ces patients n'a arrêté le traitement au cours de la période.

Pour les 16 autres patients « traités », aucune fiche de suivi n'a été reçue en date du 31 mai 2022 malgré les relances effectuées. Par conséquent, il n'y a pas d'information disponible sur la date d'administration.

→ Caractéristiques des patients « traités »

L'âge moyen des 23 patients « traités » est de 40,2 ans (écart-type (ET) 9,9 ans). Il s'agit de 21 femmes et 2 hommes, avec un poids moyen de 66,3 kg (ET 18,0 kg).

L'ancienneté du diagnostic de LES est en moyenne de 13,9 ans (ET 8,2 ans). Il s'agit pour les 23 patients d'un LES modéré à sévère actif, avec :

- un score moyen SELENA – SLEDAI (n = 21) de 9,7 (\pm 5,3) et
- un score moyen PGA (*Physician Global Assessment*) (n = 15) de 2,3 (\pm 0,7).

En moyenne, à l'inclusion, les patients avaient 6,1 articulations douloureuses (\pm 5,9 ; n = 16) et 1,9 articulations gonflées (\pm 2,9 ; n = 15). Le score CLASI-A moyen (n = 14) est de 11,9 (\pm 8,2).

Vingt-deux patients sur 23 avaient été traités préalablement par belimumab sur une durée moyenne de 13,4 mois (\pm 13,8). Un patient n'avait pas été traité préalablement par belimumab (patient préalablement en ATUn) car il avait été inclus dans l'étude TULIP-2 en février 2017, étude dont l'un des critères d'exclusion était une mise sous traitement par belimumab.

Les principaux traitements concomitants étaient des corticoïdes (17,6 %) et d'autres immunosuppresseurs (31,9 %) dont l'hydroxychloroquine (5,5 %), le méthotrexate (4,4 %), le lénalidomide (4,4 %) et la chloroquine (1,1 %).

→ Caractéristique des patients « exposés »

Sept patients ont été exposés au traitement pendant la durée de l'ATUc. Il s'agit des 7 patients pour lesquels au moins une fiche de suivi a été reçue permettant de connaître la date de la première administration.

L'âge moyen des 7 patients exposés est de 40,6 ans (\pm 12,3 ans). Il s'agit de 7 femmes, avec un poids moyen de 63,8 kg (\pm 8,2 kg).

L'ancienneté du diagnostic de LES est en moyenne de 12,4 ans (\pm 7,4 ans). Il s'agit pour les 7 patients d'un LES modéré à sévère actif, avec :

- un score moyen SELENA – SLEDAI (n = 7) de 10,3 (\pm 5,9) et
- un score moyen PGA (*Physician Global Assessment*) (n = 5) de 2,0 (\pm 0,4).

En moyenne, à l'inclusion, les patients avaient 6,0 articulations douloureuses (\pm 7,7 ; n = 4) et 1,8 articulations gonflées (\pm 3,5 ; n = 5). Le score CLASI-A moyen (n = 3) est de 20,3 (\pm 4,6).

Six patients sur 7 avaient été traités préalablement par belimumab sur une durée moyenne de 12,2 mois (ET 14,4). Un patient n'avait pas été traité préalablement par belimumab (patient préalablement en ATUc) car il avait été inclus dans l'étude TULIP-2 en février 2017, étude dont l'un des critères d'exclusion était une mise sous traitement par belimumab

Les principaux traitements concomitants étaient les corticoïdes (24 %, n = 6) et les autres immunosuppresseurs (44,0 %, n = 11) donc l'hydroxychloroquine (28,0 %, n = 7), le méthotrexate (12,0 %, n = 3), le légalidomide (4,0 %, n = 1).

→ Suivi des 7 patients « exposés »

En moyenne, les patients exposés ont réalisé 2,4 visites (\pm 1,1), avec un minimum de 1 visite et un maximum de 4 visites. La durée de suivi moyenne par patient est de 4,5 mois (\pm 2,0) et la durée moyenne d'exposition au traitement est de 5,7 mois (\pm 3,3 ; Min 1,6 mois ; Max 11,4 mois). Le délai de 4 semaines entre la dernière injection et l'injection en cours a été respecté.

Tous les patients exposés (n = 7) ont eu une amélioration clinique pendant toute la durée de suivi. Après un mois de traitement :

- le nombre d'articulations douloureuses est passé de 6,0 en moyenne à 1,2 ;
- les articulations gonflées sont passés de 1,8 en moyenne à 0,3 ;
- une amélioration des scores d'activité de la maladie (SELENA-SLEDAI, BILAG), d'évaluation de l'activité globale de la maladie par le clinicien (PGA), et d'atteinte cutanée (CLASI-A) a également été enregistrée.

→ Données de pharmacovigilance

A la date du 31 mai 2022, sur l'ensemble de la population de tolérance, six patients ont eu 6 cas avec suspicion d'effet indésirable (considéré comme relié à l'anifrolumab) et 15 événements indésirables (considérés comme non reliés à l'anifrolumab). Sur l'ensemble des cas rapportés, 2 cas ont été considérés comme graves mais non reliés à l'anifrolumab. Aucun cas ne comprenait des événements d'évolution fatale ou avec mise en jeu du pronostic vital.

Aucune alerte particulière n'a été soulevée chez les patients traités dans le cadre de l'ATUc.

L'analyse des données de pharmacovigilance montre que l'anifrolumab présente un profil de tolérance conforme à celui décrit dans le RCP et le PUT.

7.6 Résumé & discussion

Le laboratoire sollicite l'inscription de SAPHNELO (anifrolumab) dans le « traitement additionnel chez les patients adultes atteints de LES modéré à sévère, actif avec présence d'autoanticorps malgré un traitement standard » (AMM) dans un périmètre restreint par rapport à cette indication, c'est-à-dire uniquement « **chez les patients ne présentant pas de néphrite lupique active sévère ou de lupus actif sévère du système nerveux central** ».

Le laboratoire a fourni à l'appui de sa demande deux études de phase III, randomisées, en double aveugle, d'une durée de 52 semaines ayant comparé l'anifrolumab (150 mg et 300 mg dans TULIP-1 et 300 mg dans TULIP-2) au placebo et une étude de phase IIb randomisée, en double aveugle d'une durée de 52 semaines ayant comparé l'anifrolumab 300 mg et 1000 mg au placebo (MUSE).

Seuls les résultats relatifs à la dose de 300 mg, seule dose retenue dans l'AMM, seront résumés ci-après.

Les patients inclus étaient des adultes atteints de LES selon les critères de l'ACR (1997) actif modéré à sévère malgré un traitement standard à dose stable. Les patients ne devaient pas avoir d'atteintes rénales ou neurologiques sévères. Les patients ont été randomisés pour recevoir l'anifrolumab (aux doses prévues par les différents protocoles d'étude) ou le placebo toutes les 4 semaines par perfusion intraveineuse d'une durée de 30 min dans les études TULIP-1 et 2 et de 60 minutes dans l'étude MUSE. Ils pouvaient recevoir un traitement concomitant par corticoïdes à dose de charge en cas d'augmentation de l'activité de la maladie puis à doses décroissantes. Une dose cible devait être atteinte dans la période précédant l'évaluation du critère de jugement principal.

Après démonstration de la signification statistique du critère principal, il était prévu de tester les 5 critères de jugement secondaires avec une procédure pondérée de Holm (avec recyclage du risque alpha) afin de contrôler l'inflation du risque alpha au seuil bilatéral de 5 %.

→ Efficacité (dont qualité de vie)

Dans l'étude TULIP-1, 457 patients ont été inclus dont 180 dans le groupe anifrolumab et 184 dans le groupe placebo. Moins de 20 % des patients ont eu recours à un traitement concomitant dans les conditions définies par le protocole.

Aucune différence n'a été mise en évidence entre l'anifrolumab 300 mg et le placebo en termes de pourcentage de réponses SRI-4 à la semaine 52 (critère de jugement principal) : 36,2 % dans le groupe anifrolumab 300 mg versus 40,4 % dans le groupe placebo ($p = 0,412$).

Une réponse SRI-4 est définie par :

- une diminution du score SLEDAI-2K par rapport à sa valeur initiale ≥ 4 ;
- l'absence de nouvelle atteinte d'un système ou organe par rapport à l'état initial (pas de nouvelle atteinte très active (BILAG A) et pas plus de 1 nouvelle atteinte modérée (BILAG B)) ;
- l'absence d'aggravation de la maladie selon le jugement de l'investigateur (PGA) (aggravation définie par une augmentation du score de l'échelle visuelle analogique $\geq 0,3$ point [soit 10 % du score total, score total variant de 0 à 3]) ;
- pas d'arrêt du traitement de l'étude, ni recours à un autre traitement au-delà des seuils autorisés par le protocole.

Dans l'étude TULIP-2, 365 patients ont été inclus dont 181 dans le groupe anifrolumab 300 mg et 184 dans le groupe placebo. Moins de 20 % des patients ont eu recours à un traitement concomitant dans les conditions définies par le protocole.

Les patients répondeurs BICLA définis par l'ensemble des critères suivants :

- une amélioration de l'activité de la maladie mesurée par l'échelle BILAG-2004 :

- tout système ou organe avec maladie très active à l'inclusion (BILAG A) amélioré (BILAG B, C ou D),
- tout système ou organe avec maladie modérément active à l'inclusion (BILAG B) amélioré (BILAG C ou D) ;
- l'absence de nouvelle atteinte d'un système ou organe par rapport à l'état initial (pas de nouvelle atteinte très active (BILAG A) et pas plus de 1 nouvelle atteinte modérée (BILAG B)) ;
- l'absence d'aggravation globale de la maladie, aggravation définie par toute augmentation du score SLEDAI-2K (> 0) ;
- l'absence d'aggravation de la maladie selon le jugement de l'investigateur (PGA), aggravation définie par une augmentation du score de l'échelle visuelle analogique $\geq 0,3$ point ;
- pas d'arrêt du traitement de l'étude, ni recours à un autre traitement au-delà des seuils autorisés par le protocole.

Les résultats ont montré la supériorité de l'anifrolumab 300 mg par rapport au placebo sur la réponse BICLA à la semaine 52 : 47,8 % versus 31,5 % soit une différence de 16,3 % (IC_{95%} = [6,3 ; 26,3], $p = 0,0013$).

La supériorité de l'anifrolumab 300 mg par rapport au placebo a également été démontrée sur les 3 premiers des 5 critères de jugement secondaires ayant fait l'objet d'un ajustement du risque alpha :

- réponse BICLA à la semaine 52 chez les patients à signature interféron élevée : 48,0 % versus 30,7 % ($p = 0,0022$),
- diminution durable des corticoïdes à la semaine 52 chez les patients recevant ≥ 10 mg/jour de prednisone ou équivalent : 51,5 % versus 30,2 % (0,0135)
- réponse CLASI à la semaine 12 chez les patients ayant un score CLASI ≥ 10 à l'inclusion (soit 34,6 % de l'effectif) : 49,0 % versus 25,0 % ($p = 0,0392$).

En revanche aucune différence significative n'a été observée sur les symptômes articulaires et sur la fréquence des poussées.

Au préalable, **dans l'étude MUSE de phase IIb, la supériorité de l'anifrolumab 300 mg par rapport au placebo avait été démontrée sur la réponse SRI-4 à la semaine 24 associée à une diminution durable des corticoïdes** : 34,3 % versus 17,6 % avec un OR = 2,38 (IC_{90%} = [1,33 ; 4,26], $p = 0,014$ statistiquement significatif au seuil prévu de 0,1). Cependant, ce résultat ne peut être considéré comme pertinent dans le cadre de cette évaluation puisque le bénéfice sur la réponse SRI-4 n'a été confirmé dans l'étude de phase III TULIP-1.

Une méta-analyse de comparaison indirecte en réseau (méthode Bayésienne selon le guide du NICE) n'a pas mis en évidence de différence entre l'anifrolumab et le belimumab chez des patients atteints de LES modéré à sévère et traités par un traitement standard.

La qualité de vie des patients a été analysée dans les études TULIP-1 et TULIP-2 à l'aide des échelles de qualité de vie FACIT-fatigue et SF-36. Compte tenu du caractère exploratoire de ces données, aucun résultat ne peut être retenu sur ces critères.

→ Tolérance

Les effets indésirables les plus fréquemment observés avec l'anifrolumab dans les études cliniques ont été : infection des voies respiratoires supérieures essentiellement non graves (34 %), bronchite (11 %), réaction liée à la perfusion (9,4 %) et zona (6,1 %). L'effet indésirable grave le plus fréquent était le zona (0,4 %).

Des réactions d'hypersensibilité ont été rapportées chez 2,8 % des patients sous anifrolumab (versus 0,6 % dans le groupe placebo) survenues au cours des 6 premières perfusions.

Les réactions liées à la perfusion les plus fréquents ont été des céphalées, des nausées, des vomissements, une fatigue et des vertiges) ; aucune n'était grave, et aucune n'a conduit à l'arrêt du traitement par l'anifrolumab. Les réactions liées à la perfusion ont été le plus souvent signalées au début du traitement, lors de la première et de la deuxième perfusion, avec moins de signalements lors des perfusions suivantes.

Dans les études de phase III, des anticorps dirigés contre le médicament ont été détectés au cours du traitement chez 6 des 352 (1,7 %) patients traités par l'anifrolumab à la posologie recommandée durant la période d'étude de 60 semaines, sans impact connu sur la clinique.

Il n'y a pas de risques importants identifiés faisant l'objet d'une surveillance particulière dans le Plan de gestion des risques mais il est fait mention des tumeurs malignes et des infections graves comme risques importants potentiels. L'effet de l'anifrolumab sur la réponse vaccinale n'est pas connu.

→ Discussion

Les études ont été réalisées avec une méthode robuste en prenant compte le risque d'inflation du risque alpha liée à la multiplicité des tests dans les deux études de phase III.

L'étude de phase IIb MUSE a mis en évidence la supériorité de l'anifrolumab 300 mg par rapport au placebo sur la réponse SRI-4 associée à la diminution durable des corticoïdes. Les analyses exploratoires ont suggéré que l'effet était porté par les deux composantes du critère de jugement (62,8 % vs 38,8 % pour la réponse SRI-4 et 59,1 % vs 24,5 % pour la diminution durable des corticoïdes). Cependant, la supériorité de l'anifrolumab par rapport au placebo n'a pas été confirmée dans l'étude TULIP-1 sur le critère SRI-4, critère de jugement principal de l'étude. Par conséquent, le résultat de l'étude MUSE ne peut être considéré comme pertinent dans le cadre de cette évaluation puisque le bénéfice sur la réponse SRI-4 n'a pas été confirmé dans l'étude de phase III TULIP-1.

Il convient de noter, que la population incluse dans l'étude MUSE était moins sévère que celle des études de phase III (60 % de formes avec SLEDAI-2K \geq 10 dans l'étude MUSE versus 72 % dans les études TULIP-1 et 2). Dans les études ayant évalué le belimumab, et qui avaient démontré sa supériorité par rapport au placebo en termes de réponse SRI (score similaire au SRI-4), la population des patients ayant un score SELENA-SLEDAI \geq 10 représentait 52 % de la population totale. La différence de sévérité des populations incluses pourrait expliquer les différences de résultats entre les études MUSE et TULIP-1 et entre l'anifrolumab et le belimumab.

Dans l'étude de phase III TULIP-2, les résultats ont été significatifs en faveur de l'anifrolumab sur la réponse BICLA à la semaine 52, avec une différence qui peut être considérée comme modeste.

Les score SRI-4 et BICLA sont des critères composites prenant en compte l'activité de la maladie sur les divers systèmes ou organes, l'amélioration et/ou l'absence d'aggravation de la maladie, l'appréciation globale du médecin et l'absence d'arrêt du traitement ou de recours à un autre traitement au-delà des seuils autorisés par le protocole. Bien que ces scores composites soient recommandés par l'EMA¹⁹ pour l'évaluation des médicaments du lupus compte tenu du polymorphisme de la maladie, ils sont difficiles à interpréter, d'autant plus que le laboratoire n'a pas choisi en critères de jugement secondaires clés, les composantes de ces scores, conformément aux recommandations de l'EMA. Il est regrettable de ne pas disposer de données de qualité de vie robustes dans une maladie qui procure une grande fatigue aux patients et affecte leur qualité de vie, ce qui peut être le reflet du bénéfice clinique global ressenti par le patient.

Après les résultats négatifs de l'étude TULIP-1, le critère de jugement principal de l'étude TULIP-2 a été modifié par l'utilisation du score BICLA pour mieux prendre en compte les améliorations des

19 https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-systemic-lupus-erythematosus-lupus_en.pdf

manifestations de la maladie dans tous les systèmes ou organes avec activité modérée à sévère de la maladie, contrairement au score SRI-4 qui ne prend en compte que les résolutions complètes de l'activité de la maladie dans certains organes. Dans ces nouvelles conditions, évaluant plus finement l'effet du traitement, l'anifrolumab a été supérieur au placebo sur la réponse BICLA et il a été démontré une diminution durable des corticoïdes à la semaine 52.

On ne dispose pas d'étude comparative versus le belimumab, anticorps monoclonal anti-protéine Blys, ayant une AMM dans le LES. Le belimumab n'était pas un comparateur optimal dans la mesure où son AMM le réserve aux patients ayant une activité élevée de la maladie²⁰ contrairement à l'anifrolumab qui a été évalué et qui a obtenu une AMM dans les formes modérées à sévères. Toutefois, le belimumab ayant été évalué chez des patients ayant une activité modérée à sévère de la maladie, une méta-analyse en réseau a été réalisée. Celle-ci n'a pas mis en évidence de différence entre l'anifrolumab et le belimumab. Cependant, les résultats de cette méta-analyse doivent être interprétés avec prudence puisque celle-ci n'a pas étudié le critère SRI-4 alors que les deux études qui ont évalué le belimumab ont démontré sa supériorité par rapport au placebo sur le SRI (similaire au SRI-4) qui était le critère principal de ces études contrairement à l'anifrolumab qui n'a pas démontré sa supériorité par rapport au placebo sur le SRI-4 dans l'étude de phase III TULIP-1. Par ailleurs, les populations n'étaient pas homogènes entre les études car celles ayant évalué l'anifrolumab comportaient 60 % (MUSE) et 72 % (TULIP-1 et 2) de patients sévères alors que les études ayant évalué le belimumab comportaient seulement 52 % de patients sévères.

Aussi, les données ne permettent de situer de façon robuste l'anifrolumab par rapport au belimumab en l'absence de comparaison directe entre les deux traitements, en particulier chez les patients ayant une maladie sévère (AMM du belimumab).

On ne dispose pas de données dans les formes sévères rénales et neurologiques, or ces formes sont fréquentes et de mauvais pronostic. Il convient de noter que le plan de développement clinique prévoit un développement spécifique dans l'indication de la néphrite lupique.

La tolérance est acceptable marquée principalement par des infections des voies respiratoires supérieures non graves. Parmi les infections opportunistes, seul le zona a été rapporté avec une fréquence importante et représente l'effet indésirable grave le plus fréquent. Comme attendu avec un anticorps monoclonal administré en perfusion, des réactions d'hypersensibilité peuvent être observées (les réactions anaphylactiques sont peu fréquentes) et des réactions liées à la perfusion peuvent survenir en début de traitement, aucune n'ayant été grave dans les études. La survenue de tumeurs et les infections graves sont considérées pour l'instant comme des risques importants potentiels. Des données à plus long terme sont nécessaires pour évaluer ces risques.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance et malgré les limites en termes de transposabilité des résultats (pas de données dans les formes sévères rénales et neurologiques notamment), il est attendu un impact supplémentaire, bien que modeste, de l'anifrolumab en association au traitement standard, sur la morbidité dans les formes modérées du LES actif malgré le traitement standard. Dans les formes sévères, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire de l'anifrolumab par rapport au belimumab, auquel il n'a pas été comparé de façon robuste. L'impact supplémentaire sur la qualité de vie n'est à ce jour pas démontré.

En conséquence, SAPHNELO apporte une réponse partielle au besoin médical partiellement couvert identifié, notamment dans les formes modérées de la maladie, qui ne peuvent être traitées par le belimumab.

²⁰ BENLYSTA (belimumab), en association au traitement habituel, a une AMM 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.

7.7 Programme d'études

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

7.7.1.1 Etudes cliniques interventionnelles

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
D3461C00009 NCT02794285	Etude de poursuite du traitement chez les patients ayant participé aux études TULIP-1 et TULIP-2	Etude complétée décembre 2021
D3468C00003 NCT04931563	Etude de phase III, randomisée, comparative versus placebo, d'une durée de 52 semaines. Etude multicentrique, réalisée en Asie	Fin prévue en juin 2024
D3465C00001 TULIP SC NCT04877691	Nouvelle voie d'administration : voie sous-cutanée. Etude de phase III, randomisée, comparative versus placebo.	Fin prévue en 2024

7.7.1.2 Dans le cadre des activités de pharmacovigilance :

D3461C00023 (NAÏVE) : étude ouverte, multicentrique évaluant l'impact de l'anifrolumab sur la réponse vaccinale chez les patients atteints de LES modéré à sévère.

D3461R00028 : étude observationnelle (multi-base) évaluant l'utilisation et la tolérance de l'anifrolumab chez la femme enceinte atteinte de LES.

D3461R00046 : étude de cohorte non-interventionnelle et méta-analyse évaluant le risque de tumeur chez les patients atteints de LES traités par anifrolumab.

7.7.1.3 Etudes en vie réelle

Epidémiologie et fardeau du lupus érythémateux disséminé en France : une analyse de la base SNDS – Etude LUPIN-F (avis CESREES obtenu en octobre 2021 et autorisation CNIL en novembre 2021 : en attente de la contractualisation avec le CNAM)

7.7.2 Dans d'autres indications

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
Glomérulonéphrite lupique		
NCT02547922 TULIP-LN1	Etude de phase II, multicentrique, randomisée, en double aveugle, comparative versus placebo dont l'objectif est d'évaluer l'efficacité et la sécurité de deux doses d'anifrolumab, an association au traitement standard, chez des patients atteints de néphrite lupique active de classe histologique III ou IV associée ou non à une classe V.	Etude terminée
NCT05138133 IRIS	Etude de phase III, multicentrique, randomisée, en double aveugle, comparative versus placebo dont l'objectif est d'évaluer l'efficacité et la sécurité d'anifrolumab, an association au traitement standard, chez des patients atteints de néphrite lupique active de classe histologique III ou IV associée ou non à une classe V.	Fin prévue en 2027

8. Place dans la stratégie thérapeutique

Les traitements disponibles ne permettent pas d'envisager la guérison des patients mais ont pour objectif de préserver la qualité de vie des patients, leurs 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. La prise en charge est pluridisciplinaire et l'éducation thérapeutique du patient tient une place importante dans cette prise en charge.

Si l'évolution du LES s'est considérablement améliorée grâce au traitement précoce, la maladie peut rester très sévère, et éventuellement menacer le pronostic vital, le plus souvent en raison de l'atteinte rénale ou cardiaque. Par ailleurs, en raison de sa nature systémique et des atteintes rhumatismale et cutanées fréquentes, le LES est responsable d'une altération de la qualité de vie des patients dans ses différentes dimensions.

Le traitement de fond de première intention repose sur les antipaludéens de synthèse (hydroxychloroquine ou chloroquine) pouvant être associés aux corticoïdes à faibles doses. Des agents immunosuppresseurs ou immunomodulateurs [notamment le thalidomide (RTU) et le méthotrexate (hors AMM)] sont utilisés dans des formes plus sévères ou plus actives de la maladie, mal contrôlées par les antipaludéens de synthèse et les corticoïdes à faibles doses, ou dans des formes nécessitant l'administration prolongée de corticoïdes. Le choix du traitement est fonction du type d'atteinte et de sa sévérité.

Un traitement par belimumab I.V. est préconisé pour les formes actives du lupus systémique, chez l'adulte, avec présence d'auto-anticorps et activité de la maladie élevée (définie par exemple par la présence d'anticorps anti-ADN natif et un complément bas). Il doit être utilisé en association au traitement standard, après échec ou intolérance d'un traitement bien suivi par antipaludéens de synthèse, AINS, corticoïdes et/ou immunosuppresseurs en fonction des atteintes spécifiques. En l'absence de données dans les atteintes rénales et neurologiques sévères, il n'est pas recommandé de prescrire le belimumab dans ces formes de lupus.

D'autres médicaments sont utilisés hors AMM dans les formes réfractaires tels que le rituximab, le tacrolimus systémique, la ciclosporine, la dapsonne, les rétinoïdes ou le lenalidomide.

Place de SAPHNELO (anifrolumab) dans la stratégie thérapeutique :

Compte tenu :

- d'une efficacité modeste versus placebo, démontrée :
 - sur des critères composites (réponse SRI-4 dans l'étude de phase IIb MUSE, non confirmée dans l'étude de phase III TULIP-1, et réponse BICLA dans l'étude de phase III TULIP-2), en addition au traitement standard, chez les adultes atteints d'un lupus érythémateux systémique (LES) modéré à sévère, actif avec présence d'autoanticorps malgré un traitement standard, sans néphrite lupique active sévère et sans lupus actif sévère du système nerveux central,
 - et sur la réduction durable des corticoïdes,
- d'une efficacité démontrée plus spécifiquement sur la sévérité de l'atteinte cutanée, mais pas sur l'atteinte articulaire, atteintes prépondérantes chez les patients inclus dans les études,
- de l'absence de démonstration d'un effet sur la fréquence des poussées, la fatigue et la qualité de vie,
- d'une tolérance à court terme marquée principalement par un risque infectieux (infections des voies aériennes supérieures, zona), des réactions au site d'injection et des réactions liées à la perfusion en début de traitement,

SAPHNELO (anifrolumab) est un traitement de 2^e ligne, en addition au traitement standard (antipaludéens de synthèse, corticoïdes, et en cas d'échec,

immunosuppresseurs/immunomodulateurs dont le thalidomide, le lénalidomide et le méthotrexate), chez les adultes atteints d'un LES modéré à sévère, actif avec présence d'autoanticorps malgré un traitement standard bien conduit. Dans les formes cutanées en échec du traitement standard, SAPHNELO (anifrolumab) représente une alternative à privilégier par rapport au thalidomide et au lénalidomide qui sont moins bien tolérés.

On ne dispose pas de données permettant de situer la place de SAPHNELO (anifrolumab) dans la stratégie thérapeutique par rapport à BENLYSTA (belimumab), toutefois, selon avis d'expert, SAPHNELO (anifrolumab), pourrait également avoir un intérêt en 3^e ligne de traitement après échec du belimumab (BENLYSTA).

SAPHNELO (anifrolumab) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique chez les patients ayant une néphrite lupique active sévère ou un lupus actif sévère du système nerveux central malgré le traitement standard en l'absence de données chez ces patients.

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

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

9. Conclusions de la Commission

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

9.1 Service Médical Rendu

- Le lupus érythémateux systémique (LES) est une maladie auto-immune, protéiforme, touchant principalement les femmes en période d'activité ovulatoire (9 femmes pour 1 homme), évoluant par poussées de sévérité variable et pouvant altérer la qualité de vie et mettre en jeu le pronostic vital.
- SAPHNELO 300 mg (anifrolumab), solution à diluer pour perfusion entre dans le cadre d'un traitement symptomatique.
- En traitements additionnel au traitement standard chez les adultes atteints d'un LES modéré à sévère actif avec présence d'autoanticorps malgré un traitement standard, sans néphrite lupique active sévère et sans lupus actif sévère du système nerveux central, le rapport efficacité/effets indésirables est important dans les formes cutanées compte tenu de la démonstration d'une efficacité spécifique sur l'atteinte cutanée (score CLASI) et modéré dans les autres formes.
- Il existe une alternative thérapeutique, BENLYSTA (belimumab), qui peut être utilisée chez les patients ayant une activité élevée du lupus malgré le traitement standard (excepté les formes sévères du système nerveux central), et en particulier, les patients atteints de néphrite lupique sévère.
- SAPHNELO (anifrolumab) est un traitement de 2^e ligne ou 3^e ligne (après échec du belimumab), en addition au traitement standard (voir le § 8. Stratégie thérapeutique). Ce traitement n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique chez les patients ayant une néphrite lupique active sévère ou un lupus actif sévère du système nerveux central malgré le traitement standard en l'absence de données chez ces patients.

→ Intérêt de santé publique

Compte tenu de :

- la gravité de la maladie invalidante et pouvant engager le pronostic vital et de sa prévalence
- du besoin médical partiellement couvert,
- la réponse partielle au besoin partiellement couvert identifié en raison :
 - d'un impact supplémentaire modeste démontré sur la morbidité en termes de réduction de l'activité de la maladie, d'épargne cortisonique et de réduction de l'atteinte cutanée,
 - de l'absence de données sur les formes sévères rénales et neurologiques,
 - d'une tolérance acceptable à court terme marquée principalement par des infections des voies aériennes supérieures sans caractères de gravité, un zona, un risque de réactions d'hypersensibilité et de réactions liées à la perfusion en début de traitement et un risque potentiel à long terme non évalué de survenue d'infections graves et de tumeurs,
- l'absence d'impact démontré sur l'organisation des soins :
- l'absence d'impact positif attendu sur le parcours de soins et/ou de vie (administration par perfusion en milieu hospitalier, pas d'effet démontré en termes de réduction de la fréquence des poussées et de la fatigue et en termes d'amélioration de la qualité de vie),

SAPHNELO (anifrolumab) 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 SAPHNELO (anifrolumab), solution à diluer pour perfusion, en addition au traitement standard, chez les adultes atteints de LES modéré à sévère actif avec présence d'auto-anticorps malgré un traitement standard, sans néphrite lupique active sévère et sans lupus actif sévère du système nerveux central, est :

- important dans les formes cutanées du LES,
- modéré dans les formes non cutanées du LES,

Le service médical rendu est insuffisant en cas de néphrite lupique active sévère ou de lupus actif sévère du système nerveux central pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale au regard des alternatives disponibles.

9.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- d'une efficacité modeste versus placebo, démontrée :
 - sur des critères composites (réponse SRI-4 dans l'étude de phase IIb MUSE, non confirmée dans l'étude de phase III TULIP-1, et réponse BICLA dans l'étude de phase III TULIP-2), en addition au traitement standard, chez les adultes atteints d'un lupus érythémateux systémique (LES) modéré à sévère, actif avec présence d'autoanticorps malgré un traitement standard, sans néphrite lupique active sévère et sans lupus actif sévère du système nerveux central,
 - et sur la réduction durable des corticoïdes chez les patients recevant ≥ 10 mg/jour de prednisone ou équivalent à l'inclusion,
- d'une efficacité démontrée versus placebo plus spécifiquement sur la sévérité de l'atteinte cutanée (atteinte prépondérante chez les patients inclus dans les études),

- d'une tolérance acceptable à court terme marquée principalement par un risque infectieux (infections des voies aériennes supérieures, bronchite et zona), des réactions au site d'injection et des réactions liées à la perfusion en début de traitement,

mais :

- de l'absence de démonstration d'un effet sur l'atteinte articulaire qui était également une atteinte prépondérante chez les patients inclus dans les études,
- l'absence de démonstration d'un effet sur la fréquence des poussées, la fatigue et la qualité de vie, qui sont des critères pertinents dans le LES,
- de l'absence de données robustes versus belimumab (BENLYSTA),
- de l'absence de données de tolérance à long terme permettant d'évaluer le risque d'infections graves et le risque cancéreux,

SAPHNELO 300 mg (anifrolumab), solution à diluer pour perfusion, en addition au traitement standard, chez les adultes atteints de LES modéré à sévère actif avec présence d'autoanticorps malgré un traitement standard, sans néphrite lupique et sans lupus actif sévère du système nerveux central :

- **apporte une amélioration du service médicale rendu mineure (ASMR IV) dans la stratégie thérapeutique dans les formes cutanées chez les patients inéligibles au belimumab ou en cas d'échec du belimumab ;**
- **n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique chez les patients éligibles au belimumab ou sans atteinte cutanée.**

9.3 Population cible

La population cible de SAPHNELO (anifrolumab) est définie par les patients adultes atteints de LES modéré à sévère actif avec présence d'autoanticorps malgré un traitement standard.

La prévalence du lupus érythémateux disséminé est estimée sur la base des ALD (code CIM-10 M32) à 61 cas/100 000, soient 38 490 adultes.

D'après les données de l'étude LUCIE (étude observationnelle rétrospective sur 2 ans, réalisée en France afin d'évaluer le coût médical annuel des patients adultes présentant un lupus actif et traités), parmi les patients adultes ayant un lupus érythémateux systémique et vus en consultation, 29 % ont un lupus actif, défini comme ayant une activité persistante de la maladie durant les 12 derniers mois ET ayant des autoanticorps (ANA et/ou anti-ADN natif) ET traités pour leur lupus systémique (corticoïdes, AINS, antipaludéens de synthèse, immunosuppresseurs, biothérapies)²¹.

Par conséquent, la population des patients adultes atteints de LES actif avec présence d'auto-anticorps malgré un traitement standard peut être estimée à 11 162 des 38 490 patients.

Toujours d'après l'étude LUCIE, parmi les patients atteints de LES actif, 28 % ont une atteinte rénale et 6 % une atteinte neurologique, conduisant à estimer que 28 à 34 % des patients avec un LES actif présenteraient une atteinte rénale et/ou neurologique, soit entre 3 125 et 3 795 patients non éligibles à un traitement par SAPHNELO.

Il n'existe pas de données épidémiologiques publiées présentant la répartition des patients atteints de LES en fonction des stades de sévérité de la maladie.

21 Haute Autorité de Santé. Commission de la transparence. BENLYSTA, avis du 29 février 2012. Accessible à l'adresse : https://www.has-sante.fr/jcms/c_1236104/fr/benlysta-avis-ct11779. Consulté le 9 février 2022.

Ainsi, la population cible de SAPHNELO peut être estimée au maximum entre 7 367 et 8 037 patients. Parmi ces patients, 75 à 80 % auraient une atteinte cutanée²².

10. Autres Recommandations de la Commission

→ Conditionnements

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

11. Informations administratives et réglementaires

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 14 mars 2022. Date d'examen : 12 octobre 2022. Date d'adoption : 19 octobre 2022. Date d'audition du laboratoire : 7 décembre 2022.
Parties prenantes (dont associations de patients et d'utilisateurs)	Oui (Association Française du Lupus et autres maladies auto-immunes)
Expertise externe	Oui
Présentations concernées	SAPHNELO 300 mg solution à diluer pour perfusion – 1 flacon en verre de 2 ml (CIP : 34009 550 873 6 6)
Demandeur	ASTRAZENECA
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	14/02/2022 (procédure centralisée) PGR
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I ATU nominative du 28 juin 2021 au 03 septembre 2021. ATU de cohorte dans une indication restreinte par rapport à celle du présent dossier depuis le 28 juin 2021 Médicament réservé à l'usage hospitalier. Prescription réservée aux spécialistes en médecine interne, rhumatologie, néphrologie ou dermatologie.
Code ATC	L04AA51

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

²² RESO : Centre de Référence de maladies auto-immunes systémiques rares Est Sud Ouest. <https://maladie-autoimmune.fr/lupus-systemique-maladie-auto-immune/#:~:text=En%20France%2C%20environ%2030%20000%20personnes%20sont%20atteintes,pour%20100000%20soit%20environ%201%20personne%20sur%2020000.>

12. Annexes

12.1 ANNEXE 1 : Critères de classification du lupus érythémateux systémique proposés par l'« *American College of Rheumatology* » (ACR) en 1982 et mis à jour en 1997

1. Rash malaire ;
2. Lupus discoïde ;
3. Photosensibilité ;
4. Ulcérations orales ou nasopharyngées ;
5. Arthrites non érosives touchant au moins 2 articulations périphériques, caractérisées par une douleur, un gonflement ou un épanchement ;
6. Pleurésie ou péricardite ;
7. Protéinurie persistante > 0,5 g/jour ou cylindrurie ;
8. Convulsions ou psychose (en l'absence de cause médicamenteuse ou métabolique) ;
9. 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 drogues cytopéniantes ;
10. Titre anormal d'anticorps antinucléaires par immunofluorescence (en l'absence de drogues inductrices) ;
11. Perturbations immunologiques :
 - Titre anormal d'anticorps anti-ADN natif, anticorps anti-Sm, ou présence d'anticorps antiphospholipides : sérologie syphilitique dissociée constatée à 2 reprises en 6 mois ou anticoagulant circulant de type lupique ou titre anormal d'anticorps anti-cardiolipine en IgG ou IgM.

La présence d'au moins 4 des 11 critères « de classification » proposés par l'ACR permet d'affirmer l'existence d'un LES avec une sensibilité et une spécificité de 96 %. Ces critères, qui surreprésentent les items dermatologiques, sont des critères de classification et ne doivent pas être utilisés dans un but diagnostique à l'échelon individuel (par exemple : le diagnostic de lupus systémique pourra être posé chez un patient avec une polyarthrite, des anticorps anti-nucléaires et des anticorps anti-Sm alors qu'il n'a que 3 critères ACR). Ils ne sont notamment pas pertinents pour identifier un éventuel LES chez un malade porteur d'un SAPL.

12.2 ANNEXE 2 : BILAG-2004 (« *British Isles Lupus Assessment Group-2004* »)

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. L'activité de la maladie dans huit systèmes/organes différents (constitutionnel, cutanéomuqueux, neurologique, musculo-articulaire, cardio-respiratoire, vasculaire, rénal et hématologique) est comptée séparément. L'indice comprend 86 items et inclut les résultats rénaux et hématologiques mais pas les tests immunologiques.

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).

12.3 ANNEXE 3 : SLEDAI-2K (« *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000* »)

Le SLEDAI-2K 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 des signes cliniques et des symptômes, des analyses biologiques et de l'évaluation du médecin.

Les signes cliniques étaient pris en considération s'ils étaient présents au moment de la visite ou pendant les 28 jours qui la précédaient. Les scores pondérés par organe/système (24 items au total) sont additionnés comme suit :

- système nerveux central et atteintes vasculaires (8 items) : score de 8 pour chaque item,
- système rénal et système musculo-articulaire (6 items) : score de 4 pour chaque item,
- peau et muqueuses et tests immunologiques (7 items) : score de 2 pour chaque item,
- signes généraux et tests hématologiques (3 items) : score de 1 pour chaque item.

Chaque item est coté absent (0) ou présent (1). Le score total du SLEDAI-2K varie de 0 à 105 (si le patient présente simultanément les 24 manifestations cliniques ou biologiques), un score de 0 signant une maladie inactive. Un score ≥ 20 correspond à une activité très importante du lupus systémique, un score > 20 est rare.

L'intensité de l'activité de la maladie est définie selon les scores SLEDAI-2K de la façon suivante : (Petri M, Buyon J and Kim M. Classification and definition of major flares in SLE clinical trials. *Lupus* 1999 ;8 : 685-691.) :

SLEDAI 0 = pas d'activité,

SLEDAI 1-5 = activité légère,

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

SLEDAI 6-10 = activité modérée,
SLEDAI 11-19 = activité importante,
SLEDAI \geq 20 = activité très importante.

Le SLEDAI-2K « clinique » représente un sous-score du SLEDAI-2K après exclusion des critères relatifs aux dosages biologiques (y compris les mesures immunologiques) :

Il inclut les manifestations suivantes : arthrites, myosites, rash, alopecie, ulcères muqueux, pleurésie, péricardite et vascularites,

Il exclut les manifestations suivantes : fièvre, céphalées et atteintes cérébrales.