

SYNTHÈSE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**BENLYSTA** (belimumab), anticorps monoclonal inhibant l'activation des cellules B**Progrès thérapeutique mineur dans la prise en charge du lupus systémique à l'exception des formes sévères d'atteinte rénale et neurologique****L'essentiel**

- ▶ BENLYSTA a l'AMM, en association au traitement habituel, chez les patients adultes atteints de lupus systémique actif, avec activité de la maladie élevée (définie par exemple par la présence d'anticorps anti-ADN natif et par un complément bas) malgré un traitement standard (antimalariques de synthèse, AINS, corticoïdes et/ou immunosuppresseurs, en fonction des atteintes spécifiques).
- ▶ Compte tenu d'une efficacité modeste, de l'absence de données dans les formes sévères d'atteinte rénale et neurologique et d'un doute sur un risque de cancer à long terme, le progrès thérapeutique apporté par BENLYSTA est mineur dans la prise en charge du lupus systémique actif.

Stratégie thérapeutique

- Le traitement de fond du lupus systémique, dont l'objectif est la prévention des rechutes, fait appel en première intention aux antimalariques de synthèse (chloroquine, hydroxychloroquine) et/ou aux corticoïdes à faibles doses.
- Dans les formes mal contrôlées par les antimalariques et les corticoïdes à faibles doses ou celles nécessitant l'administration prolongée de corticoïdes, on utilise des immunosuppresseurs ou immunomodulateurs ayant une AMM dans le lupus systémique (azathioprine, cyclophosphamide) ou sans AMM dans cette indication (léflunomide, méthotrexate, mycophénolate mofetil, ciclosporine).
- Dans les formes les plus sévères, les corticoïdes à fortes doses sont habituellement prescrits.
- Le choix du traitement est fonction du type d'atteinte et de sa sévérité (voir PNDS-ALD 21, janvier 2010).
- **Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique**

BENLYSTA, en association au traitement habituel, est un traitement de seconde intention du lupus systémique actif avec présence d'auto-anticorps et activité élevée de la maladie. Il s'adresse plus particulièrement à des formes modérées à sévères.

BENLYSTA n'ayant pas été étudié dans les atteintes rénales et neurologiques sévères, il n'est pas recommandé dans ce type d'atteinte.

Données cliniques

Le belimumab (10 mg/kg en perfusion IV d'une heure) a été comparé au placebo dans deux études randomisées regroupant 1 684 patients atteints de lupus systémique actif (score SELENA-SLEDAI ≥ 6 ¹, anticorps anti-nucléaires $\geq 1:80$ et/ou anticorps anti-ADN natif ≥ 30 unités/mL à deux mesures indépendantes) et recevant au moins un des médicaments suivants, inchangé et à dose stable depuis au moins 30 jours : AINS, antimalariques, corticoïdes, immunosuppresseurs.

Les traitements ont été administrés tous les 28 jours jusqu'à 48 semaines dans une étude et jusqu'à 72 semaines dans l'autre. Le critère de jugement principal était le pourcentage de répondeurs SRI (SLE Responder Index), mesuré à 52 semaines dans les deux études, défini par le pourcentage de patients satisfaisant simultanément aux trois conditions suivantes :

- réduction d'au moins 4 points du score SELENA-SLEDAI ;
- absence de nouvelle atteinte de système ou d'organe définie par un item BILAG A ou deux items BILAG B².

1 – Une baisse de 4 points ou plus a été définie dans les études comme une réduction cliniquement pertinente de l'activité de la maladie.

2 – Le score BILAG est basé sur le principe de l'intention du médecin de traiter un processus pathologique. BILAG A [Action] : manifestations graves de la maladie nécessitant de fortes doses de corticoïdes et/ou des agents cytotoxiques. BILAG B [Beware] : manifestations plus modérées de la maladie nécessitant de faibles doses de corticoïdes, des antipaludéens ou des anti-inflammatoires non stéroïdiens.

– absence d'aggravation de l'état de santé global du patient jugé par le médecin, l'aggravation étant définie par une augmentation > 0,30 point sur l'échelle PGA (score de 0 à 3 évaluant les poussées, de légère à sévère).

- Le pourcentage de répondeurs SRI à 52 semaines a été plus élevé avec le belimumab qu'avec le placebo dans les deux études :
 - 57,6 % vs 43,6 % ($p = 0,0006$) dans l'une
 - 43,2 % vs 33,8 % ($p = 0,0207$) dans l'autre
 - et 50,6 % vs 38,8 % ($p < 0,0001$) dans leur analyse combinée.

Ces différences en faveur du belimumab sont modestes.

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

- score SELENA-SLEDAI ≥ 10 : 18,9 %
- prise de corticoïdes et taux C3/C4 bas à l'inclusion : 21,1 %
- taux C3/C4 bas et auto-anticorps anti-ADN natif : 19,8 %.

- Les événements indésirables plus fréquents avec le belimumab qu'avec le placebo ont été : diarrhée (12,2 % vs 9,9 %), nausées (15,1 % vs 12,6 %), infections (70 % vs 67 %), fièvre (9,6 % vs 7,9 %), réactions liées à la perfusion incluant des réactions d'hypersensibilité (16,9 % vs 14,7 %), troubles psychiques (insomnie, dépression, anxiété), leucopénie, douleurs des extrémités.

Des précautions doivent être prises pour minimiser le risque de réaction d'hypersensibilité, qui peut mettre en jeu le pronostic vital (voir RCP). Le risque d'infections, en particulier opportunistes, et le risque de survenue de cancers doivent être surveillés.

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par BENLYSTA est important.
- L'amélioration du service médical rendu** par BENLYSTA est mineure (ASMR IV) dans la prise en charge du lupus systémique actif avec présence d'auto-anticorps et activité de la maladie élevée malgré un traitement standard, 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.
- Avis favorable à la prise en charge à l'hôpital.

* Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La Commission de la transparence de la HAS évalue le SMR, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la solidarité nationale.

** L'amélioration du service médical rendu (ASMR) correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament par rapport aux traitements existants. La Commission de la transparence de la HAS évalue le niveau d'ASMR, cotée de I, majeure, à IV, mineure. Une ASMR de niveau V (équivalent de « pas d'ASMR ») signifie « absence de progrès thérapeutique ».

