

Par le Docteur Fleur COHEN (Janvier 2018)

Résumé 1

Une étude randomisée de phase III sur l'intérêt du belimumab au cours du lupus systémique chez les patients Coréens, Japonais et Chinois

Le belimumab est un anticorps monoclonal humain qui se lie au BLYS soluble et inhibe son activité. Le belimumab a une autorisation d'utilisation à la dose de 10 mg/kg, par voie veineuse, aux Etats-Unis et en Europe pour traiter les patients adultes avec un lupus systémique (LS) actif avec anticorps positifs malgré le traitement usuel. En effet, l'efficacité et la tolérance du belimumab ont été démontrés dans 3 études de phase III (2 avec le belimumab par voie veineuse : BLISS-52, menée en Europe, Amérique du Sud et Asie ; BLISS-76, menée en Europe et Amérique du Nord ; et une sur la voie sous-cutanée : BLISS-SC menée en Europe, Amérique du Nord et du Sud, Asie et Australie). Ces études ont été complétées par des phases d'extension qui ont confirmé l'efficacité et l'épargne cortisonique rendue possible par l'ajout de ce traitement. La prévalence du LS en Chine et à Hong-Kong varie entre 38 et 60 pour 100 000 habitants. En Corée, la prévalence a été estimée à 26/100 000. Dans un registre de LS en Chine, la prévalence des atteintes hématologiques et rénale était augmentée comparativement aux populations européennes, alors que les atteintes neurologiques étaient moins fréquentes. Cette étude de phase III cherchait à étudier l'efficacité et la tolérance du belimumab dans les populations asiatiques, dans les situations conformes à l'AMM européenne (en ajout du traitement standard chez les patients actifs – SELENA-SLEDAI ≥ 8 - avec anticorps positifs). Le recrutement s'est fait en Chine (75%), au Japon (15%) et en Corée du Sud (10%) entre 2011 et 2015. Il s'agit d'une étude financée par GSK, de grande ampleur puisque 707 patients ont été randomisés en 2 :1 (236 dans le bras placebo et 470 dans le bras belimumab). La population était globalement comparable dans les 2 bras comprenant 90% de femmes d'âge moyen 32 ans. Soixante-dix pourcent des patients étaient traités par hydroxychloroquine, 98% par corticoïdes – avec une dose moyenne au début de l'étude de 16-17 milligrammes/jour, et 64% recevaient un immunosuppresseur, majoritairement du mycophenolate. Les atteintes du LS étaient finalement assez comparables à celles des essais BLISS-56 et 72 avec 25 % de patients avec des atteintes rénales – mais non actives au moment de la randomisation car il s'agissait , avec les atteintes neurologiques évolutives, d'un critère d'exclusion. Enfin, 70% des patients avaient des anticorps anti-ADN positifs et 70% avaient un C3 bas. Le critère principal de jugement était atteint avec un pourcentage de patients répondeurs (selon le SRI4) à 52 semaines de 54% versus 40%. Cette réponse était observée dès la 12^{ème} semaine. Les effets indésirables étaient comparables dans les 2 bras (75% des patients ont eu au moins un effet indésirable, généralement léger ou modéré). Trois patients ont eu des idées suicidaires dans le groupe belimumab versus 2 dans le groupe placebo. Un carcinome du col de l'utérus était observé dans le bras belimumab. En raison d'une fréquence élevée d'anticorps anti-HbC positifs en Chine, ces patients ont été autorisés à participer à l'étude, si la PCR VHB était négative. Soixante-dix-huit patients avec anti-HbC positifs ont donc participé (la PCR étant toujours négative, il n'est pas précisé si les patients étaient traités ou non par anti-viral), aucun n'a eu de réactivation virale B sous belimumab.

	BLISS-52	BLISS-76	BLISS-SC	Zhang et al.
	Navarra et al.	Furie et al.	Stohl et al.	ARD 2018
Année	2011	2011	2017	2018
Nombre de patients	867 (288 placebo, 289 belimumab 1 mg/kg, 290 belimumab 10 mg/kg) SELENA-SLEDAI \geq 6 Age moy 35 ans	819 (275 placebo, 271 belimumab 1 mg/kg, 273 belimumab 10 mg/kg) SELENA-SLEDAI \geq 6 Age moy 40 ans	836 (280 bras placebo et 556 bras belimumab) SELENA-SLEDAI \geq 8 Age moyen 38.5 ans	677 (226 bras placebo et 451 bras belimumab) SELENA-SLEDAI \geq 8 Age moyen 31 ans
Régions	Amérique latine 50%, Asie 40%, Europe de l'Est 10%	21% hispaniques	Europe (30%) Amérique (50%) dont USA 30% Asie 20%	Chine 75% Japon 15% Corée du Sud 10%
Atteintes d'organes	Rein 15% Hemato 20%	Rein 7% Hemato 13%	Rein 10-15% Hémato 8%	Rein 25% Hemato 21%
Traitements au début de l'étude	HCQ 68% CT 96% IS 42%	HCQ 64% CT 75% IS 55%	HCQ 75% CT 85% IS 50%	HCQ 70% CT 98% IS 64%
Schéma de l'étude (toutes en ajout du ttt usuel)	Belimumab 1 ou 10 mg/kg J0-J14-J28 puis /4 semaines versus placebo	Belimumab 1 ou 10 mg/kg J0-J14-J28 puis /4 semaines versus placebo	Belimumab 200 mg /semaine en sous-cutané versus placebo	Belimumab 10 mg/kg IV J0-J14-J28 puis /4 semaines versus placebo
Critère principal	Pourcentage de répondeurs (SRI index) à 52 semaines	Pourcentage de répondeurs (SRI index) à 52 semaines	Pourcentage de répondeurs (SRI4 index) à 52 semaines	Pourcentage de répondeurs (SRI4 index) à 52 semaines
Pourcentage de patients répondeurs	51 % (beli 1) 58 % (beli 10) 44% (placebo)	41% (beli 1) 43% (beli 10) 33% (placebo)	61% bras belimumab 48% bras placebo	54% bras belimumab 40% bras placebo
Effets indésirables	92% dans tous les groupes	93% sous belimumab 92% bras placebo	84% groupe belimumab 81% groupe placebo	75% dans les 2 groupes
Remarques particulières	Effet du belimumab dès 12 semaines Neuf décès (6 beli/ 3 placebo)	Suivi jusqu'à 76 semaines	2 cas d'hypo-gammaglobulinémie groupe belimumab	Idées suicidaires chez 3 patients bras beli, 2 bras placebo

Au total, cette 4^{ème} étude randomisée de phase III confirme l'intérêt du belimumab pour l'amélioration des symptômes et signes du LS et la réduction de dose de la corticothérapie. À nouveau, les patients avec atteinte rénale ou neurologique étaient exclus. Pour ces patients, on ne dispose donc que d'études de cohortes.

Zhang F, Bae SC, Bass D et al. A pivotal phase III, randomised, placebo-controlled study of belimumab in patients with systemic lupus erythematosus located in China, Japan and South Korea. *Ann Rheum Dis.* 2018 Jan 2. ([PubMed](#))
