

Par le Docteur Fleur COHEN (Février 2018)

L'efficacité à long terme du belimumab dans le lupus systémique : les résultats de la phase d'extension de l'étude américaine BLISS-76

Le mois dernier, vous avez pu prendre connaissance des résultats d'une 4^{ème} étude randomisée sur l'efficacité du belimumab dans le lupus systémique (LS), dans la population asiatique, commentée dans la veille bibliographique. Ce mois-ci, sortent les résultats de l'étude d'extension de BLISS-76. Pour mémoire, cette étude publiée en 2011 rapportait les résultats du belimumab versus placebo chez 819 patients (275 recevant le placebo, 271 recevant le belimumab à 1 mg/kg et 273 recevant le belimumab à 10 mg/kg). Cette étude était marquée par une proportion assez faible de patients sous corticoïdes (75%), et le pourcentage de répondeurs à 52 semaines était de 43% dans le groupe belimumab (10 mg/kg) versus 33% dans le groupe placebo, ce qui permettait de conclure à une supériorité du belimumab à cette dose. A l'issue de cette étude qui suivait les patients jusqu'à 76 semaines, et d'une autre (BLISS-52), les patients pouvaient être inclus dans une étude d'extension, dont les résultats intermédiaires avaient été publiés en 2016. Cette étude-ci présente les résultats de la poursuite du belimumab chez les patients américains uniquement, ayant été inclus dans BLISS-76. Dans cette phase d'extension, les patients du bras belimumab 10 mg/kg poursuivaient le même traitement, ceux du bras belimumab 1 mg/kg recevaient le belimumab à 10 mg/kg (soit une augmentation de la dose), et ceux ayant reçu le placebo étaient mis sous belimumab 10 mg/kg, toutes les 4 semaines dans tous les cas, et les patients devant recevoir le traitement d'extension au plus dans les 8 semaines suivant la fin de l'étude initiale. Dans tous les bras, le traitement habituel était poursuivi. Les patients qui avaient d'après l'investigateur une maladie non contrôlée à l'issue des 76 semaines ou une pathologie aiguë ou chronique intercurrente non liée au lupus étaient exclus. Les investigateurs n'avaient pas connaissance du traitement reçu à la phase initiale jusqu'à la publication des résultats de l'étude (mais en ont probablement eu connaissance à partir de 2011, sachant que cette phase d'extension a été menée de 2008 à 2015).

Les résultats portent ainsi sur 268 patients (pour mémoire, seuls les patients américains participaient à cette phase d'extension), parmi lesquels 140 recevaient les 48 semaines de traitement complémentaire, 128 sortaient en cours d'étude (31 pour raisons personnelles, 25 pour effet indésirable, 22 pour une raison autre – non précisée, 17 sur décision de l'investigateur, 14 pour manque d'efficacité, 12 perdus de vue, 6 non compliance), les caractéristiques des patients étant globalement similaires entre ceux sortis en cours d'étude et ceux qui avaient complété la phase d'extension. Les patients étaient majoritairement non actifs (SELENA-SLEDAI < ou = à 9) au début de cette phase d'extension. Tous les patients sauf 1 avaient des effets indésirables, dont 145 (54%) considérés comme potentiellement en lien avec le traitement. Ces effets indésirables étaient variés : arthralgies, nausées et céphalées étant les plus fréquents, les infections et un cas d'adénocarcinome intracanaire du sein étant les plus graves. Il faut noter que 100 patients (soit 37%) ont eu un effet

indésirable de grade 3 ou 4. Deux décès sont survenus au cours de cette phase d'extension. Trente-trois patients (12.4%) avaient une maladie active au point intermédiaire de 1 an, et 31.5% au point intermédiaire de 7 ans, en incidence cumulée 56% avaient fait au moins une poussée au point intermédiaire de 1 an et 92% à 7 ans (dont 21% de poussées sévères).

Cette étude montre que l'efficacité du belimumab est soutenue dans le temps, avec $\frac{3}{4}$ des patients qui n'ont pas de maladie active à 7 ans. Les données sont limitées par l'absence de placebo et le biais de sélection lié aux arrêts de traitement. Les pourcentages d'infection étaient globalement stables sur les 7 ans de l'étude (de 0 à 3% par an pour les infections sévères) ; le risque de zona était globalement stable sur la période de l'étude.

Richard Furie et al. Long-term safety and efficacy of belimumab in patients with systemic lupus erythematosus : a continuation of the Phase 3 united States BLISS-76 trial. Arthritis and Rheumatology published online February 2, 2018 ([PubMed](#))
