

INDICATION 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.

AMM européenne

■ 14/02/2022

Avis HAS/CT

■ 7/12/2022

Agrément aux collectivités

■ JO 20/09/2023 (à l'exclusion de la néphrite lupique active sévère et du lupus actif sévère du système nerveux central)

Inscription liste en sus

■ JO 20/09/2023 (UNIQUEMENT si absence de néphrite lupique active sévère et absence de lupus actif sévère du système nerveux central, dans les formes cutanées chez les patients inéligibles au belimumab ou en cas d'échec du belimumab »)

Avis HAS CT du 7 décembre 2022

Sans néphrite lupique et sans lupus actif sévère du système nerveux central, en addition au traitement standard, chez les adultes atteints de LES modéré à sévère actif avec présence d'autoanticorps malgré un traitement standard :

→ **SMR IMPORTANT dans les formes cutanées du LES,**

-ASMR IV (mineure) dans la stratégie thérapeutique dans les **formes cutanées** chez les **patients inéligibles au belimumab ou en cas d'échec du belimumab**

-ASMR V (pas d'amélioration) dans la stratégie thérapeutique chez les patients **éligibles au belimumab**

→ **SMR MODERE** dans les **formes non cutanées du LES, ASMR V** (pas d'amélioration)

En cas de néphrite lupique active sévère ou de LES du système nerveux central → **SMR INSUFFISANT** pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale au regard des alternatives disponibles.

Place dans la stratégie thérapeutique :

-Traitement de 2^{ème} ligne, en addition au traitement standard (antipaludéens de synthèse, corticoïdes, et en cas d'échec, immunosuppresseurs/immunomodulateurs dont le thalidomide, le léralidomide 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 léralidomide 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^{ème} 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.

Pertinence scientifique :

Etude TULIP-1 : Etude de phase III, de supériorité versus placebo, randomisée (1 : 1 : 1), en double-aveugle, multicentrique d'une durée de 52 semaines, chez des patients présentant un LES actif modéré à sévère malgré un traitement standard. L'objectif est de 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-4¹. 457 patients ont été inclus

¹ Une réponse SRI-4 est définie par :

- une diminution du score SLEDAI-2K par rapport à sa valeur initiale ≥ 4 ;

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** : 36,2 % dans le groupe anifrolumab 300 mg versus 40,4 % dans le groupe placebo ($p = 0,412$).

Etude TULIP-2 : étude de phase III, de supériorité versus placebo, randomisée (1 : 1 : 1), en double-aveugle, multicentrique, chez des patients présentant un LES actif modéré à sévère malgré un traitement standard. L'objectif est de 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 BICLA². 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 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 % ($IC_{95\%} = [6,3 ; 26,3]$, $p = 0,0013$).

Références

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

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.

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'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.

² 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.