



Suivi thérapeutique

Evidence Based Medicine

Recommandations officielles

Avis des experts

Le suivi thérapeutique des patients et des patientes traités par belimumab est clinique et biologique, et concerne l'efficacité et la tolérance.

Le rythme mensuel d'administration permet un suivi clinique régulier à l'occasion de la perfusion. À court terme, il faut surveiller la possibilité de réactions à la perfusion (*voir fiche « Réaction anaphylactique »*).

Au cours des essais cliniques, environ 0,9% des patients ont présenté des réactions graves liées à la perfusion avec parfois des réactions graves d'hypersensibilité incluant : réaction anaphylactique, bradycardie, hypotension, angio-œdème et dyspnée. Ces réactions graves n'étaient pas plus fréquentes sous belimumab que sous placebo. Les réactions liées à la perfusion sont plus fréquemment survenues au cours des deux premières perfusions et ont eu tendance à être moins fréquentes lors des perfusions suivantes. Aucune réaction grave d'hypersensibilité n'est survenue après la 1^{ère} année dans les phases d'extension des essais, avec un suivi de 4 à 7 ans selon les études [1].

● Le suivi clinique et biologique de l'efficacité

Le suivi clinique évalue la réponse thérapeutique. Celle-ci repose sur l'évaluation clinique du patient notamment :

- l'amélioration des atteintes qui ont conduit au traitement par belimumab (atteinte cutanée, articulaire, etc ...) ;
- la possibilité de diminuer voire d'arrêter la corticothérapie orale ;
- l'amélioration des paramètres biologiques reflétant les atteintes spécifiques de la maladie (cytopénie(s) auto-immune(s) par exemple, protéinurie, fonction rénale) et des paramètres biologiques d'activité de la maladie lupique (VS, normalisation des taux du complément, en l'absence de déficit héréditaire, diminution ou négativation des anticorps anti-ADN) ;
- certains scores d'activité comme le SELENA-SLEDAI (incluant des marqueurs comme l'hémogramme, le complément, et les anticorps anti-ADN natifs) peuvent être utilisés pour évaluer l'efficacité du belimumab. Un indice composite a été utilisé dans les essais cliniques : il s'agit du « *SLE Responder Index* » (SRI), défini par :
 - 1) la diminution d'au moins 4 points du score SELENA SLEDAI
 - 2) l'absence de nouvelle atteinte lupique de système ou d'organe définie par un item BILAG A ou deux items BILAGS B
 - 3) l'absence d'aggravation de l'EVA activité de la maladie 3 selon le clinicien $\geq 0,3$ sur une échelle allant de 0 à 3 [2, 4].

● Quand faut-il évaluer l'efficacité ?

L'augmentation du taux du complément, voire sa normalisation, peut être observée dès la 8^{ème} semaine, et constitue un facteur prédictif de bonne réponse. L'amélioration selon les critères et les scores cliniques utilisés, commence à être observée entre 8 et 20 semaines [5]. Le moment le plus approprié pour faire une première évaluation de l'efficacité se situe entre le 4^{ème} et le 6^{ème} mois. En l'absence d'éléments clinico-biologiques évocateurs d'une amélioration à 6 mois, la poursuite du belimumab mérite d'être reconsidérée.

La surveillance de la réponse thérapeutique justifie une évaluation au minimum tous les 3 mois de l'activité clinique, des paramètres biologiques reflétant les atteintes spécifiques de la maladie et des critères biologiques d'activité de la maladie lupique (VS, complément, anti-ADN). Environ la moitié des patients traités au long cours (7 ans) par belimumab négative totalement ses anti-ADN [6].

● **Le suivi clinique et biologique de la tolérance**

Le suivi de la tolérance se fera à l'occasion de chaque perfusion et à tout moment en cas d'événement inattendu. Comme pour tout traitement biologique, il convient d'être attentif aux problèmes infectieux bactériens ou viraux, ou aux symptômes susceptibles d'évoquer une néoplasie ou une hémopathie (*voir fiches « Infections bactériennes et virales » et « Néoplasies »*). Les incidences des infections sévères et des cancers au cours de la phase contrôlée des essais étaient similaires à celles du placebo [7]. Le suivi en ouvert des phases d'extension n'a pas montré jusqu'ici de signal en faveur d'une augmentation de risque d'infections sévères ou de cancer, mais le nombre de patients suivis et la durée de suivi sont encore limités (<2.000 patient-années), et les données issues de la pratique courante (registres) commencent seulement à être disponibles [8].

Une électrophorèse des protéines avec dosage pondéral des immunoglobulines peut être réalisée avant l'initiation du traitement, puis tous les 3 à 6 mois. Ces examens permettent parfois d'observer une normalisation d'une hypergammaglobulinémie polyclonale, associée à une bonne réponse au belimumab. L'autre intérêt de ces examens est de dépister la survenue d'hypo-IgG (7% environ des patients, avec très peu d'hypo-IgG profondes (<4 g/l)) ou d'hypo-IgM (20% des patients), une proportion qui ne semble pas augmenter avec le suivi, ni être associée, selon les données actuelles, à une augmentation du risque infectieux. Ceci doit être confirmé à plus long terme et chez des patients/patientes traités dans la « vraie vie ». Le phénotypage lymphocytaire sanguin ne semble pas avoir d'intérêt en pratique courante, car l'incidence des lymphopénies sévères (<500 /mm³) n'est pas supérieure à celle observée sous placebo, et la baisse des populations lymphocytaires concerne essentiellement les lymphocytes B naïfs (ce qui est un facteur prédictif de bonne réponse), les lymphocytes B activés, les plasmocytes, et non les lymphocytes B mémoire ou les lymphocytes T.

Le suivi biologique doit également tenir compte des éventuels traitements immunosuppresseurs associés (prednisone, azathioprine, mycophénolate mofétil, par exemple).

● **Le suivi des potentielles interactions médicamenteuses.**

Aucune interaction médicamenteuse spécifique n'a été rapportée jusqu'ici.

Références

1. Merrill JT, Ginzler EM, Wallace DJ et al. Long-term safety profile of belimumab plus standard therapy in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2012;64:3364-73.
2. Furie RA, Petri MA, Wallace DJ et al. Novel evidence-based systemic lupus erythematosus responder index. *Arthritis Rheum* 2009;61:1143-51.
3. Navarra SV, Guzman RM, Gallacher AE et al. Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2011;377:721-31.

4. Furie R, Petri M, Zamani O et al. A phase III, randomized, placebo-controlled study of belimumab, a monoclonal antibody that inhibits B lymphocyte stimulator, in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2011;63:3918-30.
5. Doria A, Sanchez-Guerrero J, Tegzova D et al. Early clinical improvement in SLE patients treated with belimumab. EULAR 2012, Berlin, Allemagne. Abstract 1507, Poster SAT0188.
6. Merrill JT, Furie R, Wallace D et al. Sustained disease improvement and safety profile over 1745 patient-year experience (7 years) with belimumab in systemic lupus erythematosus patients. ACR 2012, Washington, USA. Présentation orale.
7. Wallace DJ, Navarra S, Petri MA et al. Safety profile of belimumab: pooled data from placebo-controlled phase 2 and 3 studies in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2013;22:144-54.
8. Collins CE, Narayanan S, Dali'Era M et al. Outcomes associated with belimumab in black/african american patients with systemic lupus erythematosus in clinical practice settings in the United States. ACR 2012, Washington, USA. Présentation orale.