

## JUSTIFICATIF

Dénomination Commune Internationale :

**BELIMUMAB**

Nom commercial :

**BENLYSTA®**

EMA/RCP Benlysta®

OMEDIT IDF 2024

Version : 7

Création : Avril 2012

Révision : Juillet 2024

## INDICATIONS AMM

- **Lupus systémique (LS) actif**, chez les patients âgés de **5 ans et plus**, avec **présence d'auto-anticorps** et activité de la maladie **élevée** (définie par exemple par la présence d'anticorps anti-ADN natif et un complément bas) **malgré un traitement standard** et en association au traitement habituel.

### AMM européenne

■ 13/07/2011 (adultes – formes IV) ; 10/11/2017 (200mg SC) ; 21/10/2019 (enfants ≥ 5 ans – formes IV)

### Avis HAS/CT

■ 29/02/2012 (adultes – formes IV) ; 25/06/2014 (réévaluation ASMR) ; 04/04/2018 (200mg SC) ; 10/06/2020 (enfants ≥ 5 ans – forme IV)

→ **SMR important chez les patients adultes**

→ **SMR modéré** chez les enfants **âgés de 5 ans et plus**

→ **ASMR IV** (forme destinée à la voie IV) ; **ASMR V** (de la forme SC vs forme IV) ; **ASMR V** (forme IV pour les enfants ≥ 5 ans)

### Agrément aux collectivités

■ Formes IV : JO 8/08/2012 ;  
■ Forme 200 mg SC : JO 7/08/2018 ;  
■ Enfants ≥ 5 ans – forme IV : 06/08/2020

### Inscription liste en sus

■ Adultes – formes IV : JO 11/10/2023  
■ Adultes – forme 200 mg SC : NON  
■ Enfants ≥ 5 ans – forme IV : NON

### - Présentations pour perfusion IV

#### **Pertinence scientifique :**

► L'évaluation de l'efficacité et de la tolérance du belimumab repose sur 2 études de phase III BLISS-52 (Navarra SV et al) et BLISS-76 (Furie R et al) vs placebo, multicentriques, randomisées, en double-aveugle, de protocole similaire. Ces 2 études ont comparé 2 doses de belimumab (1 et 10 mg/kg) au placebo, en association au traitement standard, chez des patients (n = 1 684) ayant une maladie lupique active, pendant 52 (BLISS 52) et 76 semaines (BLISS 76). Le critère de jugement principal était le pourcentage de répondeurs SRI (« SLE Responder Index ») mesuré à 52 semaines dans les deux études. Ces études ont montré un pourcentage de répondeurs SRI à 52 semaines plus élevé comparativement au placebo dans le groupe belimumab 10 mg/kg : 57,6 % versus 43,6 % (différence : 14,03 %, p = 0,0006) dans l'étude BLISS 52 et 43,2 % versus 33,8 % (différence : 9,41 %, p = 0,0207) dans l'étude BLISS 76. Une analyse combinée des études BLISS 52 et BLISS 76 a montré un taux de réponse SRI à 52 semaines de 50,6 % versus 38,8 % (différence : 11,8 %, p < 0,0001) en faveur du belimumab.

► Les données d'efficacité de BENLYSTA (belimumab) comprennent également une analyse a posteriori des études BLISS 52 et BLISS 76 combinées ayant évalué l'épargne cortisonique, la fatigue et les poussées lupiques, critères de jugement secondaires de ces études. Une supériorité du belimumab 10 mg/kg par rapport au placebo, significative au plan statistique et cliniquement pertinente, a été mise en évidence sur l'épargne cortisonique et les poussées lupiques (augmentation du délai jusqu'à la première poussée et pourcentage moindre de patients ayant eu une poussée sévère) mais pas en termes de fatigue (critères exploratoires).

### - Présentation 200mg pour administration SC

#### **Pertinence scientifique :**

Etude pivot : Etude de phase III BEL112341/BLISS SC (Doria A et Al), multicentrique, vs placebo, randomisée, en double aveugle, évaluant l'efficacité (score SRI à S52) du belimumab 200 mg administré par S.C. (seringue pré-remplie) chez des patients atteints de LS. Le score SRI a ainsi été de 61,4% dans le bras Belimumab SC, 48,4% dans le bras placebo, soit une différence de 12,98% (p=0,0006). En l'absence de donnée comparant directement la formulation déjà existante à la formulation SC, une comparaison indirecte entre les deux formulations a été réalisée. Les résultats observés, en termes de quantité d'effet, étaient cohérents entre les deux formulations.

- Population pédiatrique à partir de 5 ans

**Pertinence scientifique :**

Etude pivot : Etude de phase II BEL114055/PLUTO (Brunner HI et Al), descriptive versus placebo, randomisée, en double aveugle multicentrique, en groupe parallèles, stratifiée sur le score SELENA SLEDAI9 (6-12 versus  $\geq 13$ ) et l'âge (5-11 versus 12-17 ans), évaluant l'efficacité (score SRI (SLE Responder Index) à S52), la tolérance et la pharmacocinétique du belimumab administré en IV chez des enfants (n=93) atteints de LS. Le pourcentage de répondeurs SRI à la semaine 52 a été de 52,8 % dans le groupe belimumab 10 mg/kg, et de 43,6 % pour le groupe placebo.

L'analyse pharmacocinétique pour la population pédiatrique a porté sur 53 patients ayant été traités par belimumab à la dose de 10 mg/kg IV. Les paramètres de pharmacocinétique individuelle et d'exposition à l'état d'équilibre fournis par le modèle de pharmacocinétique (population PK) ont été similaires aux paramètres d'exposition des adultes. Le profil de tolérance du belimumab chez l'enfant a été globalement similaire à celui observé chez l'adulte. Aucun nouveau signal de tolérance n'a été mis en évidence chez l'enfant.

[PNDS « Lupus systémique de l'adulte et de l'enfant » \(2024\)](#) publié par le centre de référence du lupus, syndrome des antiphospholipides et autres maladies auto-immunes rares, le centre de référence des rhumatismes inflammatoires et maladies autoimmunes systémiques rares de l'enfant (RAISE) et la filière de santé des maladies auto-immunes et auto-inflammatoires rares (FAI<sup>2</sup>R).

Le traitement par belimumab figure parmi les traitements de seconde intention, en association au traitement habituel, chez les patients adultes atteints de lupus systémique actif avec présence d'auto-anticorps et activité de la maladie élevée. Il est mentionné que le « belimumab semble être plus actif sur les lésions cutanées de lupus aigu et subaigu que sur les lésions de lupus chronique ».

- Traitement des patients **adultes** atteints de **glomérulonéphrite lupique active**, en association avec des immunosuppresseurs.

**AMM européenne** ■ 30/04/2021

**Avis de la transparence** ■ 15/12/2021

→ **SMR modéré** uniquement pour le traitement des patients adultes atteints de glomérulonéphrites lupiques actives **de classe histologique III ou IV associées ou non à une classe V**, en association au traitement standard comprenant une corticothérapie et un immunosuppresseur.

→ **SMR insuffisant** dans le traitement des glomérulonéphrites lupiques de **classe V pure**.

→ **ASMR IV**

**Agrément aux collectivités** ■ JO 26/04/2022 **uniquement** chez les patients atteints de glomérulonéphrites lupiques actives **de classe histologique III ou IV associées ou non à une classe V**, en association au traitement standard comprenant une corticothérapie et un immunosuppresseur.

**Inscription liste en sus** ■ NON

**Pertinence scientifique:**

► Etude **BLISS-LN** (Furie R et al) : Étude de phase III de supériorité versus placebo, randomisée, en double-aveugle, multicentrique, démontrant la supériorité du belimumab, en association aux traitements standards, par rapport au placebo, en termes d'efficacité (Réponse Rénale primaire d'efficacité (RR) à la semaine 104) chez des adultes atteints de GNL active. Le pourcentage de répondeurs RR à la semaine 104 était plus élevé dans le groupe belimumab que dans le groupe placebo : 43,0 % versus 32,3 % respectivement ( $p = 0,0311$ ). Les données de tolérance n'ont pas mis en évidence la survenue d'effets indésirables spécifiques chez les patients atteints de GNL, et le profil de tolérance du belimumab en association aux traitements standards a été marqué principalement par un risque infectieux.

L'avis HAS précise que l'on ne dispose pas dans cette étude de données robustes sur les glomérulonéphrites lupiques de classe V pure, formes qui se distinguent des GNL de classe III et IV par leur histologie et leur prise en charge. Des patients ayant une GNL de classe V pure ont été inclus dans l'étude, toutefois, ils représentaient une faible proportion de l'effectif (16 %) et aucune information n'est disponible sur le risque de complications qui était associé à ces formes.

**Références**

Furie R, Petri M, Zamani O et al, BLISS-76 Study Group. 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 Dec;63(12):3918-30.

Navarra SV, Guzmán RM, Gallacher AE et al, BLISS-52 Study Group. Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial, *Lancet*, 2011 Feb 26;377(9767):721-31.

Doria A, Stohl W, Schwarting A, Okada M, Scheinberg M, van Vollenhoven R, Hammer AE, Groark J, Bass D, Fox NL, Roth D, Gordon D. Efficacy and Safety of Subcutaneous Belimumab in Anti-Double-Stranded DNA-Positive, Hypocomplementemic Patients With Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol.* 2018 Aug;70(8):1256-1264. doi: 10.1002/art.40511. Epub 2018 Jun 15. PMID: 29671280; PMCID: PMC6099508.

Brunner HI, Abud-Mendoza C, Viola DO, Calvo Penades I, Levy D, Anton J, Calderon JE, Chasnyk VG, Ferrandiz MA, Keltsev V, Paz Gastanaga ME, Shishov M, Boteanu AL, Henrickson M, Bass D, Clark K, Hammer A, Ji BN, Nino A, Roth DA, Struemper H, Wang ML, Martini A, Lovell D, Ruperto N; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO) and the Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group (PRCSG). Safety and efficacy of intravenous belimumab in children with systemic lupus erythematosus: results from a randomised, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis.* 2020 Oct;79(10):1340-1348. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217101. Epub 2020 Jul 22. PMID: 32699034; PMCID: PMC7509523.

Furie R, Rovin BH, Houssiau F, Malvar A, Teng YKO, Contreras G, Amoura Z, Yu X, Mok CC, Santiago MB, Saxena A, Green Y, Ji B, Kleoudis C, Burriss SW, Barnett C, Roth DA. Two-Year, Randomized, Controlled Trial of Belimumab in Lupus Nephritis. *N Engl J Med.* 2020 Sep 17;383(12):1117-1128. doi: 10.1056/NEJMoa2001180. PMID: 32937045.