RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

▼Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Benlysta 120 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion.
Benlysta 400 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Benlysta 120 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion.

Chaque flacon contient 120 mg de bélimumab. Après reconstitution, la solution contient 80 mg de bélimumab par mL.

Benlysta 400 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion.

Chaque flacon contient 400 mg de bélimumab. Après reconstitution, la solution contient 80 mg de bélimumab par mL.

Le bélimumab est un anticorps monoclonal humain de type IgG1λ, produit dans une lignée cellulaire de mammifères (NS0) par la technique de l'ADN recombinant.

Excipient à effet notoire

Benlysta 120 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion.

Chaque flacon contient 0,6 mg de polysorbate 80.

Benlysta 400 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion.

Chaque flacon contient 2,0 mg de polysorbate 80.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution à diluer pour perfusion.
Poudre blanche à blanc cassé.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Benlysta, en association au traitement habituel, est indiqué chez les patients âgés de 5 ans et plus atteints de lupus systémique (LS) actif 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 (voir rubrique 5.1).

Benlysta est indiqué en association avec des immunosuppresseurs pour le traitement des patients adultes atteints de glomérulonéphrite lupique active (voir rubriques 4.2 et 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par Benlysta doit être instauré et surveillé par un médecin expérimenté dans le diagnostic et le traitement du lupus systémique. Les perfusions de Benlysta doivent être administrées par un professionnel de santé qualifié et formé à l'administration d'un traitement par perfusion.

L'administration de Benlysta peut provoquer des réactions d'hypersensibilité et des réactions liées à la perfusion, sévères ou mettant en jeu le pronostic vital. La survenue de symptômes d'hypersensibilité aiguë a été notifiée chez des patients plusieurs heures après l'administration de la perfusion. Une réapparition de réactions cliniquement significatives après un traitement initial approprié des symptômes a également été observée (voir rubriques 4.4 et 4.8). Par conséquent, Benlysta doit être administré dans un environnement disposant des moyens nécessaires pour prendre en charge immédiatement ce type de réactions. Il est recommandé que les patients restent sous surveillance médicale pendant une période prolongée (plusieurs heures), après les 2 premières perfusions au minimum compte tenu de la possibilité d'une réaction retardée.

Les patients traités par Benlysta doivent être informés du risque potentiel d'hypersensibilité sévère ou mettant en jeu le pronostic vital et de la possibilité d'une apparition retardée ou d'une récurrence des symptômes. La notice devra être fournie au patient à chaque administration de Benlysta (voir rubrique 4.4).

Posologie

Une prémédication avec un anti-histaminique, avec ou sans antipyrétique, peut être administrée avant la perfusion de Benlysta (voir rubrique 4.4).

Chez les patients atteints de LS ou de glomérulonéphrite lupique active, la posologie recommandée de Benlysta est de 10 mg/kg de poids corporel aux jours 0, 14 et 28 du traitement, puis toutes les 4 semaines. L'état du patient doit être régulièrement évalué.

Chez les patients atteints de LS, l'arrêt du traitement par Benlysta doit être envisagé en l'absence d'amélioration du contrôle de la maladie après 6 mois de traitement.

Chez les patients atteints de glomérulonéphrite lupique active, Benlysta doit être utilisé en association avec des corticoïdes et du mycophénolate ou du cyclophosphamide pour l'induction, ou du mycophénolate ou de l'azathioprine pour l'entretien.

Passage de la voie intraveineuse à la voie sous-cutanée

Lupus systémique (LS)
Si un patient atteint de LS passe d'un traitement par Benlysta administré par voie intraveineuse à un traitement par Benlysta administré par voie sous-cutanée, la première injection par voie sous-cutanée doit être réalisée 1 à 4 semaines après la dernière dose par voie intraveineuse (voir rubrique 5.2).

Glomérulonéphrite lupique
Si un patient atteint de glomérulonéphrite lupique passe d'un traitement par Benlysta administré par voie intraveineuse à un traitement par Benlysta administré par voie sous-cutanée, il est recommandé que la première dose de 200 mg injectée par voie sous-cutanée soit réalisée 1 à 2 semaines après la dernière dose administrée par voie intraveineuse. Cette transition peut avoir lieu à tout moment après que le patient ait reçu les deux premières administrations par voie intraveineuse (voir rubrique 5.2).

Populations spéciales

Sujets âgés

Les données chez les sujets ≥ 65 ans sont limitées (voir rubrique 5.1). Benlysta doit être utilisé avec prudence chez les sujets âgés. Aucun ajustement posologique n'est requis (voir rubrique 5.2).

Insuffisance rénale

Le bélimumab a été évalué chez un nombre limité de patients ayant un lupus systémique avec une insuffisance rénale.
Sur la base des informations disponibles, aucun ajustement posologique n'est requis chez les patients ayant une insuffisance rénale légère, modérée ou sévère. Cependant, la prudence est recommandée chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère en raison de l'absence de données dans cette population (voir rubrique 5.2).

Insuffisance hépatique

Aucune étude spécifique n'a été menée avec Benlysta chez des patients ayant une insuffisance hépatique. Il est peu probable qu'un ajustement de la posologie soit nécessaire chez ces patients (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique

Lupus systémique (LS)
La posologie recommandée de Benlysta pour les enfants âgés de 5 ans et plus, est de 10 mg/kg de poids corporel aux jours 0, 14 et 28 du traitement, puis toutes les 4 semaines.

La sécurité et l'efficacité de Benlysta par voie intraveineuse chez les enfants de moins de 5 ans et de moins de 15 kg n'ont pas été évaluées. Aucune donnée n'est disponible.

Glomérulonéphrite lupique
La sécurité et l'efficacité de Benlysta par voie intraveineuse chez les enfants et adolescents de moins de 18 ans n'ont pas été évaluées. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Benlysta est administré par perfusion intraveineuse et doit être reconstitué et dilué avant son administration. Pour les instructions de reconstitution, de dilution et de conservation du médicament avant son administration, voir rubrique 6.6.

Benlysta doit être administré par perfusion pendant 1 heure.

Benlysta ne doit pas être administré par injection intraveineuse en bolus.

Le débit de la perfusion peut être ralenti ou la perfusion interrompue si le patient développe une réaction à la perfusion. La perfusion doit être immédiatement interrompue si le patient présente un effet indésirable susceptible d'engager le pronostic vital (voir rubriques 4.4 et 4.8).

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être consignés de manière claire.

Benlysta n'a pas été étudié chez les groupes de patients adultes et pédiatriques suivants, et n'est donc pas recommandé en cas de :

- lupus systémique avec atteinte neurologique centrale sévère et active (voir rubrique 5.1)
- infection par le VIH
- antécédents ou hépatite B ou C active
- hypogammaglobulinémie (IgG < 400 mg/dL) ou déficit en IgA (IgA < 10 mg/dL)
- antécédents de greffe d'un organe majeur, de greffe de cellules souches hématopoïétiques/moelle osseuse ou de greffe rénale.

Utilisation concomitante avec un traitement ciblant les lymphocytes B

Les données disponibles ne permettent pas d'étayer la sécurité et l'efficacité du rituximab co-administré avec Benlysta chez les patients atteints de LS (voir rubrique 5.1). La prudence doit s'imposer en cas d'administration concomitante de Benlysta avec d'autres traitements ciblant les lymphocytes B.

Réactions liées à la perfusion et réactions d'hypersensibilité

L'administration de Benlysta peut provoquer des réactions d'hypersensibilité et des réactions liées à la perfusion qui peuvent être sévères voire fatales. En cas de réaction sévère, l'administration de Benlysta doit être interrompue et un traitement médical adapté doit être administré (voir rubrique 4.2). Le

risque de réactions d'hypersensibilité est plus important avec les deux premières perfusions ; néanmoins, ce risque doit être envisagé à chaque perfusion. Les patients présentant des antécédents d'allergies médicamenteuses multiples ou d'hypersensibilité significative peuvent être exposés à un risque accru de réactions.

Une prémédication avec un anti-histaminique, avec ou sans antipyrétique, peut être administrée avant la perfusion de Benlysta. Cependant, les données sont insuffisantes pour déterminer si la prémédication diminue la fréquence et la sévérité des réactions à la perfusion.

Au cours des essais cliniques, environ 0,9 % des patients adultes ont présenté des réactions graves liées à la perfusion et des réactions graves d'hypersensibilité incluant : réaction anaphylactique, bradycardie, hypotension, angio-œdème et dyspnée. 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 (voir rubrique 4.8). La survenue de symptômes d'hypersensibilité aiguë a été notifiée chez des patients plusieurs heures après l'administration de la perfusion. Une réapparition de réactions cliniquement significatives après un traitement initial approprié des symptômes a également été observée (voir rubriques 4.2 et 4.8). Par conséquent, Benlysta doit être administré dans un environnement disposant des moyens nécessaires pour prendre en charge immédiatement ce type de réactions. Il est recommandé que les patients restent sous surveillance médicale pendant une période prolongée (plusieurs heures), après les 2 premières perfusions au minimum, compte tenu de la possibilité d'une réaction retardée. Les patients doivent être informés que des réactions d'hypersensibilité sont possibles le jour de la perfusion ou quelques jours après, et doivent être informés des signes et symptômes potentiels, et de leur possible récurrence. Les patients doivent être avertis de consulter immédiatement un médecin s'ils présentent l'un de ces symptômes. La notice devra être fournie au patient à chaque administration de Benlysta (voir rubrique 4.2).

Des réactions d'hypersensibilité retardées non aiguës ont également été observées, incluant des symptômes tels que : éruption cutanée, nausées, fatigue, myalgies, céphalées et œdème facial.

Infections

Le mécanisme d'action du bélimumab peut accroître le risque de développer des infections chez les adultes et les enfants présentant un lupus, notamment des infections opportunistes, et les enfants plus jeunes peuvent être exposés à un risque accru d'infections. Dans les études contrôlées, l'incidence des infections graves était similaire dans les groupes Benlysta et placebo. Cependant, les infections avec issue fatale (par exemple pneumonie et septicémie) sont survenues plus fréquemment chez les patients recevant Benlysta par rapport à ceux recevant le placebo (voir rubrique 4.8). La vaccination contre le pneumocoque doit être envisagée avant de commencer le traitement par Benlysta. Benlysta ne doit pas être instauré chez les patients présentant des infections graves actives (y compris des infections chroniques graves). En cas d'antécédents d'infection récurrente, les médecins doivent être prudents et doivent évaluer soigneusement si les bénéfices attendus sont supérieurs aux risques avant l'utilisation de Benlysta. Les médecins doivent informer les patients de la nécessité de consulter un professionnel de santé en cas de survenue de symptômes d'une infection. Les patients qui développent une infection au cours d'un traitement par Benlysta doivent être étroitement surveillés et un arrêt de la thérapie immunosuppressive incluant Benlysta doit être attentivement envisagé jusqu'à résolution de l'infection. Le risque lié à l'utilisation de Benlysta chez des patients ayant une tuberculose active ou latente est inconnu.

Dépression et comportements suicidaires

Lors d'études cliniques, contrôlées, menées par voie intraveineuse et sous-cutanée, des troubles psychiatriques (dépression, idées et comportements suicidaires y compris des suicides) ont été rapportés plus fréquemment chez les patients recevant Benlysta (voir rubrique 4.8). Les médecins doivent évaluer le risque de dépression et de suicide en tenant compte des antécédents médicaux du patient et son état psychiatrique, avant le début d'un traitement par Benlysta. Les médecins doivent aussi surveiller le patient pendant le traitement par Benlysta. Les médecins doivent informer les patients (et les aidants le cas échéant) de la nécessité de consulter un professionnel de santé en cas de survenue ou d'aggravation de symptômes psychiatriques. Chez les patients qui développent de tels symptômes, l'arrêt du traitement par Benlysta doit être considéré.

Réactions indésirables cutanées sévères

Le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) et la nécrolyse épidermique toxique (NET), pouvant engager le pronostic vital ou être fatals, ont été rapportés en association avec le traitement Benlysta. Les patients doivent être informés des signes et symptômes du SSJ et d'une NET, et faire l'objet d'une surveillance étroite quant à l'apparition des réactions cutanées. Si des signes ou symptômes évoquant l'une de ces réactions apparaissent, Benlysta doit être arrêté immédiatement et un traitement alternatif doit être envisagé. Si le patient a développé un SSJ ou une NET en raison de l'utilisation de Benlysta, celui-ci ne doit à aucun moment être réintroduit chez ce patient.

Leucoencéphalopathie multifocale progressive

La survenue de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) a été rapportée chez des patients lupiques traités par Benlysta. Les médecins doivent être particulièrement attentifs à l'apparition de symptômes évocateurs d'une LEMP que le patient pourrait ne pas remarquer (par exemple, signes ou symptômes cognitifs, neurologiques ou psychiatriques). Les patients doivent être surveillés afin de détecter l'apparition ou l'aggravation de ces symptômes ou signes. Si de tels symptômes/signes surviennent, l'avis d'un neurologue et les examens nécessaires au diagnostic de LEMP doivent être envisagés selon les symptômes cliniques.
Si une leucoencéphalopathie multifocale progressive est suspectée, le traitement immunosuppresseur, y compris Benlysta, devra être suspendu tant que le diagnostic de LEMP n'a pas été exclu. Si la LEMP est confirmée, le traitement immunosuppresseur, y compris Benlysta, doit être interrompu.

Immunisation

Les vaccins vivants ne doivent pas être administrés dans les 30 jours précédant l'administration de Benlysta, ou en même temps que Benlysta, car la sécurité clinique n'a pas été établie. Aucune donnée n'est disponible concernant la transmission secondaire d'infection de personnes ayant reçu un vaccin vivant à des patients traités par Benlysta.

En raison de son mécanisme d'action, le bélimumab peut interférer avec la réponse immunitaire consécutive à la vaccination. Toutefois, dans une petite étude évaluant la réponse à un vaccin pneumococcique à 23 valences, la réponse immunitaire globale aux différents sérotypes était similaire, chez les patients lupiques traités par Benlysta comparés à ceux recevant un traitement immunosuppresseur standard au moment de la vaccination. Ces données sont insuffisantes pour tirer des conclusions quant à la réponse à d'autres vaccins.

Des données limitées suggèrent que Benlysta n'affecte pas significativement la réponse immunitaire obtenue par des vaccinations antérieures à l'administration de Benlysta. Une sous-étude menée sur un petit groupe de patients auparavant vaccinés contre le tétanos, le pneumocoque ou la grippe a montré un maintien des titres protecteurs d'anticorps après un traitement par Benlysta.

Cancers et syndromes lymphoprolifératifs

Les médicaments immunomodulateurs, y compris Benlysta peuvent augmenter le risque de cancer. La prudence est recommandée lorsqu'un traitement par Benlysta est envisagé chez les patients ayant des antécédents de cancer ou lorsque l'on envisage la poursuite du traitement chez les patients qui développent une tumeur maligne. Les patients ayant présenté une tumeur maligne au cours des 5 dernières années n'ont pas été étudiés, à l'exception de ceux ayant eu un cancer cutané basocellulaire ou épidermoïde ou un cancer du col de l'utérus correctement pris en charge.

Teneur en polysorbate 80

Ce médicament contient du polysorbate 80 (voir rubrique 2), qui peut provoquer des réactions allergiques.

Teneur en sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».
Cependant, comme la poudre concentrée de Benlysta est diluée dans une solution pour perfusion contenant du sodium, cela doit être pris en compte chez les patients suivant un régime contrôlé en sodium (voir rubrique 6.6).

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude d'interactions *in vivo* n'a été menée. Durant une inflammation chronique, l'augmentation du taux de certaines cytokines peut inhiber l'expression de certaines enzymes liées au CYP450. On ignore si le bélimumab peut être un modulateur indirect de ces cytokines. Un risque de réduction indirecte de l'activité du CYP par le bélimumab ne peut être exclu. Lors de l'initiation ou de l'arrêt du bélimumab, une surveillance thérapeutique doit être envisagée chez les patients traités par les substrats des CYP à fenêtre thérapeutique étroite, lorsque la dose est ajustée individuellement (par exemple warfarine).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge d'avoir des enfants/Contraception chez les hommes et chez les femmes

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement par Benlysta et cela jusqu'à au moins 4 mois après l'arrêt du traitement.
Grossesse

Les données relatives à l'utilisation de Benlysta chez les femmes enceintes sont limitées. Outre un effet pharmacologique prévisible, comme par exemple la diminution des lymphocytes B, les études chez l'animal (singes) n'ont pas montré de toxicité directe ou indirecte sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Benlysta ne doit être utilisé pendant la grossesse que si le bénéfice potentiel justifie le risque potentiel pour le fœtus.

Allaitement

On ne sait pas si Benlysta est excrété dans le lait maternel ou s'il est absorbé de façon systémique après ingestion. Le bélimumab a toutefois été détecté dans le lait de singes femelles après administration de 150 mg/kg de poids corporel toutes les 2 semaines.

Les anticorps maternels (IgG) étant excrétés dans le lait maternel, il est recommandé de prendre en compte les bénéfices de l'allaitement pour l'enfant et les bénéfices du traitement pour la mère par Benlysta si un choix doit être fait entre l'arrêt de l'allaitement ou l'interruption du traitement par Benlysta.

Fertilité

Il n'existe pas de données sur les effets du bélimumab sur la fertilité chez l'Homme. Les effets sur la fertilité de l'homme et de la femme n'ont pas été formellement évalués au cours des études chez l'animal (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. La pharmacologie du bélimumab n'indique aucun effet délétère sur ces activités. Il est recommandé que l'état clinique du patient ainsi que le profil des effets indésirables de Benlysta soient pris en compte lors de la détermination de l'aptitude du patient à effectuer certaines tâches requérant des compétences d'évaluation, motrices ou cognitives.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité chez les adultes

La sécurité du bélimumab chez les patients présentant un lupus systémique a été évaluée au cours de trois études contrôlées versus placebo par voie intraveineuse réalisées avant l'autorisation de mise sur le marché de Benlysta, ultérieurement dans une étude contrôlée versus placebo par voie intraveineuse, dans une étude contrôlée versus placebo par voie sous-cutanée et dans deux études contrôlées versus placebo par voie intraveineuse menées après commercialisation ; la sécurité chez les patients atteints de glomérulonéphrite lupique a été évaluée dans une étude par voie intraveineuse contrôlée versus placebo.

Les données présentées dans le tableau ci-dessous reflètent, chez 674 patients atteints de LS de trois études cliniques réalisées avant l'autorisation de mise sur le marché et chez 470 patients de l'étude ultérieure contrôlée versus placebo, une exposition à Benlysta administré par voie intraveineuse (10 mg/kg de poids corporel administré sur une période d'une heure aux jours 0, 14, 28 puis tous les 28 jours pendant au maximum 52 semaines), et chez 556 patients atteints de LS, une exposition à Benlysta administré par voie sous-cutanée (200 mg une fois par semaine durant au maximum 52 semaines). Les données de sécurité présentées couvrent des périodes pouvant dépasser 52 semaines chez certains patients atteints de LS. Les données reflètent une exposition supplémentaire chez 224 patients atteints de glomérulonéphrite lupique qui ont reçu Benlysta par voie intraveineuse (10 mg/kg de poids corporel durant au maximum 104 semaines). Les données après commercialisation sont également incluses.

La majorité des patients recevait également un ou plusieurs traitements concomitants pour le lupus systémique comme : corticoïdes, immunosuppresseurs, antipaludéens, anti-inflammatoires non stéroïdiens.

Des effets indésirables ont été rapportés chez 84 % des patients traités par Benlysta et 87 % des patients sous placebo. L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté (incidence ≥ 5 % chez les patients présentant un lupus systémique traités par Benlysta conjointement aux traitements standards et supérieure ≥ 1 % par rapport au bras placebo) était : rhinopharyngite. La proportion de patients ayant interrompu le traitement en raison d'effets indésirables était de 7 % pour les patients traités par Benlysta et de 8 % pour ceux sous placebo.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés (> 5 % des patients atteints de glomérulonéphrite lupique traités par Benlysta associé à un traitement standard) étaient : infection des voies respiratoires supérieures, infection des voies urinaires et zona. La proportion de patients ayant arrêté le traitement en raison d'effets indésirables était de 12,9 % pour les patients traités par Benlysta et de 12,9 % pour ceux sous placebo.

Réactions cutanées sévères : des syndromes de Stevens-Johnson (SSJ) et des nécrolyses épidermiques toxiques (NET) ont été rapportés en association avec Benlysta (voir rubrique 4.4).

Résumé tabulé des effets indésirables

Les effets indésirables sont présentés ci-dessous selon la classification par système d'organe MedDRA et par fréquence. Les catégories de fréquence utilisées sont les suivantes :

Très fréquent ≥ 1/10
Fréquent ≥ 1/100 à < 1/10
Peu fréquent ≥ 1/1 000 à < 1/100
Rare ≥ 1/10 000 à < 1/1 000
Fréquence indéterminée (ne peut pas être estimée sur la base des données disponibles).

Dans chaque groupe de fréquences, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.
La fréquence donnée est celle la plus élevée observée entre les deux formulations.

Classe de système d'organe	Fréquence	Effets indésirables
Infections et infestations[1]	Très fréquent	Infections bactériennes, par exemple, bronchite, infection urinaire.
	Fréquent	Gastroentérite virale, pharyngite, rhinopharyngite, infections virales des voies respiratoires supérieures
Affections hématologiques et du système lymphatique	Fréquent	Leucopénie
Affections du système immunitaire	Fréquent	Réactions d'hypersensibilité[2]
	Peu fréquent	Réaction anaphylactique
	Rare	Réactions d'hypersensibilité retardée non aiguës
Affections psychiatriques	Fréquent	Dépression
	Peu fréquent	Comportement suicidaire, idées suicidaires
Affections du système nerveux	Fréquent	Migraine
Affections gastro-intestinales	Fréquent	Diarrhée, nausées
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent	Réactions au site d'injection[3], urticaire, rash
	Peu fréquent	Angiœdème
	Fréquence indéterminée	Syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Fréquent	Douleurs aux extrémités
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent	Réactions systémiques liées à la perfusion ou à l'injection[2], fièvre

[1] Voir « Description de certains effets indésirables » et rubrique 4.4 « Infections » pour plus d'informations.
[2] 'Réactions d'hypersensibilité' regroupe un ensemble de termes incluant notamment l'anaphylaxie, et pouvant se manifester par différents symptômes tels que : hypotension, angiœdème, urticaire ou autre éruption cutanée, prurit et dyspnée. 'Réactions systémiques liées à la perfusion ou à l'injection' regroupe un ensemble de termes pouvant se manifester par différents symptômes tels que : bradycardie, myalgie, maux de tête, éruption cutanée, urticaire, fièvre, hypotension, hypertension, vertiges et arthralgies.
Du fait d'une similitude des signes et symptômes, il n'est pas toujours possible de différencier les réactions d'hypersensibilité des réactions liées à la perfusion ou des réactions systémiques liées à l'injection.
[3] s'applique à la formulation sous-cutanée uniquement.

Description de certains effets indésirables

Les données présentées ci-dessous sont les résultats groupés des trois études avant l'autorisation de mise sur le marché par voie intraveineuse (dose intraveineuse de 10 mg/kg de poids corporel seulement) associés à ceux de l'étude par voie sous-cutanée. Les infections et les troubles psychiatriques incluent également des données d'étude après commercialisation.

Réactions systémiques liées à la perfusion ou à l'injection et réactions d'hypersensibilité : les réactions systémiques liées à la perfusion ou à l'injection et les réactions d'hypersensibilité ont été généralement observées le jour de l'administration du traitement, mais des réactions d'hypersensibilité aiguë peuvent aussi survenir quelques jours après la prise du traitement. Les patients présentant des antécédents d'allergies médicamenteuses multiples ou d'hypersensibilité significative peuvent être exposés à un risque accru de réactions.

L'incidence des réactions liées à la perfusion et des réactions d'hypersensibilité après une administration intraveineuse survenant durant les 3 jours suivants la perfusion a été de 12 % dans le groupe recevant Benlysta et 10 % dans le groupe placebo, et respectivement 1,2 % et 0,3 % ont nécessité un arrêt définitif du traitement.

Infections : l'incidence globale des infections, observée dans les études cliniques de pré-enregistrement dans le LS par voie intraveineuse et sous-cutanée, a été de 63 % dans le groupe recevant Benlysta comme dans le groupe placebo. Les infections survenues chez au moins 3 % des patients recevant Benlysta et avec une incidence supérieure d'au moins 1 % par rapport à l'incidence dans le bras placebo ont été : infections virales des voies respiratoires supérieures, bronchites et infections urinaires bactériennes. Cinq pour cent des patients recevant Benlysta ou du placebo ont eu des infections graves ; des infections opportunistes graves ont été diagnostiquées pour respectivement 0,4 % et 0 % de ces patients. Des infections entraînant l'arrêt définitif du traitement sont survenues chez 0,7 % des patients recevant Benlysta et 1,5 % de ceux recevant le placebo. Certaines infections étaient sévères ou d'issue fatale.

Pour plus d'informations sur les infections observées chez les patients pédiatriques dans le LS, se référer à la section Population pédiatrique ci-

dessous.

Dans l'étude sur la glomérulonéphrite lupique, les patients recevaient un traitement de fond standard (voir rubrique 5.1) et l'incidence globale des infections était de 82 % dans le groupe recevant Benlysta, contre 76 % dans le groupe placebo. Des infections graves sont survenues chez 13,8 % des patients recevant Benlysta et chez 17,0 % des patients recevant du placebo. Des infections d'issue fatale sont survenues chez 0,9 % (2/224) des patients recevant Benlysta et chez 0,9 % (2/224) des patients recevant le placebo.

Dans une étude post-commercialisation de sécurité de 52 semaines dans le LS, randomisée (1: 1), en double aveugle, contrôlée versus placebo (BEL115467), qui a évalué la mortalité et des événements indésirables d'intérêt particulier chez l'adulte, des infections graves sont survenues chez 3,7 % des patients recevant Benlysta (10 mg/kg de poids corporel par voie intraveineuse) et chez 4,1 % des patients recevant le placebo. Des infections avec issue fatale (par exemple pneumonie et septicémie) sont survenues chez 0,45 % (9/2002) des patients recevant Benlysta et chez 0,15 % (3/2001) des patients recevant le placebo, tandis que la fréquence de la mortalité toutes causes confondues était de 0,50 % (10/2002) chez les patients recevant Benlysta et 0,40 % (8/2001) chez les patients recevant le placebo. La plupart des infections avec issue fatale ont été observées au cours des 20 premières semaines de traitement par Benlysta.

Troubles psychiatriques : dans les études cliniques réalisées dans le LS avant l'autorisation de Benlysta, administré par voie intraveineuse, des événements psychiatriques graves ont été rapportés chez 1,2 % (8/674) des patients recevant Benlysta 10 mg/kg de poids corporel et chez 0,4 % (3/675) des patients sous placebo. Des dépressions graves ont été rapportées chez 0,6 % (4/674) des patients recevant Benlysta 10 mg/kg de poids corporel et chez 0,3 % (2/675) des patients sous placebo. Deux cas de suicide ont été rapportés chez les patients traités par Benlysta (dont un recevant une dose de Benlysta de 1 mg/kg de poids corporel).

Dans une étude réalisée après commercialisation dans le LS, des troubles psychiatriques graves ont été rapportés chez 1,0 % (20/2002) des patients recevant Benlysta et 0,3 % (6/2001) des patients sous placebo. Des dépressions graves ont été rapportées chez 0,3 % (7/2002) des patients recevant Benlysta et moins de 0,1 % (1/2001) des patients sous placebo. La fréquence globale d'idées ou de comportements suicidaires graves ou d'automutilation sans intention suicidaire étaient de 0,7 % (15/2002) chez les patients recevant Benlysta et de 0,2 % (5/2001) dans le groupe placebo. Aucun suicide n'a été rapporté dans les deux groupes.

Les études ci-dessus par voie intraveineuse dans le LS n'excluaient pas les patients ayant des antécédents de troubles psychiatriques.

Dans l'étude clinique par voie sous-cutanée dans le LS, qui excluait les patients avec des antécédents de troubles psychiatriques, des événements psychiatriques graves ont été rapportés chez 0,2 % (1/556) des patients recevant Benlysta et aucun cas n'a été rapporté chez les patients sous placebo. Aucun événement lié à des dépressions graves ni aucun suicide n'ont été rapportés dans les deux groupes.

Leucopénie : l'incidence de la leucopénie rapportée chez les patients atteints de LS en tant qu'effet indésirable a été de 3 % dans le groupe recevant Benlysta et de 2 % dans celui sous placebo.

Troubles gastro-intestinaux : les patients en surpoids (IMC > 30 kg/m^2) atteints de LS traités par Benlysta administré par voie intraveineuse ont présenté plus fréquemment des nausées, vomissements et diarrhées que ceux sous placebo, comparativement aux patients de poids normal (IMC ≥ 18,5 à ≤ 30 kg/m^2). Aucun des troubles gastro-intestinaux survenus chez les patients en surpoids n'a été grave.

Population pédiatrique

Le profil des effets indésirables chez les patients pédiatriques est basé sur les données d'une étude avec une administration par voie sous-cutanée et d'une d'étude avec une administration par voie intraveineuse.

Dans une étude ouverte de 52 semaines dans laquelle 25 patients pédiatriques (âgés de 10 à 17 ans) atteints de LS ont reçu Benlysta par voie sous-cutanée à une exposition comparable à celui des adultes (200 mg à intervalles fixes calculés selon le poids), avec des traitements standards concomitants, le profil de sécurité chez les patients pédiatriques recevant Benlysta par voie sous-cutanée était comparable avec le profil de sécurité connu de bélimumab.

Dans une étude contrôlée versus placebo de 52 semaines, dans laquelle 53 patients (âgés de 6 à 17 ans) atteints de lupus systémique ont reçu 10 mg/kg de poids corporel de Benlysta par voie intraveineuse aux jours 0, 14, 28, puis tous les 28 jours avec des traitements standards concomitants. Aucun nouveau signal de sécurité n'a été identifié chez les patients pédiatriques âgés de 12 ans et plus (n=43). Les données de sécurité chez les enfants âgés de moins de 12 ans (n=10) sont limitées.

Infections
Groupe de patients âgés de 5 à 11 ans : des infections ont été rapportées chez 8/10 patients recevant Benlysta par voie intraveineuse et 3/3 patients recevant un placebo, et des infections graves ont été rapportées chez 1/10 patient recevant Benlysta par voie intraveineuse et 2/3 patients recevant un placebo (voir rubrique 4.4).
Groupe de patients âgés de 12 à 17 ans : des infections ont été rapportées chez 22/43 patients recevant Benlysta par voie intraveineuse et 25/37 patients recevant un placebo et des infections graves ont été rapportées chez 3/43 patients recevant Benlysta par voie intraveineuse et 3/37 patients recevant un placebo. Lors de la phase d'extension de l'étude en ouvert, il y a eu une infection d'issue fatale chez un patient recevant Benlysta par voie intraveineuse.

Déclaration des effets indésirables suspectés
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration :

Belgique
Agence fédérale des médicaments et des produits de santé
www.afmps.be
Division Vigilance
Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be
e-mail: adr@fagg-afmps.be

Luxembourg
Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy
ou Division de la pharmacie et des médicaments
de la Direction de la santé
Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

L'expérience clinique relative au surdosage de Benlysta est limitée. Les effets indésirables rapportés dans les cas de surdosage étaient semblables à ceux attendus avec le bélimumab.
Deux doses atteignant jusqu'à 20 mg/kg de poids corporel ont été administrées à des patients à 21 jours d'intervalle par perfusion intraveineuse. Aucune augmentation de l'incidence ou de la sévérité des effets indésirables n'a été observée chez ces patients comparativement à ceux traités avec des doses de 1, 4 ou 10 mg/kg de poids corporel.

En cas de surdosage accidentel, les patients doivent être attentivement surveillés et un traitement adapté pourra être administré si nécessaire.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Immunosuppresseurs, anticorps monoclonaux, Code ATC : L04AG04

Mécanisme d'action

Le bélimumab est un anticorps monoclonal humain de type IgG1λ spécifique de la protéine BLyS (protéine soluble humaine activant les lymphocytes B, également appelée BAFF et TNFSF13B). Le bélimumab bloque la liaison de la protéine soluble BLyS (un facteur de survie des lymphocytes B) à ses récepteurs sur les lymphocytes B. Le bélimumab ne se lie pas directement aux lymphocytes B mais, en se liant à BLyS, le bélimumab inhibe la survie des lymphocytes B, notamment les lymphocytes B auto-réactifs, et diminue la différenciation des lymphocytes B en plasmocytes producteurs d'immunoglobulines.

Les taux de BLyS sont élevés chez les patients souffrant de lupus systémique et d'autres maladies auto-immunes. Il existe un lien entre le taux plasmatique de BLyS et l'activité du lupus systémique. La contribution relative des taux de BLyS à la physiopathologie du lupus systémique n'est pas totalement élucidée.

Effets pharmacodynamiques

Des modifications des biomarqueurs ont été observées au cours des essais cliniques avec Benlysta administré par voie intraveineuse. Chez les patients adultes atteints de LS présentant une hypergammaglobulinémie, une normalisation du taux d'IgG a été observée à la semaine 52 chez 49 % des patients sous Benlysta et chez 20 % de ceux sous placebo.

Parmi les patients atteints de LS présentant des anticorps anti-ADN natif, les taux en anticorps anti-ADN natif se sont négativés chez 16 % des patients sous Benlysta, contre seulement 7 % des patients sous placebo à la semaine 52.

Chez les patients atteints de LS présentant des taux de complément bas, une normalisation des taux de C3 et C4 a été observée à la semaine 52 chez respectivement 38 % et 44 % des patients sous Benlysta et chez 17 % et 18 % de ceux sous placebo.

Parmi les anticorps anti-phospholipides, seuls les anticorps anti-cardiolipine ont été mesurés. Pour les anticorps IgA anti-cardiolipine une réduction de 37 % (p=0,0003) a été observée à la semaine 52, pour les anticorps IgG anti-cardiolipine une réduction de 26 % (p=0,0324) a été observée à la semaine 52 et pour les anticorps IgM anti-cardiolipine une réduction de 25 % (p=NS ; 0,46) a été observée.

Les modifications des taux de lymphocytes B (comprenant les lymphocytes B naïfs, B mémoires et activés, et les plasmocytes) et d'IgG apparaissant chez des patients atteints de LS traités par du bélimumab administré par voie intraveineuse ont été évaluées dans une étude d'extension non contrôlée à long terme. Après 7 ans et demi de traitement (incluant l'étude pivot de 72 semaines), une diminution substantielle et prolongée des différentes sous-populations de lymphocytes B a été observée, conduisant à une réduction médiane de 87 % des lymphocytes B naïfs, de 67 % des lymphocytes B mémoires, de 99 % des lymphocytes B activés, et une réduction médiane de 92 % des cellules plasmatiques après plus de 7 ans de traitement. Après environ 7 ans, une réduction médiane de 28 % des taux d'IgG a été observée, avec 1,6 % des sujets ayant présenté une diminution des taux d'IgG en-dessous de 400 mg/dL. Au cours de l'étude, l'incidence rapportée des effets indésirables est restée globalement stable ou a diminué.

Chez les patients atteints de glomérulonéphrite lupique active, après un traitement par Benlysta (10 mg/kg de poids corporel par voie intraveineuse) ou par placebo, une augmentation des taux sériques d'IgG a été constatée, et était associée à une diminution de la protéinurie. De plus faibles augmentations des taux d'IgG sériques ont été observées dans le groupe Benlysta par rapport au groupe placebo, comme attendu du mécanisme d'action connu du bélimumab. A la semaine 104, le pourcentage médian d'augmentation des IgG par rapport à la valeur initiale était de 17 % pour le groupe Benlysta et de 37 % pour le groupe placebo. Les réductions des auto-anticorps, les augmentations du complément et les diminutions des lymphocytes B totaux et des sous-types de lymphocytes B circulants observées étaient cohérents avec les études dans le LS.

Dans une étude menée par voie intraveineuse chez des patients pédiatriques atteints de LS (âgés de 6 à 17 ans), la réponse pharmacodynamique était comparable aux données chez l'adulte.

Immunogénicité

La sensibilité du test pour les anticorps neutralisants et les auto-anticorps anti-bélimumab non spécifiques (Anti-Drug Antibody : ADA) est limitée par la présence du médicament dans les échantillons prélevés. L'apparition d'anticorps neutralisants et d'anticorps non spécifiques anti-bélimumab dans la population étudiée n'est donc pas connue. Au cours des deux études de phase III chez les adultes dans le LS, des anticorps anti-bélimumab ont été détectés de façon persistante chez 4 patients sur 563 (0,7 %) appartenant au groupe recevant 10 mg/kg de poids corporel de bélimumab et

27 patients sur 559 (4,8 %) appartenant au groupe recevant 1 mg/kg de poids corporel de bélimumab. Parmi les patients de ces études de phase III dans le LS ayant des taux persistants d'anticorps, 1/10 (10 %), 2/27 (7 %) et 1/4 (25 %) des patients appartenant respectivement au groupe placebo, 1 mg/kg de poids corporel et 10 mg/kg de poids corporel, ont présenté des effets indésirables le jour de l'administration du bélimumab. Ces réactions liées à la perfusion n'ont pas été jugées graves et présentaient une gravité légère à modérée. Peu de patients ayant des ADA positifs ont développé des effets indésirables graves/sévères. La fréquence des réactions liées à la perfusion chez les patients ayant des ADA positifs persistants est comparable à celle des patients n'ayant pas d'ADA : 75/552 (14 %) des patients sous placebo, 78/523 (15 %) des patients recevant 1 mg/kg de poids corporel et 83/559 (15 %) des patients recevant 10 mg/kg de poids corporel.

Dans l'étude dans la glomérulonéphrite lupique où 224 patients adultes ont reçu 10 mg/kg de poids corporel de Benlysta par voie intraveineuse, aucun anticorps anti-bélimumab n'a été détecté.

Dans une étude menée par voie intraveineuse chez des patients pédiatriques âgés de 6 à 17 ans atteints de LS (n=53), aucun patient n'a développé d'anticorps anti-bélimumab.

Efficacité et sécurité cliniques

LS

Perfusion intraveineuse chez les adultes
L'efficacité de Benlysta administré par voie intraveineuse a été évaluée lors de 2 études randomisées, en double aveugle, contrôlées versus placebo, menées chez 1 684 patients ayant un diagnostic de lupus systémique, en accord avec les critères de classification de l'American College of Rheumatology (ACR). Les patients ayant une maladie lupique active, étaient définis au moment de la sélection par un score SELENA-SLEDAI (SELENA=Safety of Estrogens in Systemic Lupus Erythematosus National Assessment ; SLEDAI=Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index) ≥ 6 et des anticorps anti-nucléaires (AAN) positifs [titre AAN ≥ 1:80] et/ou des anticorps anti-ADN natif positifs [≥ 30 unités/mL]). Les patients recevaient un traitement pour leur maladie lupique comportant (seuls ou en association) : corticoïdes, antipaludéens, AINS ou immunosuppresseurs. Le protocole de ces deux études était similaire sauf pour la durée de traitement : l'étude BLISS-76 étant sur une période de 76 semaines et l'étude BLISS-52 sur 52 semaines. Pour ces deux études, le critère principal d'évaluation de l'efficacité a été déterminé au bout de 52 semaines.

Les patients atteints de glomérulonéphrite lupique sévère active et ceux qui présentaient des manifestations sévères et actives du système nerveux central liées au lupus ont été exclus.

BLISS-76 a été menée principalement en Amérique du Nord et en Europe de l'Ouest. Les patients étaient traités pour leur maladie lupique par des corticoïdes (76 % ; > 7,5 mg/jour : 46 %), des immunosuppresseurs (56 %) et des antipaludéens (63 %).

BLISS-52 a été menée principalement en Amérique du Sud, en Europe de l'Est, en Asie et en Australie. Les patients étaient traités pour leur maladie lupique par des corticoïdes (96 % ; > 7,5 mg/jour : 69 %), des immunosuppresseurs (42 %) et des antipaludéens (67 %).

Le jour de l'inclusion, 52 % des patients avaient un lupus systémique très actif (score SELENA-SLEDAI ≥ 10), 59 % d'entre eux présentaient des atteintes cutanéo-muqueuses, 60 % des atteintes musculo-articulaires, 16 % des troubles hématologiques, 11 % une atteinte rénale et 9 % des atteintes vasculaires (BILAG A ou B à l'inclusion).

Le critère principal d'évaluation de l'efficacité était un critère composite (SRI = SLE Responder Index) défini par une réponse à la semaine 52 par rapport à l'inclusion, pour chacun des critères suivants :

- Réduction d'au moins 4 points du score SELENA-SLEDAI, et
- Pas de nouvelle atteinte de système ou d'organe définie par un BILAG A (British Isles Lupus Assessment Group) ou 2 BILAG B, et
- Pas d'aggravation de l'état de santé global du patient selon le jugement du médecin (défini par une augmentation <0,30 point sur l'échelle visuelle analogique PGA [Physician's Global Assessment]).

Cet index (SRI) mesure la réduction de l'activité de la maladie lupique, sans atteinte d'un nouvel organe ou système ni aggravation de l'état de santé global du patient.

Tableau 1. Taux de réponse à 52 semaines

Réponse	BLISS-76		BLISS-52		Analyse groupée des études BLISS-76 et BLISS-52	
	Placebo[1] (n = 275)	**Benlysta 10 mg/kg[1] (n = 273)**	**Placebo[1] (n = 287)**	**Benlysta 10 mg/kg[1] (n = 290)**	**Placebo[1] (n = 562)**	**Benlysta 10 mg/kg[1] (n = 563)**
Taux de réponse (SRI)	33,8 %	43,2 % (p = 0,021)	43,6 %	57,6 % (p = 0,0006)	38,8 %	50,6 % (p <0,0001)
Différence observée versus placebo		9,4 %		14,0 %		11,8 %
Odds ratio (IC 95 %) versus placebo		1,52 (1,07 ; 2,15)		1,83 (1,30 ; 2,59)		1,68 (1,32 ; 2,15)
Composantes du SRI						
Pourcentage de patients avec une diminution ≥ 4 points du score SELENA-SLEDAI	35,6 %	46,9 % (p = 0,006)	46,0 %	58,3 % (p = 0,0024)	40,9 %	52,8 % (p < 0,0001)
Pourcentage de patients sans nouvelle atteinte viscérale BILAG (1A ou 2B)	65,1 %	69,2 % (p = 0,32)	73,2 %	81,4 % (p = 0,018)	69,2 %	75,5 % (p = 0,019)
Pourcentage de patients sans aggravation de l'état de santé global (PGA)	62,9 %	69,2 % (p = 0,13)	69,3 %	79,7 % (p = 0,0048)	66,2 %	74,6 % (p = 0,0017)

[1] Tous les patients avaient un traitement standard.

L'analyse groupée des deux études a montré que le pourcentage de patients recevant > 7,5 mg/jour de prednisone (ou équivalent) le jour de l'inclusion, et dont la dose moyenne de corticoïde a été diminuée d'au moins 25 % pour atteindre une dose de prednisone (ou équivalent) ≤ 7,5 mg/jour au cours des semaines 40 à 52, était de 17,9 % pour le groupe Benlysta et de 12,3 % pour le groupe sous placebo (p = 0,0451).

Les poussées lupiques ont été définies par l'index « modified SELENA-SLEDAI SLE Flare Index ». Dans l'analyse groupée, le délai moyen jusqu'à la première poussée a été retardé chez les patients recevant Benlysta, comparés à ceux recevant le placebo (110 contre 84 jours, Risque Relatif = 0,84, p = 0,012). Des poussées sévères ont été observées chez 15,6 % des patients du groupe Benlysta et chez 23,7 % des patients du groupe placebo après 52 semaines (différence de traitement observée = -8,1 %; Risque Relatif = 0,64, p = 0,0011).

Dans l'analyse groupée, Benlysta a montré comparativement au placebo, une amélioration de la fatigue mesurée sur l'échelle de fatigue (FACIT-F). La variation moyenne du score à la semaine 52 par rapport à l'inclusion est significativement plus importante dans le groupe recevant Benlysta comparativement au groupe sous placebo (4,70 versus 2,46, p = 0,0006).

Les analyses univariées et multivariées du critère principal au sein de sous-groupes prédéfinis ont montré que le bénéfice le plus important avait été observé chez les patients présentant une maladie fortement active, notamment les patients avec un score SELENA-SLEDAI ≥ 10 ou les patients nécessitant des corticoïdes pour contrôler leur maladie ou ceux présentant des taux de complément bas.

Une analyse post-hoc a identifié des sous-populations de patients fortement répondeurs, tels que les patients présentant à l'inclusion, un taux de complément bas et des anticorps anti-ADN natifs positifs. Voir tableau 2 pour les résultats de cet exemple d'un groupe avec une activité de la maladie plus élevée.
Parmi ces patients, 64,5 % avaient un score SELENA-SLEDAI ≥ 10 à l'inclusion.

Tableau 2. Patients avec un taux de complément bas et présence d'anticorps anti-ADN natifs à l'inclusion

Sous-population	Anticorps anti-ADN natifs ET taux de complément bas	
Données groupées des études BLISS-76 et BLISS-52	**Placebo (n = 287)**	**Benlysta 10 mg/kg (n = 305)**
Taux de réponse (SRI) à 52 semaines (%) Différence observée versus placebo (%)	31,7	51,5 (p < 0,0001) 19,8
Taux de réponse SRI (excluant les variations du taux de complément et d'anticorps anti-ADN natifs) à 52 semaines (%) Différence observée versus placebo (%)	28,9	46,2 (p < 0,0001) 17,3
Poussées sévères sur 52 semaines Patients présentant une poussée sévère (%) Différence observée versus placebo (%) Délai écoulé jusqu'à la poussée sévère [Risque Relatif (IC 95 %)]	29,6	 19,0 10,6 0,61 (0,44 , 0,85) (p = 0,0038)
Réduction de prednisone de ≥ 25 % par rapport à l'inclusion à ≤ 7,5 mg/jour au cours des semaines 40 à 52[1] (%) Différence observée versus placebo (%)	(n=173) 12,1	(n=195) 18,5 (p = 0,0964) 6,3
Amélioration de la fatigue (score FACIT) entre le jour de l'inclusion et la semaine 52 (moyenne) Différence observée versus placebo (différence moyenne)	1,99	4,21 (p = 0,0048) 2,21
Etude BLISS-76 uniquement	**Placebo (n = 131)**	**Benlysta 10 mg/kg (n = 134)**
Taux de réponse (SRI) à 76 semaines (%) Différence observée versus placebo (%)	27,5	39,6 (p = 0,0160) 12,1

[1] Parmi les patients prenant une dose de prednisone > 7,5 mg/jour à l'inclusion

L'efficacité et la sécurité de Benlysta en association avec un seul cycle de rituximab ont été étudiées dans une étude de phase III, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo de 104 semaines incluant 292 patients (BLISS-BELIEVE). Le critère principal d'évaluation était la proportion de sujets ayant un contrôle de la maladie défini par un score SLEDAI-2K ≤ 2, atteint sans immunosuppresseurs et avec des corticoïdes à une dose équivalente de prednisone ≤ 5 mg/jour à la semaine 52. Ceci a été atteint chez 19,4 % (n = 28/144) des patients traités par Benlysta en association au rituximab et chez 16,7 % (n = 12/72) des patients traités par Benlysta en association au placebo (odds ratio 1,27 ; IC à 95 % : 0,60, 2,71 ; p = 0,5342). Une fréquence plus élevée d'événements indésirables (91,7 % contre 87,5 %), d'événements indésirables graves (22,2 % contre 13,9 %) et d'infections graves (9,0 % contre 2,8 %) a été observée chez les patients traités par Benlysta en association avec le rituximab par rapport à Benlysta en association avec un placebo.

Glomérulonéphrite lupique

Dans les études dans le LS par voie intraveineuse, décrites ci-dessus, les patients qui présentaient une glomérulonéphrite lupique active sévère ont été exclus ; cependant, 11 % des patients à l'inclusion présentaient une atteinte rénale (selon le critère d'évaluation du BILAG A ou B). L'étude suivante a été menée dans la glomérulonéphrite lupique active.

L'efficacité et la sécurité de Benlysta 10 mg/kg de poids corporel administré par voie intraveineuse pendant une heure aux jours 0, 14, 28, puis tous les 28 jours, ont été évaluées dans une étude de phase III (BEL114054) randomisée (1 :1), en double aveugle et contrôlée versus placebo, d'une durée de 104 semaines, chez 448 patients atteints de glomérulonéphrite lupique active. Les patients avaient un diagnostic clinique de LS selon les critères de classification ACR, une biopsie montrant une glomérulonéphrite lupique de classe III, IV et/ou V et avaient une maladie rénale active au moment de la sélection nécessitant un traitement standard Les traitements standard incluaient des corticoïdes, 0 à 3 administrations par voie intraveineuse de méthylprednisolone (500 à 1000 mg par injection), suivie d'une administration par voie orale de prednisone à la posologie de 0,5 à 1 mg/kg/jour avec une dose journalière totale ≤ 60 mg/jour et une diminution ≤ 10 mg/jour avant la semaine 24, avec :

- mycophénolate mofétil 1 à 3 g/jour par voie orale ou mycophénolate de sodium 720 à 2160 mg/jour pour l'induction et l'entretien,
- cyclophosphamide 500 mg par voie intraveineuse toutes les 2 semaines en 6 perfusions pour l'induction, suivi par de l'azathioprine par voie orale à la dose cible de 2 mg/kg/jour pour l'entretien).

Cette étude a été menée en Asie, en Amérique du Nord, en Amérique du Sud et en Europe. L'âge médian des patients était de 31 ans (avec des

extrêmes allant de 18 à 77 ans) ; la majorité des patients (88 %) était de sexe féminin.

Le critère principal d'efficacité était la réponse rénale primaire d'efficacité (primary efficacy renal response, PERR) à la semaine 104, définie comme une réponse à la semaine 100 confirmée par une mesure répétée à la semaine 104 des paramètres suivants : rapport protéine /créatinine urinaire (uPCR) ≤ 0,7 et débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) ≥ 60 mL/min/1,73 m^2 ou une diminution du DFGe ≤ 20 % par rapport à la valeur précédant la poussée.

Les principaux critères secondaires incluaient :

- Réponse rénale complète (complete renal response, CRR) définie comme une réponse à la semaine 100 confirmée par une mesure répétée à la semaine 104 des paramètres suivants : uPCR < 0,5 et DFGe ≥ 90 mL/min/1,73m^2 ou une diminution du DFGe ≤ 10 % par rapport à la valeur précédant la poussée.
- PERR à la semaine 52.
- Délai avant un événement rénal ou le décès (événement rénal défini comme le premier événement parmi les suivants : insuffisance rénale terminale, doublement de la créatinine sérique, aggravation de la fonction rénale [définie comme une augmentation de la protéinurie et/ou une altération de la fonction rénale], ou administration d'un traitement non autorisé par rapport à la maladie rénale).

Pour les critères d'évaluation PERR et CRR, la corticothérapie devait être réduite à ≤ 10 mg/jour à partir de la semaine 24 pour être considéré comme répondeur. Pour ces critères, les patients arrêtant le traitement prématurément, recevant des médicaments non autorisés, ou abandonnant l'étude prématurément, ont été considérés comme non-répondeurs.

La proportion de patients ayant obtenu un PERR à la semaine 104 était significativement plus élevée chez les patients recevant Benlysta que chez ceux recevant un placebo. Les principaux critères secondaires ont également montré une amélioration significative avec Benlysta par rapport au placebo (Tableau 3).

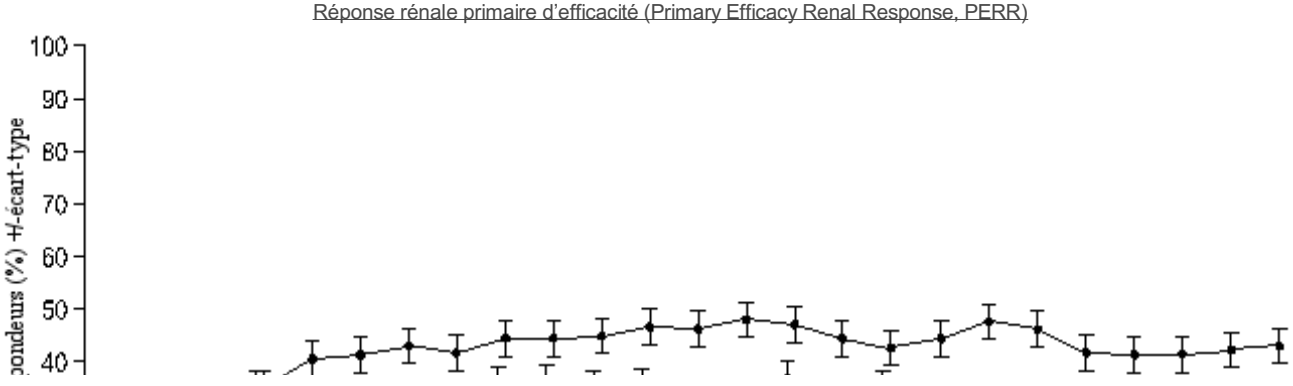
Tableau 3. Résultats de l'efficacité chez les patients adultes atteints de glomérulonéphrite lupique

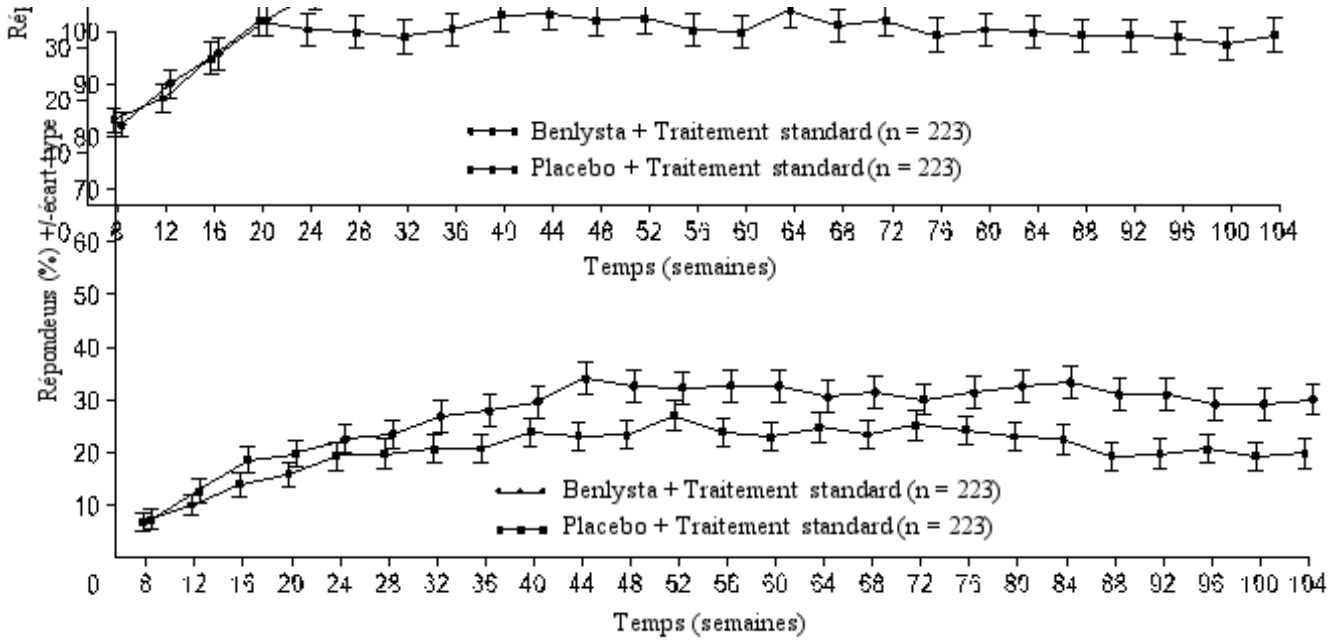
Critère d'efficacité	Placebo (n=223)	Benlysta 10 mg/kg (n=223)	Différence observée vs. placebo	Odds ratio/risque relatif vs. placebo (95 % CI)	P-value
PERR à la semaine 104[1] Répondeurs	32,3 %	43,0 %	10,8 %	OR 1,55 (1,04 ; 2,32)	0,0311
Composantes du PERR					
Rapport Protéine /créatinine ≤ 0,7	33,6 %	44,4 %	10,8 %	OR 1,54 (1,04, 2,29)	0,0320
eGFR ≥ 60 mL/min/1,73m^2 ou une diminution du DFGe par rapport à la valeur précédant la poussée ≤ 20 %	50,2 %	57,4 %	7,2 %	OR 1,32 (0,90 ; 1,94)	0,1599
Pas d'échec du traitement[3]	74,4 %	83,0 %	8,5 %	OR 1,65 (1,03 ; 2,63)	0,0364
CRR à la semaine 104[1] Répondeurs	19,7 %	30,0 %	10,3 %	OR 1,74 (1,11 ; 2,74)	0,0167
Composantes du CRR					
Rapport Protéine/ créatinine <0,5	28,7 %	39,5 %	10,8 %	OR 1,58 (1,05 ; 2,38)	0,0268
DFGe ≥ 90 mL/min/1,73m^2 ou une diminution du DFGe par rapport à la valeur précédant la poussée ≤ 10 %	39,9 %	46,6 %	6,7 %	OR 1,33 (0,90 ; 1,96)	0,1539
Pas d'échec du traitement[3]	74,4 %	83,0 %	8,5 %	OR 1,65 (1,03 ; 2,63)	0,0364
PERR à la semaine 52[1] Répondeurs	35,4 %	46,6 %	11,2 %	OR 1,59 (1,06 ; 2,38)	0,0245
Délai avant un événement rénal ou le décès[1] Pourcentage de patients présentant un événement[2] Délai avant l'événement [Risque relatif (IC 95 %)]	28,3 %	15,7 %	- -	 RR 0,51 (0,34 ; 0,77)	 0,0014

[1]PERR à la semaine 104 était le critère principal d'efficacité ; CRR à la semaine 104, PERR à la semaine 52 et le délai avant un événement rénal ou le décès ont été inclus dans la hiérarchie des tests prédéfinis.
[2]Si l'on exclut les décès de l'analyse (1 pour Benlysta ; 2 pour le placebo), le pourcentage de patients présentant un événement rénal était de 15,2 % pour Benlysta contre 27,4 % pour le placebo (RR = 0,51; IC 95 % : 0,34, 0,78).
[3]Echec au traitement : patients traités par des médicaments non autorisés selon le protocole.

Un pourcentage numériquement plus élevé de patients recevant Benlysta a atteint la PERR à partir de la semaine 24 par rapport au placebo, et cette différence de traitement s'est maintenue jusqu'à la semaine 104. À partir de la semaine 12, un pourcentage numériquement plus élevé de patients recevant Benlysta a obtenu une RCP par rapport au placebo et la différence numérique s'est maintenue jusqu'à la semaine 104 (Figure 1).

Figure 1. Taux de réponse chez les adultes atteints de glomérulonéphrite lupique par visite

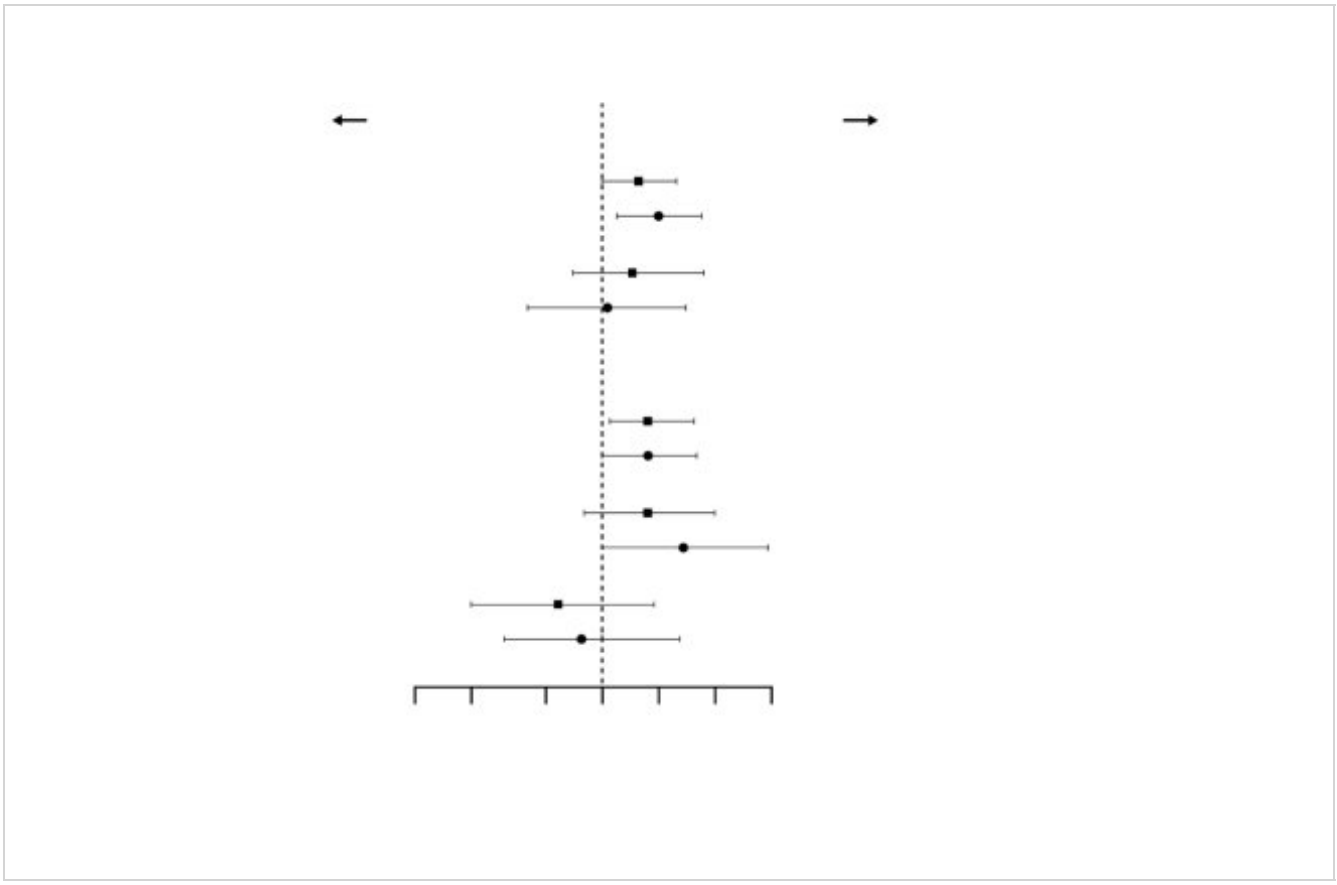




Réponse rénale complète (Complete Renal Response, CRR)

Dans les analyses descriptives des sous-groupes, les principaux critères d'efficacité (PERR, CRR) ont été examinés par régime d'induction (mycophénolate ou cyclophosphamide) et par classe de biopsie (classe III ou IV, classe III + V ou classe IV + V, ou classe V) (Figure 2).

Figure 2. Odds Ratio du PERR et du CRR à la semaine 104 dans les sous-groupes



Age et origine ethnique

Age
Aucune différence en termes d'efficacité ou de sécurité n'a été observée chez les patients dans le LS ≥ 65 ans ayant reçu Benlysta par voie intraveineuse ou sous-cutanée par rapport à la population globale dans les études contrôlées versus placebo ; cependant, le nombre de patients âgés de ≥ 65 ans (62 patients pour l'efficacité et 219 pour la sécurité) n'est pas suffisant pour déterminer s'ils répondent différemment par rapport aux patients plus jeunes.

Patients de phototype foncé
Dans une étude de Phase III/IV de 52 semaines, randomisée (2 :1), en double aveugle, contrôlée versus placebo (EMBRACE), Benlysta a été administré par voie intraveineuse chez des patients d'origine ethnique d'Afrique noire atteints de LS. L'efficacité a été évaluée chez 448 patients. La proportion de patients de phototype foncé répondeurs selon le critère SRI-S2K était plus importante chez les patients traités par Benlysta, mais la différence n'était pas statistiquement significative comparativement au groupe placebo. Toutefois, ces résultats sont en cohérence avec les résultats d'autres études, chez les patients de phototype foncé ayant une activité de la maladie élevée (complément bas et présence d'anticorps anti-ADN natif à l'inclusion, n = 141), la réponse SKI-S2K était de 45,1 % chez les patients traités par Benlysta 10 mg/kg de poids et de 24,0 % chez les patients sous placebo (odds ratio 3,00 ; IC à 95 % : 1,35 ; 6,68).

Population pédiatrique

LS

La sécurité et l'efficacité de Benlysta ont été évaluées dans une étude randomisée, en double aveugle contrôlée versus placebo, d'une durée de 52 semaines (PLUTO) chez 93 patients pédiatriques ayant un diagnostic de lupus systémique, selon les critères de classification de l'ACR. Les patients ayant une maladie lupique active, étaient définis au moment de la sélection par un score SELENA-SLEDAI ≥ 6 et des auto-anticorps positifs tels que définis dans les études chez l'adulte. Les patients recevaient un traitement pour leur maladie lupique (traitement standard) et répondaient aux mêmes critères d'inclusion que ceux des études chez l'adulte. Les patients avec une glomérulonéphrite lupique sévère active, un lupus avec des atteintes neurologiques sévères actives, une immunodéficience primaire, une déficience en IgA ou des infections aigües ou chroniques nécessitant un suivi, ont été exclus de l'étude. Cette étude était conduite aux Etats-Unis, en Amérique du Sud, en Europe et en Asie. L'âge médian des patients était de 15 ans (avec des extrêmes allant de 6 à 17 ans). Dans le groupe de patients âgés de 5 à 11 ans (n=13), le score SELENA-SLEDAI était compris entre 4 et 13, et dans le groupe de patients âgés entre 12 et 17 ans (n=79), le score SELENA-SLEDAI était compris entre 4 et 20. La plupart (94,6 %) des patients était des filles. L'étude n'était pas assez puissante pour pouvoir réaliser des comparaisons statistiques et toutes les données sont descriptives.

Le critère principal d'évaluation de l'efficacité était le SLE Responder Index (SRI) à la semaine 52 comme décrit dans les essais par voie intraveineuse chez l'adulte. Une proportion plus importante des patients pédiatriques a obtenu une réponse SRI parmi les patients recevant Benlysta comparativement aux patients sous placebo. La réponse pour les composants individuels du critère principal était cohérente avec celle du SRI (Tableau 4).

Tableau 4 – Taux de réponse des patients pédiatriques à 52 semaines

Réponse[1]	**Placebo** **(n = 40)**	**Benlysta** **10 mg/kg** **(n = 53)**
Taux de réponse (SRI) – (%) Odds ratio (IC 95 %) versus placebo	43,6 (17/39)	52,8 (28/53) 1,49 (0,64 ; 3,46)
Composantes du SRI – (%)		
Pourcentage de patients avec une diminution ≥ 4 points du score SELENA- SLEDAI – (%) Odds ratio (IC de 95 %) versus placebo	43,6 (17/39)	54,7 (29/53) 1,62 (0,69 ; 3,78)
Pourcentage de patients sans nouvelle atteinte viscérale BILAG (1A ou 2B) – (%) Odds ratio (IC de 95 %) versus placebo	61,5 (24/39)	73,6 (39/53) 1,96 (0,77 ; 4,97)
Pourcentage de patients sans aggravation de l'état de santé global (PGA) – (%) Odds ratio (IC de 95 %) versus placebo	66,7 (26/39)	75,5 (40/53) 1,70 (0,66 ; 4,39)

[1] Les analyses ont exclu tout sujet auquel il manquait une évaluation à l'inclusion pour l'un des critères du SRI (1 pour le placebo).

Parmi les patients ayant présenté une poussée sévère, le jour médian de la première poussée sévère dans l'étude était le Jour 150 dans le groupe sous Benlysta et le Jour 113 dans le groupe sous placebo. Les poussées sévères ont été observées chez 17,0 % des patients du groupe Benlysta, contre 35,0 % des patients du groupe placebo au cours des 52 semaines d'observation (différence de traitement observée = 18,0 % ; risque relatif = 0,36, IC de 95 % : 0,15 ; 0,86). Ces résultats étaient cohérents avec ceux observés dans les essais cliniques par voie intraveineuse chez l'adulte.

En utilisant le critère d'évaluation de la réponse lupique juvénile du Paediatric Rheumatology International Trials Organisation / American College of Rheumatology (PRINTO/ACR), une proportion plus importante de patients pédiatriques traités par Benlysta a démontré une amélioration par rapport aux patients pédiatriques sous placebo (Tableau 5).

Tableau 5 –Taux de réponse au critère PRINTO / ACR à 52 semaines

	Proportion de patients présentant une amélioration d'au moins 50 % de 2 des 5 critères* et une aggravation de plus de 30 % d'un critère maximum		Proportion de patients présentant une amélioration d'au moins 30 % de 3 des 5 critères* et une aggravation de plus de 30 % d'un critère maximum	
	Placebo **n = 40**	**Benlysta 10 mg/kg** **n = 53**	**Placebo** **n = 40**	**Benlysta 10 mg/kg** **n = 53**
Réponse, n (%)	14/40 (35,0)	32/53 (60,4)	11/40 (27,5)	28/53 (52,8)
Différence observée versus placebo		25,38		25,33
Odds ratio (IC 95 %) versus Placebo		2,74 (1,15 ; 6,54)		2,92 (1,19 ; 7,17)

*Les 5 critères PRINTO/ACR correspondaient au changement en pourcentage à 52 semaines : Evaluation globale des parents (Parent's Global Assessment = Parent GA), PGA, score SELENA-SLEDAI, protéinurie sur 24 heures et Echelle qualité de vie pédiatrique-domaine d'activité physique (PedsQL GC).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Les paramètres pharmacocinétiques de la voie intraveineuse mentionnés ci-dessous sont calculés à partir des paramètres de populations estimés chez 563 patients ayant reçu 10 mg/kg de Benlysta dans les deux études de phase III.

Absorption

Benlysta est administré par perfusion intraveineuse. Les concentrations sériques maximales de bélimumab ont généralement été observées à la fin, ou juste après, la perfusion. La concentration sérique maximale était de 313 microgramme/mL (intervalle : 173-573 microgramme/mL), basée sur la simulation du profil des concentrations en fonction du temps, en utilisant les valeurs typiques des paramètres du modèle de pharmacocinétique de population.

Distribution

Le volume de distribution à l'équilibre (Vss) du bélimumab dans les tissus est d'environ 5 litres.

Biotransformation

Le bélimumab est une protéine dont le métabolisme escompté se fait par dégradation en petits peptides et acides aminés individuels par des enzymes protéolytiques largement distribués. Aucune étude classique sur la biotransformation n'a été menée.

Elimination

Les concentrations sériques de bélimumab diminuent de manière bi-exponentielle, avec une demi-vie de distribution de 1,75 jour et une demi-vie terminale de 19,4 jours. La clairance systémique est de 215 mL/jour (intervalle : 69-622 mL/jour).

Etude sur la glomérulonéphrite lupique

Une analyse pharmacocinétique de population a été réalisée chez 224 patients adultes atteints de glomérulonéphrite lupique qui ont reçu Benlysta à la posologie de 10 mg/kg de poids corporel par voie intraveineuse (jours 0, 14, 28, puis tous les 28 jours jusqu'à la semaine 104). Chez les patients atteints de glomérulonéphrite lupique, en raison de l'activité de la maladie rénale, la clairance du bélimumab était initialement plus élevée que celle observée dans les études dans le LS ; cependant, après 24 semaines de traitement et pendant le reste de l'étude, la clairance du bélimumab et l'exposition étaient similaires à celles observées chez patients adultes atteints de LS qui ont reçu 10 mg/kg de poids corporel de bélimumab administré par voie intraveineuse.

Populations particulières

Population pédiatrique : les paramètres pharmacocinétiques sont basés sur des estimations de paramètres individuels issues d'une analyse pharmacocinétique de population menée sur 53 patients dans une étude chez des patients pédiatriques atteints de LS. Après l'administration par voie intraveineuse de 10 mg/kg de poids corporel aux jours 0, 14 et 28, puis toutes les 4 semaines, les expositions au bélimumab étaient similaires entre les patients lupiques adultes et pédiatriques. La moyenne géométrique de la Cmax à l'état d'équilibre, la Cmin et les valeurs de l'ASC étaient de 305 µg/mL, 42 µg/mL et 2569 jour x µg/mL dans le groupe des patients âgés de 5 à 11 ans, et de 317 µg/mL, 52 µg/mL et 3126 jour x µg/mL dans le groupe des patients âgés de 12 à 17 ans.

Sujets âgés : Benlysta a été étudié chez un nombre restreint de patients âgés. Sur l'ensemble de la population étudiée atteinte de lupus systémique et traitée par voie intraveineuse, l'âge n'a pas eu d'incidence sur l'exposition au bélimumab, dans l'analyse pharmacocinétique de la population. Toutefois, au regard du nombre limité de patients ≥65 ans, l'incidence de l'âge ne peut être exclue définitivement.

Insuffisance rénale : aucune étude spécifique n'a été menée afin d'observer les effets de l'insuffisance rénale sur la pharmacocinétique du bélimumab. Au cours du développement clinique, Benlysta a été étudié chez les patients souffrant d'un lupus systémique et insuffisants rénaux (261 patients ayant une insuffisance rénale modérée, avec une clairance de la créatinine ≥ 30 et < 60 mL/min. ; 14 patients ayant une insuffisance rénale sévère, avec une clairance de la créatinine ≥ 15 et < 30 mL/min.). La diminution de la clairance systémique estimée selon le modèle de pharmacocinétique de population pour les patients dans la partie moyenne des catégories d'insuffisance rénale comparée aux patients avec une clairance moyenne de la créatinine (79,9 mL/min.) était de 1,4 % en cas d'insuffisance rénale légère (75 mL/min.), 11,7 % en cas d'insuffisance rénale modérée (45 mL/min.) et 24,0 % en cas d'insuffisance rénale sévère (22,5 mL/min.). Bien que la protéinurie (≥ 2 g/jour) augmente la clairance du bélimumab et que la diminution de la clairance de la créatinine diminue la clairance du bélimumab, ces effets sont compris dans l'intervalle attendu de la variabilité. Par conséquent, aucun ajustement de la dose n'est recommandé pour les patients insuffisants rénaux.

Insuffisance hépatique : aucune étude spécifique n'a été menée afin d'observer les effets de l'insuffisance hépatique sur la pharmacocinétique du bélimumab. Les enzymes protéiques largement distribuées catabolisent les molécules IgG1 telles que le bélimumab. Ces enzymes ne sont pas limitées aux tissus hépatiques et les variations de la fonction hépatique sont peu susceptibles d'affecter l'élimination du bélimumab.

Poids / Indice de Masse corporelle (IMC)

Le dosage du bélimumab adapté au poids permet de réduire l'exposition chez les patients présentant une insuffisance pondérale (IMC < 18,5) et d'accroître celle des patients en surpoids (IMC ≥ 30). Les variations de l'exposition en fonction de l'IMC n'ont pas induit de changement dans l'efficacité. L'exposition accrue chez les patients en surpoids recevant 10 mg/kg de poids corporel de bélimumab n'a pas entraîné d'augmentation globale des fréquences d'effets indésirables ou des effets indésirables graves, comparés aux patients en surpoids recevant un placebo. Cependant, une fréquence élevée de nausées, vomissements et diarrhées a été observée chez les patients en surpoids. Aucun des troubles digestifs dont ont souffert les patients en surpoids n'a été grave.
Aucun ajustement de la dose n'est recommandé pour les patients en insuffisance pondérale ou en surpoids.

Passage de la voie intraveineuse à la voie sous-cutanée

LS
Les patients souffrant d'un lupus systémique passant d'un traitement de 10 mg/kg de poids corporel par voie intraveineuse toutes les 4 semaines à un traitement de 200 mg par voie sous-cutanée en utilisant un intervalle de passage d'une forme à une autre de 1 à 4 semaines avaient lors de leur première injection par voie sous-cutanée, des concentrations sériques pré-dose de bélimumab proches de leur future concentration à l'état d'équilibre par administration par voie sous-cutanée (voir rubrique 4.2). En se basant sur des simulations réalisées avec des paramètres pharmacocinétiques en population, les concentrations moyennes à l'état d'équilibre du bélimumab administré à une dose de 200 mg par voie sous-cutanée une fois par semaine (chez les patients adultes, et chez les patients pédiatriques âgés de 5 à moins de 18 ans et pesant ≥ 50 kg), tous les 10 jours (chez les patients pédiatriques âgés de 5 à moins de 18 ans et pesant de 30 à < 50 kg), ou toutes les deux semaines (chez les patients pédiatriques âgés de 5 à moins de 18 ans et pesant de 15 à < 30 kg) ont été similaires aux concentrations de bélimumab administré à une dose de 10 mg/kg de poids corporel par voie intraveineuse toutes les 4 semaines.

Glomérulonéphrite lupique
Une à deux semaines après avoir reçu les deux premières doses intraveineuses, les patients atteints de glomérulonéphrite lupique qui passent d'un traitement par 10 mg/kg de poids corporel par voie intraveineuse à un traitement par 200 mg par voie sous-cutanée chaque semaine devraient avoir des concentrations sériques moyennes de bélimumab similaires à celles des patients recevant 10 mg/kg de poids corporel par voie intraveineuse toutes les 4 semaines, selon les simulations pharmacocinétiques de la population (voie rubrique 4.2).

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de toxicologie en administration répétée et de toxicité sur la reproduction n'ont pas révélé de risque particulier pour l'Homme.

L'administration par voie intraveineuse et sous-cutanée chez les singes a permis d'obtenir la diminution attendue du nombre de lymphocytes B périphériques et du tissu lymphoïde sans incidence toxicologique associée.

Des études sur la reproduction ont été menées chez des singes cynomolgus femelles gestantes qui ont reçu du bélimumab à la dose de 150 mg/kg de poids corporel par voie intraveineuse (environ 9 fois l'exposition clinique maximale prévue pour l'Homme), toutes les 2 semaines pendant 21 semaines. Le traitement par bélimumab n'a été associé à aucun effet délétère direct ou indirect sur la toxicité maternelle, la toxicité pour le développement ou la tératogénicité.

Les résultats liés à ce traitement sont limités à la diminution réversible attendue des lymphocytes B chez les mères et les bébés, ainsi qu'à la diminution réversible du taux d'IgM chez les bébés singes. Le nombre de lymphocytes B est rétabli après l'arrêt du traitement par bélimumab 1 an environ post-partum chez les femelles singes adultes et chez les bébés singes après 3 mois environ de vie. Les taux d'IgM chez les bébés singes exposés au bélimumab *in utero* sont restaurés après 6 mois.

Des études de toxicologie à doses répétées de bélimumab menées pendant 6 mois à doses inférieures ou égales à 50 mg/kg de poids corporel ont permis d'évaluer les effets sur la fertilité des singes mâles et femelles. Aucune modification liée au traitement n'a été observée sur les organes reproducteurs mâles et femelles sexuellement matures. Une évaluation informelle du cycle menstruel des femelles n'a mis en évidence aucune modification liée au bélimumab.

Le bélimumab étant un anticorps monoclonal, aucune étude sur sa génotoxicité n'a été menée. De même, aucune étude sur sa carcinogénicité ou sur les effets sur la fertilité (des hommes ou des femmes) n'a été réalisée.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Acide citrique monohydraté (E330)
Citrate de sodium (E331)
Saccharose
Polysorbate 80 (E 433)

6.2 Incompatibilités

Benlysta n'est pas compatible avec le glucose à 5 %.

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments, à l'exception de ceux mentionnés à la rubrique 6.6.

6.3 Durée de conservation

Flacons non ouverts

5 ans.

Solution reconstituée

Après reconstitution avec de l'eau pour préparations injectables, la solution reconstituée, si non utilisée immédiatement, doit être conservée à l'abri de la lumière et au réfrigérateur entre 2 °C et 8 °C.

Solution reconstituée et diluée pour la perfusion

La solution de Benlysta diluée dans une solution pour perfusion (chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %), chlorure de sodium à 4,5 mg/mL (0,45 %) ou Ringer Lactate) peut être conservée entre 2 °C et 8 °C ou à température ambiante (entre 15 °C et 25 °C).

Le temps total entre la reconstitution de Benlysta et la fin de la perfusion doit être inférieur à 8 heures.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).
Ne pas congeler.
A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

Pour les conditions de conservation du médicament après reconstitution et dilution, consulter la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Benlysta 120 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion

Flacons en verre (5 mL) de type 1, fermés par un bouchon en caoutchouc chlorobutyle siliconé, et par un opercule amovible en aluminium contenant 120 mg de poudre.

Boîte : 1 flacon

Benlysta 400 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion.

Flacons en verre (20 mL) de type 1, fermés par un bouchon en caoutchouc chlorobutyle siliconé, et par un opercule amovible en aluminium contenant 400 mg de poudre.

Boîte : 1 flacon

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Préparation de la solution pour perfusion à 120 mg

Reconstitution
La reconstitution et la dilution doivent être effectuées dans des conditions d'asepsie.

Laisser le flacon pendant 10 à 15 minutes pour qu'il atteigne la température ambiante (entre 15 °C et 25 °C).

Lors des étapes de reconstitution et de dilution, il est recommandé d'utiliser une aiguille de 21-25 G pour percer le bouchon du flacon.

Le flacon à usage unique de 120 mg de bélimumab est reconstitué avec 1,5 mL d'eau pour préparations injectables, afin d'obtenir une concentration finale de bélimumab de 80 mg/mL.

Le jet de l'eau pour préparations injectables doit être dirigé vers la paroi du flacon pour limiter la formation de mousse. Remuer doucement le flacon pendant 60 secondes. Amener le flacon à température ambiante (entre 15 °C et 25 °C) pendant la reconstitution, remuer doucement pendant 60 secondes toutes les 5 minutes jusqu'à ce que la poudre soit dissoute. Ne pas secouer. La reconstitution dure normalement 10 à 15 minutes après l'injection d'eau PPI. Elle peut cependant nécessiter jusqu'à 30 minutes.

Protéger la solution reconstituée de la lumière.

Si un dispositif mécanique de reconstitution est utilisé pour reconstituer Benlysta, sa vitesse de rotation doit être inférieure à 500 rpm et le temps de rotation ne doit pas durer plus de 30 minutes.

Une fois la reconstitution terminée, la solution doit être opalescente et incolore à jaune pâle, sans particules. De petites bulles d'air sont toutefois attendues et sont considérées comme acceptables.

Après la reconstitution, un volume de 1,5 mL (correspondant à 120 mg de bélimumab) peut être prélevé de chaque flacon.

Dilution
Le médicament reconstitué est dilué dans 250 mL de solution pour perfusion : chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %), chlorure de sodium à 4,5 mg/mL (0,45 %) ou Ringer Lactate. Pour les patients dont le poids est inférieur ou égal à 40 kg, des poches de perfusion de 100 mL de ces diluants peuvent être envisagées à condition que la concentration en bélimumab dans la poche de perfusion ne dépasse pas 4 mg/mL.

Les solutions pour voie intraveineuse contenant du glucose à 5 % sont incompatibles avec Benlysta et ne doivent pas être utilisées.

Dans une poche ou un flacon de perfusion de 250 mL (100 mL) de solution pour perfusion (chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %), chlorure de sodium à 4,5 mg/mL (0,45 %) ou Ringer Lactate), prélever et jeter un volume égal au volume de la solution reconstituée de Benlysta nécessaire pour la dose du patient. Ajouter ensuite le volume requis de la solution reconstituée de Benlysta dans la poche ou le flacon de perfusion. Retourner doucement la poche ou le flacon pour mélanger la solution. Toute solution non utilisée dans les flacons doit être jetée.

Inspecter visuellement la solution de Benlysta pour mettre en évidence la présence de particule ou un changement de coloration avant l'administration. Jeter la solution si des particules ou une décoloration sont observées.

Le temps écoulé entre la reconstitution de Benlysta et la fin de la perfusion doit être inférieur à 8 heures.

Préparation de la solution à 400 mg pour perfusion

Reconstitution
La reconstitution et la dilution doivent être effectuées dans des conditions d'asepsie.

Laisser le flacon pendant 10 à 15 minutes pour qu'il atteigne la température ambiante (entre 15 °C et 25 °C).

Lors des étapes de reconstitution et de dilution, il est recommandé d'utiliser une aiguille de 21-25 G pour percer le bouchon du flacon.

Le flacon à usage unique de 400 mg de bélimumab est reconstitué avec 4,8 mL d'eau pour préparations injectables, afin d'obtenir une concentration finale de bélimumab de 80 mg/mL.

Le jet de l'eau pour préparations injectables doit être dirigé vers la paroi du flacon pour limiter la formation de mousse. Remuer doucement le flacon pendant 60 secondes. Maintenir le flacon à température ambiante (entre 15 °C et 25 °C) pendant la reconstitution, remuer doucement pendant 60 secondes toutes les 5 minutes jusqu'à ce que la poudre soit dissoute. Ne pas secouer. La reconstitution dure normalement 10 à 15 minutes après l'injection d'eau PPI. Elle peut cependant nécessiter jusqu'à 30 minutes.

Protéger la solution reconstituée de la lumière.

Si un dispositif mécanique de reconstitution est utilisé pour reconstituer Benlysta, sa vitesse de rotation doit être inférieure à 500 rpm et le temps de rotation ne doit pas durer plus de 30 minutes.

Une fois la reconstitution terminée, la solution doit être opalescente et incolore à jaune pâle, sans particules. De petites bulles d'air sont toutefois attendues et sont considérées comme acceptables.

Après la reconstitution, un volume de 5 mL (correspondant à 400 mg de bélimumab) peut être prélevé de chaque flacon.

Dilution
Le médicament reconstitué est dilué dans 250 mL de solution pour perfusion : chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %), chlorure de sodium à 4,5 mg/mL (0,45 %) ou Ringer Lactate.

Les solutions pour voie intraveineuse contenant du glucose à 5 % sont incompatibles avec Benlysta et ne doivent pas être utilisées.

Dans une poche ou un flacon de perfusion de 250 mL de solution pour perfusion (chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %), chlorure de sodium à 4,5 mg/mL (0,45 %) ou Ringer Lactate), prélever et jeter un volume égal au volume de la solution reconstituée de Benlysta nécessaire pour la dose du patient. Ajouter ensuite le volume requis de la solution reconstituée de Benlysta dans la poche ou le flacon de perfusion. Retourner doucement la poche ou le flacon pour mélanger la solution. Toute solution non utilisée dans les flacons doit être jetée.

Inspecter visuellement la solution de Benlysta pour mettre en évidence la présence de particule ou un changement de coloration avant l'administration. Jeter la solution si des particules ou une décoloration sont observées.

Le temps écoulé entre la reconstitution de Benlysta et la fin de la perfusion doit être inférieur à 8 heures.

Mode d'administration

Benlysta est administré par perfusion pendant 1 heure.

Benlysta ne doit pas être administré conjointement à d'autres produits par la même voie intraveineuse. Aucune étude sur la compatibilité physique ou biochimique n'a été menée afin d'évaluer la co-administration de Benlysta avec d'autres produits.

Aucune incompatibilité n'a été observée entre Benlysta et les poches en polychlorure de vinyle ou en polyoléfine.

Elimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Irlande

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/11/700/001 1 flacon – 120 mg
EU/1/11/700/002 1 flacon – 400 mg

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 13 Juillet 2011
Date de dernier renouvellement : 18 Février 2016

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

18/07/2025

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence Européenne du Médicament https://www.ema.europa.eu.