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 200 mg solution injectable en stylo prérempli.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque stylo prérempli de 1 mL contient 200 mg de bélimumab.

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

Excipient à effet notoire

Chaque stylo prérempli contient 0,1 mg de polysorbate 80.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable en stylo prérempli (injection).

Solution claire à opalescente, incolore à jaune pâle avec un pH de 6 et une osmolalité de 270 – 320 mOsm/kg.

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. Il est recommandé de réaliser la première injection de Benlysta par voie sous-cutanée sous la surveillance d'un professionnel de santé suffisamment qualifié pour prendre en charge les réactions d'hypersensibilité, si nécessaire. Le professionnel de santé doit former le patient à la technique de l'injection par voie sous-cutanée et lui donner des informations sur les signes et symptômes des réactions d'hypersensibilité (voir rubrique 4.4). Le professionnel de santé définit si le patient peut s'auto-injecter ou si un aidant doit lui administrer Benlysta.

Pour les patients âgés de moins de 10 ans, Benlysta doit être administré par un professionnel de santé ou un aidant formé.

Posologie

Lupus systémique (LS)

L'état du patient doit être évalué régulièrement. L'arrêt du traitement par Benlysta doit être envisagé en l'absence d'amélioration du contrôle de la maladie après 6 mois de traitement.

Adultes
La dose recommandée est de 200 mg une fois par semaine, administrée par voie sous-cutanée. Le dosage n'est pas basé sur le poids du patient (voir rubrique 5.2).

Enfants et adolescents (âgés de 5 ans à moins de 18 ans)
La dose recommandée par voie sous-cutanée est basée sur le poids (voir rubriques 5.1 et 5.2).

Poids corporel	Dose recommandée
≥ 50 kg	200 mg une fois par semaine
30 to < 50 kg	200 mg tous les 10 jours
15 to < 30 kg	200 mg toutes les 2 semaines

Glomérulonéphrite lupique

Adultes
Chez les patients qui commencent un traitement par Benlysta pour une glomérulonéphrite lupique active, le schéma posologique recommandé est une dose de 400 mg (deux injections de 200 mg) une fois par semaine pour 4 doses, puis 200 mg une fois par semaine par la suite. Chez les patients qui poursuivent un traitement avec Benlysta pour une glomérulonéphrite lupique active, la posologie recommandée est de 200 mg une fois par semaine. 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. L'état du patient doit être régulièrement évalué.

Doses oubliées

Si une dose est oubliée, il est recommandé de l'administrer dès que possible. Les patients peuvent ensuite reprendre leur traitement au jour habituel d'administration ou peuvent démarrer un nouveau calendrier d'administration du traitement à partir du jour où la dose oubliée a été administrée.

Modification du jour prévu d'administration

Si les patients souhaitent changer de jour prévu d'administration du traitement, une nouvelle dose peut être administrée le nouveau jour choisi. Ensuite, le patient pourra continuer son traitement selon le nouveau calendrier d'administration bien que l'intervalle entre les doses puisse être temporairement inférieur à l'intervalle habituel.

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 sécurité et l'efficacité de Benlysta administré par voie sous-cutanée chez les enfants âgés de moins de 5 ans ou pesant moins de 15 kg n'ont pas été évaluées. Aucune donnée n'est disponible.

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

Mode d'administration

Le stylo prérempli doit être exclusivement utilisé pour une injection par voie sous-cutanée. Les sites d'injection recommandés sont l'abdomen ou la cuisse. Lorsque des injections ont lieu dans la même région du corps, les patients doivent être informés d'utiliser un site d'injection différent à chaque injection ; les injections ne doivent jamais avoir lieu dans des zones où la peau est sensible, abîmée, rouge ou dure. Lorsqu'une dose de 400 mg est administrée au même endroit, il est recommandé d'espacer les deux injections individuelles de 200 mg d'au moins 5 cm.

Des instructions détaillées d'utilisation relatives à l'administration par voie sous-cutanée de Benlysta en stylo sont disponibles à la fin de la notice (voir « Instructions d'utilisation étape-par-étape »).

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 suivants, et n'est donc pas recommandé en cas de :

- lupus systémique avec atteinte neurologique centrale sévère et active
- 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 d'hypersensibilité

L'administration de Benlysta par voie sous-cutanée ou intraveineuse peut provoquer des réactions d'hypersensibilité 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 doses ; néanmoins, ce risque doit être envisagé à chaque administration. Les patients présentant des antécédents d'allergies médicamenteuses multiples ou d'hypersensibilité significative peuvent être exposés à un risque accru de réactions. Une réapparition de réactions cliniquement significatives après un traitement initial approprié des symptômes a également été observée (voir rubriques 4.2 et 4.8).

Les patients doivent être informés que des réactions d'hypersensibilité sont possibles le jour de l'administration 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 mise à disposition du patient. 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.

Dans les études cliniques par voie intraveineuse, des réactions graves liées à la perfusion et des réactions d'hypersensibilité graves ont été observées, incluant réaction anaphylactique, bradycardie, hypotension, angio-oedème et dyspnée. Veuillez-vous référer au Résumé des Caractéristiques du Produit de Benlysta, poudre pour solution à diluer pour perfusion (rubrique 4.4).

Infections

Le mécanisme d'action du bélimumab peut accroître le risque de développer des infections chez les adultes et chez les enfants présentant un lupus, notamment des infections opportunistes, et les enfants les 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 ».

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

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 des 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 ≥ 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 systèmes d'organes	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 retardées non aiguës
Affections psychiatriques	Fréquent	Dépression
	Peu fréquent	Comportement suicidaire, idées suicidaires
Affections du système nerveux	Fréquent	Migraine
Affections gastro-intestinales	Fréquent	Diarrhée, nausée
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent	Réactions au site d'injection[3], urticaire, rash
	Peu fréquent	Angio-œdème
	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, angio-œdème, 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 cliniques 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.

L'incidence des réactions systémiques post-injection et des réactions d'hypersensibilité apparaissant dans les 3 jours suivants l'administration sous-cutanée a été de 7 % dans le groupe recevant Benlysta et 9 % dans le groupe placebo. Des réactions d'hypersensibilité cliniquement significatives associées à la prise de Benlysta administré par voie sous-cutanée et nécessitant une interruption permanente du traitement ont été rapportées chez 0,2 % des patients recevant Benlysta et chez aucun patient recevant du placebo.

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 des informations sur les infections observées chez les patients pédiatriques dans le LS, se référer à la rubrique 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 le 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-dessous 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.

Réactions au site d'injection : dans l'étude clinique par voie sous-cutanée dans le LS, la fréquence des réactions au site d'injection a été respectivement de 6,1 % (34/556) et de 2,5 % (7/280) chez les patients recevant Benlysta et du placebo. Ces réactions au site d'injection (et plus fréquemment douleurs, érythème, hématomes, prurit et induration) ont été d'intensité légère à modérée. La majorité de ces effets n'a pas mené à un arrêt du traitement.

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 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 celle des adultes (200 mg à intervalles fixes calculés selon le poids corporel, 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 LS ont reçu Benlysta (dose intraveineuse de 10 mg/kg de poids corporel 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

Les taux médians d'IgG à la semaine 52 ont été réduits de 11 % chez les patients atteints de LS recevant Benlysta comparativement à une augmentation du taux de 0,7 % chez les patients sous placebo.

Chez les patients présentant des anticorps anti-ADN natif à l'inclusion, les taux médians d'anticorps anti-ADN natif à la semaine 52 ont été réduits de 56 % chez les patients recevant Benlysta comparativement à une diminution de 41 % chez les patients sous placebo. Parmi les patients présentant des anticorps anti-ADN natif à l'inclusion, les taux de ces anticorps se sont négativés chez 18 % des patients sous Benlysta, contre seulement 15 % des patients sous placebo à la semaine 52.

Chez les patients atteins 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 42 % et 53 % des patients sous Benlysta et chez 21 % et 20 % de ceux sous placebo.

A la semaine 52, Benlysta a réduit de manière significative le taux global des lymphocytes B circulants, lymphocytes B transitionnels, lymphocytes B naïfs, lymphocytes B auto-réactifs ainsi que des cellules plasmatiques. Les réductions des taux de lymphocytes B transitionnels et naïfs ainsi que la réduction du taux de sous-populations de lymphocytes B auto-réactifs ont été observées dès la semaine 8. Les taux de lymphocytes B mémoires ont initialement augmenté puis ont lentement baissé pour atteindre les taux de départ à la semaine 52.

La réponse immune des lymphocytes B et des IgG au traitement à long terme avec Benlysta par voie intraveineuse a été évaluée dans une étude d'extension non contrôlée dans le LS. 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) et une étude menée par voie sous-cutanée chez des patients pédiatriques atteints de LS (âgés de 10 à 17 ans), la réponse pharmacodynamique était comparable aux données chez l'adulte.

Immunogénicité

Dans l'étude par voie sous-cutanée où les échantillons de sérum de plus de 550 patients adultes atteints de lupus systémique actif ont été testés, aucun anticorps anti-bélimumab n'a été détecté pendant et après le traitement par 200 mg de bélimumab par voie sous-cutanée. Dans l'étude dans la glomérulonéphrite lupique où 224 patients adultes ont reçu une dose de Benlysta par voie intraveineuse de 10 mg/kg de poids corporel, 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) et une étude menée par voie sous-cutanée chez des patients pédiatriques atteints de LS âgés de 10 à 17 ans (n=25), aucun patient n'a développé d'anticorps anti-bélimumab.

Efficacité et sécurité cliniques

Lupus systémique

Injection par voie sous-cutanée
L'efficacité de Benlysta administré par voie sous-cutanée a été évaluée lors d'une étude de Phase III de 52 semaines, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo (HGS1006-C1115 ; BEL112341) menée chez 836 patients adultes ayant un diagnostic de lupus systémique, en accord avec les critères de classification de l'American College of Rheumatology. Les patients éligibles ayant une maladie lupique active, étaient définis au moment de la sélection par un score SELENA-SLEDAI (Safety of Estrogenes in Systemic Lupus Erythematous National Assessment) ≥ 8 et des anticorps anti-nucléaires positifs (AAN ou anticorps anti-ADN natif) avec des titres (AAN [≥ 1:80] et/ou des anticorps anti-ADN natif [≥ 30 unités/mL]). Les patients recevaient un traitement standard stable pour leur maladie lupique comportant notamment (seuls ou en association) : corticoïdes, antipaludéens, AINS ou immunosuppresseurs. 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.

Cette étude a été conduite aux Etats-Unis, en Amérique du Sud, en Europe et en Asie. L'âge médian des patients était de 37 ans (avec des extrêmes allant de 18 à 77 ans) et la majorité des sujets était des femmes (94 %). Le traitement standard incluait des corticoïdes (86 % ; > 7,5 mg par jour de 60 % d'équivalent de prednisone), des immunosuppresseurs (46 %) et des antipaludéens (69 %). Les patients étaient randomisés avec le ratio 2:1 afin de recevoir 200 mg de bélimumab ou du placebo par voie sous-cutanée une fois par semaine durant 52 semaines.

Le jour de l'inclusion, 62,2 % des patients avait une maladie à activité élevée (score SELENA-SLEDAI ≥ 10), 88 % d'entre eux présentaient des atteintes cutanéo-muqueuses, 78 % des atteintes musculo-articulaires, 8 % des troubles hématologiques, 12 % une atteinte rénale et 8 % des atteintes vasculaires.

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.

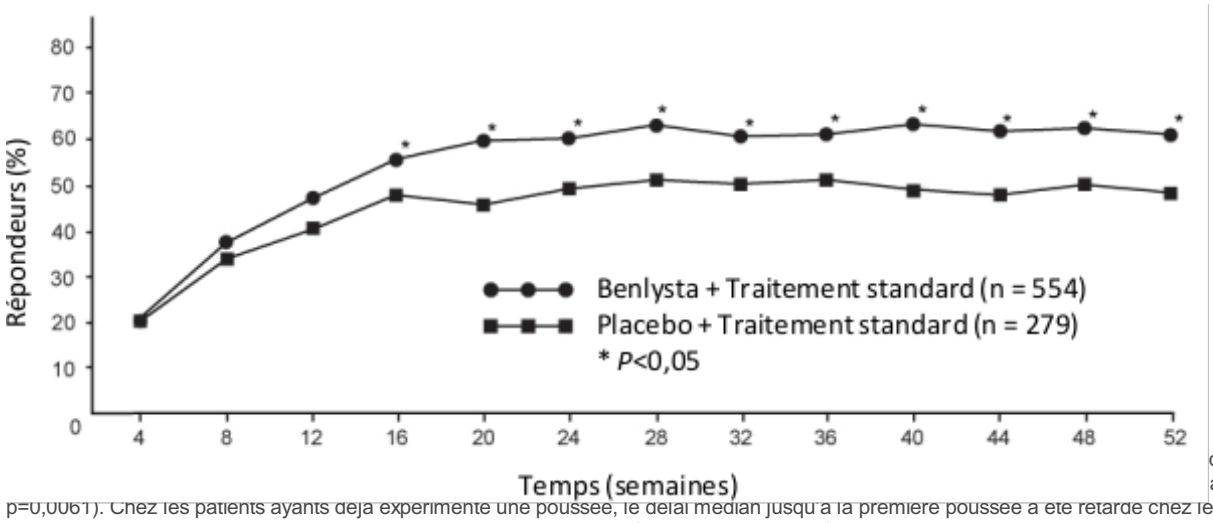
Tableau 1. Taux de réponse à 52 semaines

Réponse[1]	Placebo (n=279)	Benlysta[2] 200 mg par semaine (n=554)
Taux de réponse (SRI)	48,4 %	61,4 % (p=0,0006)
Différence observée versus placebo		12,98 %
Odds ratio (IC 95 %) versus placebo		1,68 (1,25; 2,25)
Composantes du SRI		
Pourcentage de patients avec une diminution ≥ 4 points du score SELENA-SLEDAI	49,1 %	62,3 % (p=0,0005)
Pourcentage de patients sans nouvelle atteinte viscérale BILAG	74,2 %	80,9 % (p=0,0305)
Pourcentage de patients sans aggravation de l'état de santé global (PGA)	72,8 %	81,2 % (p=0,0061)

[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 ; 2 pour Benlysta).
[2] Tous les patients avaient un traitement standard.

Les différences entre les groupes de traitement étaient visibles à la semaine 16 et se sont maintenues jusqu'à la semaine 52 (voir Figure 1).

Figure 1. Pourcentage de répondeurs SRI lors de chaque visite



que a été réduit atif=0,78 ; p=0,0061). Chez les patients ayant déjà expérimenté une poussée, le délai médian jusqu'à la première poussée a été retardé chez les patients recevant le bélimumab, comparativement à ceux recevant le placebo (190 contre 141 jours). Des poussées sévères ont été observées chez 10,6 % des patients du groupe recevant Benlysta et chez 18,2 % des patients du groupe sous placebo après 52 semaines d'observation (différence de traitement observée= -7,6 %). Le risque de premières poussées lupiques sévères a été réduit de 49 % durant les 52 semaines d'observation dans le groupe recevant Benlysta en comparaison avec le groupe placebo (risque relatif=0,51 ; p=0,0004). Chez les patients ayants déjà expérimenté une poussée sévère, le délai médian jusqu'à la première poussée sévère a été retardé chez les patients recevant Benlysta, comparativement à ceux recevant le placebo (171 contre 118 jours).

Le pourcentage de patients recevant plus de 7,5 mg /jour de prednisone (ou équivalent) le jour de l'inclusion, et dont la dose moyenne de corticostéroïde a été diminuée d'au moins 25 % par rapport à la dose de départ jusqu'à une dose équivalente de prednisone ≤ 7,5 mg/jour entre les semaines 40 et 52, était de 18,2 % dans le groupe traité par Benlysta et de 11,9 % dans le groupe recevant le placebo (p=0,0732).
Benlysta a montré comparativement au placebo, une amélioration de la fatigue mesurée sur l'échelle de fatigue (FACIT-F). La variation moyenne ajustée du score à la semaine 52 par rapport à l'inclusion est significativement plus importante dans le groupe Benlysta comparativement au groupe placebo (4,4 versus 2,7, p=0,0130).

L'analyse du critère principal au sein de sous-groupes a montré que le bénéfice le plus important a été observé chez les patients présentant une maladie à activité élevée, notamment les patients avec un score SELENA-SLEDAI ≥ 10, les patients nécessitant des corticoïdes pour contrôler leur maladie et ceux présentant des taux de complément bas.

Dans un groupe additionnel, précédemment identifié et sérologiquement actif dont les patients avaient à l'inclusion un complément bas et des anticorps anti-ADN natif positifs, il a aussi été démontré une amélioration plus importante de la réponse relative au traitement. Se référer au Tableau 2 pour les résultats de cet exemple d'un groupe avec une activité élevée de la maladie.

Tableau 2. Patients avec un taux de complément bas et des anticorps anti-ADN natif positifs à l'inclusion

Sous-population	Anticorps anti-ADN natif ET taux de complément bas	
	Placebo	**Benlysta 200 mg par semaine**
	(n=108)	(n=246)
Taux de réponse (SRI) à 52 semaines[1] (%)	47,2	64,6 (p =0,0014)
Différence observée versus placebo (%)		17,41
Poussées sévères sur 52 semaines	(n=108)	(n=248)
Patients présentant une poussée sévère (%)	31,5	14,1
Différence observée versus placebo (%)		17,4
Délai écoulé jusqu'à la poussée sévère [Risque Relatif (IC 95 %)]		0,38 (0,24 , 0,61) (p < 0,0001)
	(n=70)	(n=164)
Réduction de prednisone de ≥ 25 % par rapport à l'inclusion à ≤ 7,5 mg/jour au cours des semaines 40 à 52[2] (%)	11,4	20,7 (p = 0,0844)
Différence observée versus placebo (%)		9,3
	(n=108)	(n=248)
Amélioration de la fatigue (score FACIT) entre le jour de l'inclusion et la semaine 52 (moyenne)	2.4	4,6 (p = 0,0324)
Différence observée versus placebo (différence moyenne)		2,1

[1] L'analyse du taux de réponse SRI à la semaine 52 a exclu tout sujet auquel il manquait une évaluation à l'inclusion (2 pour Benlysta).
[2] 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 analysées 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 patients ayant un contrôle de la maladie défini par un score SLEDAI-2K ≤ 2, atteint sans immunosuppresseur 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 % versus 87,5 %), d'événements indésirables graves (22,2 % versus 13,9 %) et d'infections graves (9,0 % versus 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

Administration par voie sous-cutanée
L'efficacité et la sécurité de Benlysta 200 mg administré par voie sous-cutanée aux patients atteints de glomérulonéphrite lupique active sont basées sur les données d'administration de Benlysta 10 mg/kg de poids corporel administré par voie intraveineuse, ainsi que sur la modélisation et la simulation pharmacocinétiques (voir rubrique 5.2).

Dans l'étude dans le LS par voie sous-cutanée décrite ci-dessus, les patients atteints de glomérulonéphrite lupique sévère ont été exclus ; cependant, 12 % des patients à l'inclusion présentaient une atteinte rénale (selon le critère d'évaluation SELENA SLEDAI). L'étude suivante a été menée dans la glomérulonéphrite lupique active.

Administration par voie intraveineuse
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 avec des paliers de diminutions ≤ 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/1,73 m^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 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 urinaire ≤ 0,7	33,6 %	44,4 %	10,8 %	OR 1,54 (1,04, 2,29)	0,0320
DFGe ≥ 60 mL/min/1,73 m^2 ou une diminution du DFGe par rapport à la valeur précédent 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 urinaire/créatinine urinaire <0,5	28,7 %	39,5 %	10,8 %	OR 1,58 (1,05 ; 2,38)	0,0268
DFGe ≥ 90 mL/min/1,73 m^2 ou une diminution du DFGe par rapport à la valeur précédent 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

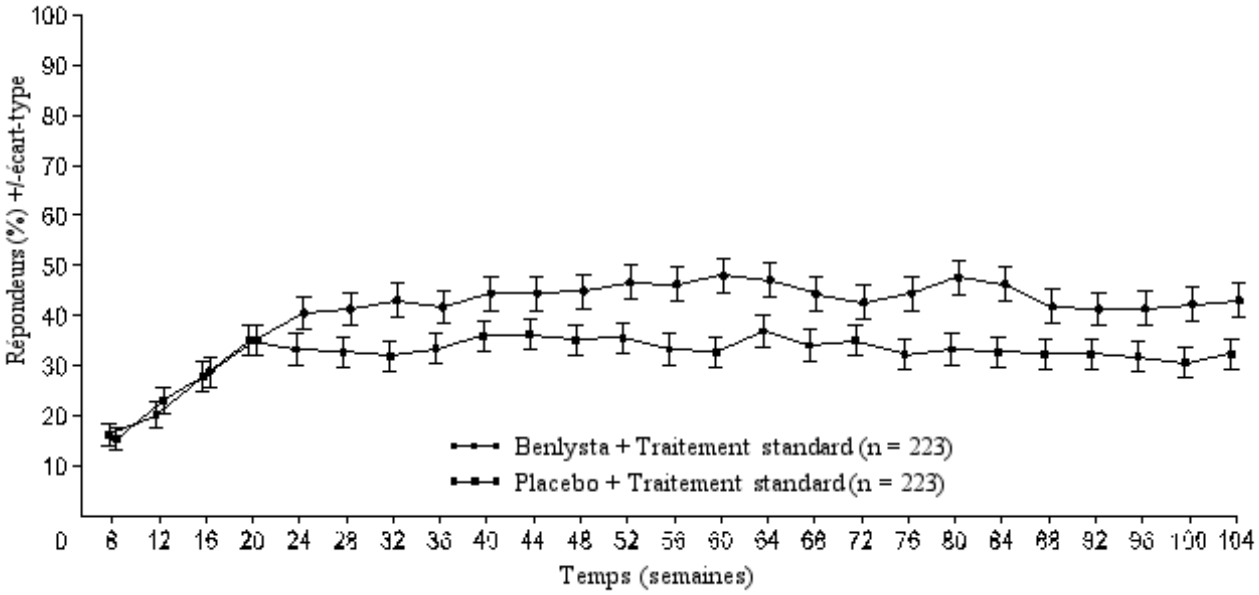
[1]PERR à la semaine 104 était le critère principal d'efficacité ; CRR à la semaine 104, PERR à la semaine 52 et le délai avant un événement rénal ou le décès ont été inclus dans la hiérarchie des tests prédéfinis.
[2]Si l'on exclut les décès de l'analyse (1 pour Benlysta ; 2 pour le placebo), le pourcentage 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

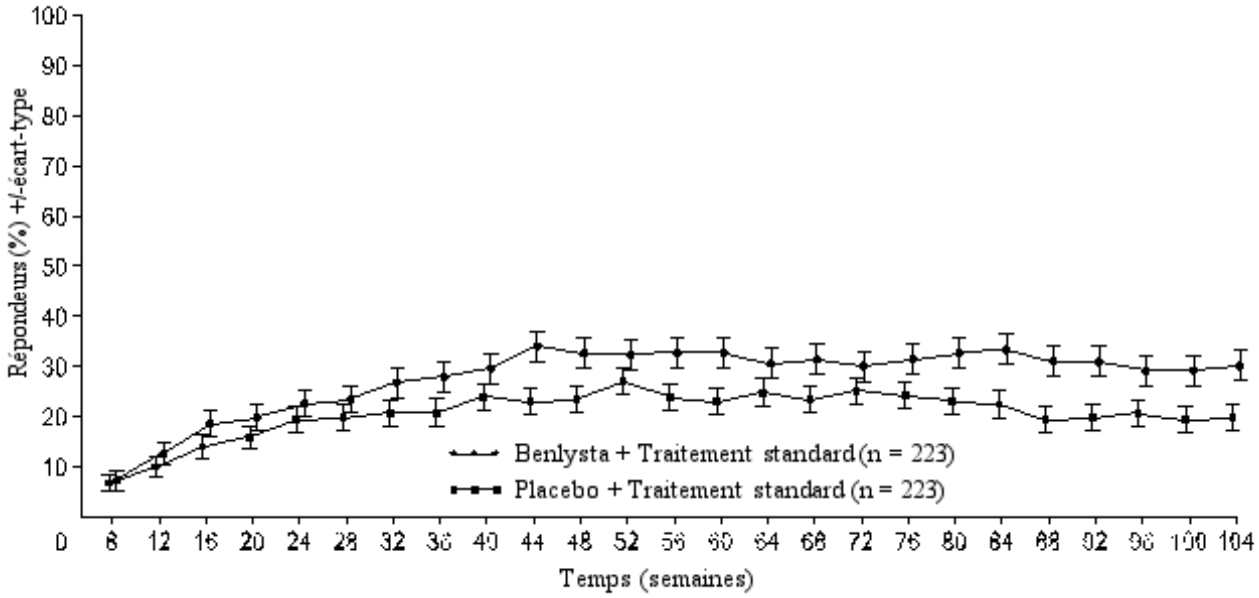
différence de traitement s'est maintenue jusqu'à la semaine 104. À partir de la semaine 12, un pourcentage numériquement plus élevé de patients recevant Benlysta a obtenu une CRR par rapport au placebo et la différence numérique s'est maintenue jusqu'à la semaine 104 (Figure 2).

Figure 2. Taux de réponse chez les adultes atteints de glomérulonéphrite lupique par visite

Réponse rénale primaire d'efficacité



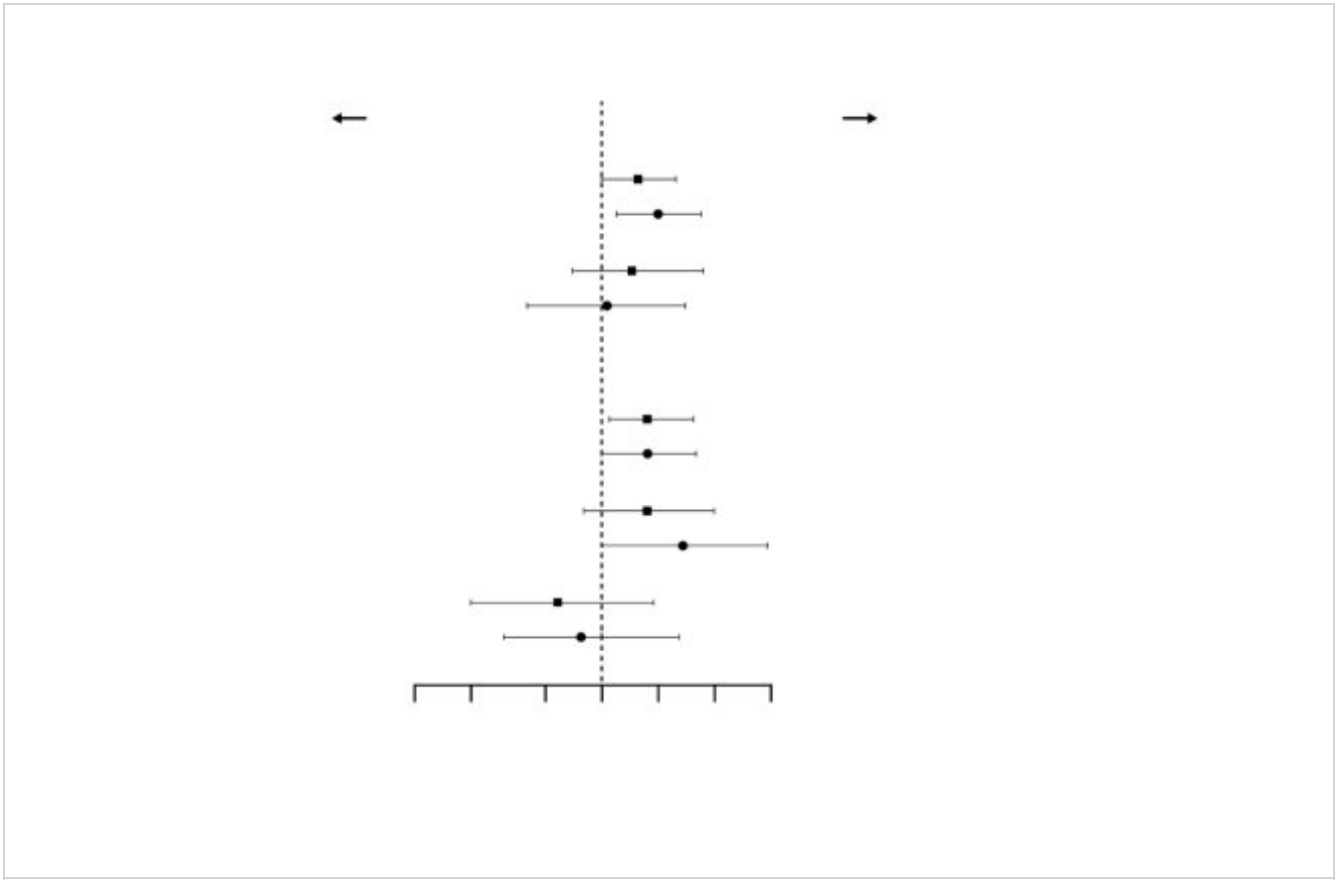
(Primary Efficacy Renal Response, PERR)



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 3).

Figure 3. 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 dans le LS n'a été observée chez les patients ≥ 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
Il y avait trop peu de patients de phototype foncé inclus dans les études contrôlées versus placebo avec Benlysta administré par voie sous-cutanée pour pouvoir tirer des conclusions pertinentes sur les effets de l'origine ethnique sur les résultats cliniques.

La sécurité et l'efficacité de Benlysta administré par voie intraveineuse ont été étudiées chez les patients de phototype foncé. Les données actuellement disponibles sont décrites dans le Résumé des Caractéristiques du Produit de Benlysta 120 mg et 400 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion.

Population pédiatrique

Lupus systémique

Injection sous-cutanée
La sécurité et l'efficacité de Benlysta administré par voie sous-cutanée chez les patients pédiatriques âgés de 5 à moins de 18 ans atteints de LS actif ont été évaluées en utilisant un modèle et une simulation de pharmacocinétique de population intégrant les données issues d'une étude de pharmacocinétique en ouvert de 25 patients pédiatriques atteints de LS actif ayant reçu Benlysta par voie sous-cutanée (200908), et une étude chez les patients pédiatriques atteints de LS actif ayant reçu Benlysta par voie intraveineuse (PLUTO) décrite ci-dessous (voir rubrique 5.2).

Perfusion intraveineuse
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 composantes individuelles 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 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 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 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 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 sous-cutanée mentionnés ci-dessous sont calculés à partir des paramètres de population estimés chez 661 patients, dont 554 patients lupiques et 107 sujets sains, ayant reçu Benlysta par voie sous-cutanée.

Absorption

Benlysta en stylo prérempli est administré par voie sous-cutanée.

Après une administration par voie sous-cutanée, la biodisponibilité du bélimumab est approximativement de 74 %. L'exposition à l'état d'équilibre a été atteinte après environ 11 semaines de traitement administré par voie sous-cutanée. La concentration sérique maximale (Cmax) du bélimumab à l'état d'équilibre est de 108 µg/mL.

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 distribuées. Aucune étude classique sur la biotransformation n'a été menée.

Elimination

Après une administration par voie sous-cutanée, le bélimumab a une demi-vie terminale de 18,3 jours.
La clairance systémique est de 204 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 les patients adultes atteints de LS qui ont reçu 10 mg/kg de poids corporel de bélimumab administré par voie intraveineuse.

Sur la base de la modélisation et de la simulation pharmacocinétiques de la population, les concentrations moyennes à l'état d'équilibre de l'administration sous-cutanée de 200 mg de bélimumab une fois par semaine chez les adultes atteints de glomérulonéphrite lupique devraient être similaires à celles observées chez les adultes atteints de glomérulonéphrite lupique recevant 10 mg/kg de poids corporel de bélimumab par voie intraveineuse toutes les 4 semaines.

Populations particulières

Population pédiatrique : les paramètres pharmacocinétiques du bélimumab administré par voie sous-cutanée sont basés sur une analyse pharmacocinétique de population menée sur 25 patients issus d'une étude de pharmacocinétique de phase II chez les patients pédiatriques atteints de LS ayant reçu du bélimumab par voie sous-cutanée, et d'une étude de phase II chez des patients pédiatriques atteints de LS ayant reçu du bélimumab par voie intraveineuse. Après l'administration par voie sous-cutanée de 200 mg de bélimumab chez des patients pédiatriques âgés de 5 à moins de 18 ans [une fois par semaine (patients pesant ≥ 50 kg), tous les 10 jours (patients pesant de 30 à < 50 kg), ou toutes les deux semaines (patients pesant de 15 à < 30 kg)], la concentration moyenne à l'état d'équilibre du bélimumab est estimé comparable à celle des sujets adultes atteints de LS après une administration par voie-cutanée de 200 mg de bélimumab par semaine, et similaire à celle des sujets pédiatriques atteints de LS après une administration par voie intraveineuse de bélimumab de 10 mg/kg de poids corporel aux jours 0, 14 et 28, puis toutes les 4 semaines. La simulation de la moyenne géométrique de la Cmax à l'état d'équilibre, la Cmoy, la Cmin et les valeurs de l'ASC (calculé sur les intervalles de dosage) sont estimés à 124 µg/mL, 119 µg/mL, 111 µg/mL et 834 jour x µg/mL, pour les patients pédiatriques pesant ≥ 50 kg ayant reçu bélimumab une fois par semaine, 114 µg/mL, 105 µg/mL, 91 µg/mL et 1051 jour x µg/mL pour les patients pédiatriques pesant 30 à < 50 kg tous les 10 jours, et 119 µg/mL, 103 µg/mL, 79 µg/mL et 1438 jour x µg/mL pour les patients pédiatriques pesant 15 à < 30 kg ayant reçu bélimumab toutes les deux semaines.
Sujets âgés : Benlysta a été étudié chez un nombre restreint de patients âgés. L'âge n'a pas eu d'incidence sur l'exposition au bélimumab administré par voie sous-cutanée, 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 un nombre limité de patients souffrant d'un lupus systémique et ayant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine [CrCl] ≥ 60 et < 90 mL/min), une insuffisance rénale modérée (CrCl ≥ 30 et < 60 mL/min), ou une insuffisance rénale sévère (CrCl ≥ 15 et < 30 mL/min) : 121 patients ayant une insuffisance rénale légère et 30 patients ayant une insuffisance rénale modérée ont été traités par Benlysta par voie sous-cutanée ; 770 patients ayant une insuffisance rénale légère, 261 patients ayant une insuffisance rénale modérée et 14 patients ayant une insuffisance rénale sévère ont été traités par Benlysta par voie intraveineuse.

Aucune diminution cliniquement significative de la clairance systémique, due à une insuffisance rénale n'a été observée. 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)

Les effets du poids et de l'IMC sur l'exposition au bélimumab après une administration chez les adultes par voie sous-cutanée n'ont pas été considérés comme cliniquement significatifs. Il n'y a eu aucun impact significatif sur l'efficacité et la sécurité en fonction du poids. Par conséquent, aucun ajustement de dose chez les adultes n'est recommandé.

Les effets du poids sur l'exposition au bélimumab après une administration sous-cutanée chez les patients pédiatriques ont été déterminés en utilisant

un modèle de pharmacocinétique de population. Les patients pédiatriques avec un plus faible poids ont une plus faible clairance du bélimumab et un volume de distribution conduisant à une exposition plus grande. Pour s'assurer que l'exposition au bélimumab reste dans les seuils acceptables et soit homogène à travers les différentes catégories de poids, les patients avec les poids les plus faibles sont traités par bélimumab moins fréquemment (voir rubrique 4.2).

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 doses répétées 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

Chlorhydrate d'arginine
Histidine
Monochlorhydrate d'histidine
Polysorbate 80 (E 433)
Chlorure de sodium
Eaux pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

Non connue.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

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.

Un stylo prérempli de Benlysta peut être conservé à des températures allant jusqu'à une température maximale de 25 °C durant une période de 12 heures. Le stylo doit être protégé de la lumière, et jeté s'il n'a pas été utilisé dans les 12 heures.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Un stylo prérempli est composé de 1 mL de solution contenu dans une seringue en verre de type 1 avec une aiguille sertie (en acier inoxydable).

Disponible en boîte comprenant 1 ou 4 stylos préremplis et en multipack contenant 12 stylos préremplis d'une dose (3 boîtes de 4 stylos préremplis).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Des instructions d'utilisation détaillées relatives à l'administration par voie sous-cutanée de Benlysta en stylo prérempli sont disponibles à la fin de la notice (voir « Instructions d'utilisation étape-par-étape »).

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/1/11/700/003 1 stylo prérempli
EU/1/11/700/004 4 stylos préremplis
EU/1/11/700/005 12 (3x4) stylos préremplis (multipack)

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.