

AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS

belimumab

BENLYSTA 120 mg, 200 mg
et 400 mg,poudre pour solution à diluer pour perfusion (120 mg et
400 mg) et solution injectable en stylo prérempli (200 mg)

Réévaluation à la demande du laboratoire

Adopté par la Commission de la transparence le 11 décembre 2024

- Lupus systémique actif
- Adulte
- Secteurs : Ville et Hôpital

Synthèse de l'avis

Avis favorable au maintien du remboursement, en association au traitement habituel, chez les patients adultes 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 bien suivi par antimalariques de synthèse, AINS, corticoïdes et éventuellement immunosuppresseurs en fonction des atteintes viscérales spécifiques.

Place dans la stratégie thérapeutique	BENLYSTA (belimumab) conserve sa place de traitement de 2 ^e intention, en association au traitement standard, dans la prise en charge du lupus systémique 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), soit après échec ou intolérance d'un traitement bien suivi par antimalariques de synthèse, AINS, corticoïdes et éventuellement immunosuppresseurs en fonction des atteintes viscérales spécifiques.
Service médical rendu (SMR)	IMPORTANT chez les patients adultes 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 bien suivi par antimalariques de synthèse, AINS, corticoïdes et éventuellement immunosuppresseurs en fonction des atteintes viscérales spécifiques.
Intérêt de santé publique (ISP)	Ces spécialités ne sont pas susceptibles d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Amélioration du Service	Les nouvelles données ne sont pas de nature à modifier les conclusions précédentes de la Commission (avis du 25/06/2014 et du 04/04/2018) :

médical rendu (ASMR)	– BENLYSTA 120 mg et 400 mg (belimumab), poudre pour solution à diluer pour perfusion, apportent une amélioration du service médical rendu (ASMR IV) dans la stratégie de prise en charge des patients adultes atteints de lupus systémique actif avec présence d'auto-anticorps et activité de la maladie élevée malgré un traitement par antimalariques de synthèse, AINS, corticoïdes et/ou immunosuppresseurs en fonction des atteintes spécifiques. – BENLYSTA 200 mg, solution injectable en stylo prérempli, est un complément de gamme qui n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à BENLYSTA 120 mg et 400 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion.
Population cible	La population cible est estimée entre 4400 et 7900 patients.

Sommaire

1.	Contexte	4
2.	Environnement médical	6
2.1	Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	6
2.2	Prise en charge actuelle	7
2.3	Couverture du besoin médical	9
3.	Synthèse des données	9
3.1	Données disponibles	9
3.2	Synthèse des données d'efficacité	10
3.2.1	3.2.1 Rappel des données cliniques précédemment examinées par la Commission	10
3.2.2	Nouvelles données d'efficacité	13
3.3	Profil de tolérance	13
3.3.1	Etudes cliniques	13
3.3.2	Données de pharmacovigilance	17
3.3.3	Mentions du résumé des caractéristiques du produit (RCP)	17
3.3.4	Plan de gestion des risques (PGR)	18
3.4	Synthèse des données d'utilisation	18
3.5	Modification du parcours de soins	18
3.6	Programme d'études	18
4.	Discussion	19
5.	Conclusions de la Commission de la Transparence	20
5.1	Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	20
5.2	Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu	21
5.3	Service Médical Rendu	21
5.4	Amélioration du Service Médical Rendu	22
5.5	Population cible	22
5.6	Autres recommandations de la Commission	23

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – Décembre 2024

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Réévaluation à la demande du laboratoire
Précisions	Il s'agit d'une demande de réévaluation de BENLYSTA (belimumab) à l'initiative du laboratoire dans le lupus systémique actif chez l'adulte.
Indication concernée par l'évaluation	Indication AMM : « BENLYSTA, en association au traitement habituel, est indiqué chez les patients adultes 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 ».
DCI (code ATC) Présentations concernées	belimumab (code L04AG04) BENLYSTA 120 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion – 1 flacon en verre (CIP : 34009 580 875 8 5) BENLYSTA 400 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion – 1 flacon en verre (CIP : 34009 580 876 4 6) BENLYSTA 200 mg, solution injectable en stylo prérempli – 1 stylo composé de 1 seringue préremplie en verre de 1 ml avec aiguille sécurisée (CIP : 34009 301 268 9 9) – 4 stylos composés de 4 seringues préremplies en verre de 1 ml avec aiguilles sécurisées (CIP : 34009 301 269 0 5)
Listes concernées	Sécurité Sociale (article L.162-17 du CSS) : – BENLYSTA 200 mg, solution injectable en stylo prérempli Collectivités (article L.5123-2 du CSP) : – BENLYSTA 200 mg, solution injectable en stylo prérempli – BENLYSTA 120 mg et 400 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion
Laboratoire	GlaxoSmithKline
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	Date initiale (procédure centralisée) : 13/07/2011 (BENLYSTA 120 mg et 400 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion IV) Date des rectificatifs et teneur : – 10/11/2017 : ajout de BENLYSTA 200 mg, solution injectable en stylo prérempli et solution injectable en seringue préremplie – 21/10/2019 : extension d'indication pédiatrique uniquement pour la forme IV – 15/12/2021 : extension d'indication dans les glomérulonéphrites lupiques actives de classe III ou IV +/- V pour les formes IV et SC.
Conditions et statuts	Conditions de prescription et de délivrance – BENLYSTA 120 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion et BENLYSTA 400 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion • Liste I • Médicament réservé à l'usage hospitalier • Prescription réservée aux spécialistes en médecine interne, rhumatologie, néphrologie, dermatologie ou pédiatrie – BENLYSTA 200 mg, solution injectable en stylo prérempli • Liste I • Médicament soumis à prescription initiale hospitalière annuelle

	• Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en médecine interne, rhumatologie, néphrologie ou dermatologie • Les deux premières administrations doivent être effectuées en milieu hospitalier
Posologie dans l'indication évaluée	BENLYSTA 120 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion et BENLYSTA 400 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion « [...] la posologie recommandée de BENLYSTA est de 10 mg/kg 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. » BENLYSTA 200 mg, solution injectable en stylo prérempli « 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). 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. » Pour plus de précision, se référer au RCP.
Classe pharmacothérapeutique	Il s'agit d'un anticorps monoclonal humain de type IgG1λ spécifique de la protéine BLyS.
Mécanisme d'action	Le belimumab bloque la liaison de la protéine soluble BLyS (un facteur de survie des lymphocytes B), protéine à taux élevé chez les patients souffrant de LS, à ses récepteurs sur les lymphocytes B. Le belimumab ne se lie pas directement aux lymphocytes B mais, en se liant à BLyS, le belimumab inhibe la survie des lymphocytes B, notamment les lymphocytes B auto-réactifs, et diminue la différenciation des lymphocytes B en plasmocytes producteurs d'immunoglobulines.
Information au niveau international	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier : Pour l'Europe, BENLYSTA (belimumab) est pris en charge dans le lupus systémique, conformément au libellé de son AMM européenne, au Royaume-Uni, en Allemagne, aux Pays-Bas, en Belgique, en Espagne et en Italie. Pour les Etats-Unis, BENLYSTA (belimumab) a obtenu une AMM dans le lupus systémique dans une indication similaire : « BENLYSTA est un inhibiteur de BLyS indiqué dans le traitement des patients de 5 ans et plus atteints de lupus systémique érythémateux recevant un traitement standard ».
Autres indications de l'AMM	BENLYSTA, en association au traitement habituel, est indiqué chez les patients âgés de 5 ans à 17 ans 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 BENLYSTA est indiqué en association avec des immunosuppresseurs pour le traitement des patients adultes atteints de glomérulonéphrite lupique active.
Rappel des évaluations précédentes	Cette spécialité a déjà été évaluée par la Commission de la Transparence dans le traitement lupus systémique : BENLYSTA 120 mg et 400 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion (avis d'inscription du 29 février 2012) :

	– SMR¹ important, – ASMR² IV dans la prise en charge. BENLYSTA 120 mg et 400 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion (avis de réévaluation du 25 juin 2014) : – SMR important, – ASMR IV dans la prise en charge. BENLYSTA 200 mg, solution injectable en stylo prérempli (avis du 4 avril 2018) : – SMR important, – ASMR V par rapport à BENLYSTA 120 mg et 400 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion.
Evaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation : • Date d'examen : 20 novembre 2024. • Date d'adoption : 11 décembre 2024. – Contributions de parties prenantes : Oui – Expertise externe : Non

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

Description de la maladie³

Le lupus systémique (LS), ou lupus érythémateux systémique (LES), est défini comme une maladie systémique protéiforme et spontanément grave caractérisée par la production d'anticorps antinucléaires dirigés en particulier contre l'ADN natif.

Le LS est une maladie chronique, évoluant par poussées successives qui induisent une atteinte progressive des organes. Le LS peut toucher tous les tissus (atteintes cutanées, articulaires et viscérales) et organes (dont les reins, le système nerveux et le système cardio-vasculaire).

Le LS est parfois associé au syndrome des anticorps antiphospholipides (SAPL) défini par l'association de thromboses et/ou d'événements obstétricaux et d'anticorps antiphospholipides (aPL). Certains de ces auto-anticorps seraient capables d'interagir avec les constituants tissulaires et provoqueraient *in fine* une atteinte viscérale : par exemple, certains anticorps anti-ADN double-brin interagissent avec des constituants de la membrane basale glomérulaire et se déposent dans le rein.

Retentissement clinique, évolution de la maladie, complications et impact sur la qualité de vie

La maladie débute par une phase pré-clinique caractérisée par l'apparition d'anticorps communs aux autres maladies auto-immunes systémiques suivie d'une phase auto-immune avec des manifestations cliniques plus spécifiques de la maladie. Les atteintes précoces sont en général directement dues à la maladie, tandis que les atteintes plus tardives, par exemple les infections, l'athérosclérose et les cancers, peuvent être liées aux complications à la fois de la maladie et des traitements immunosuppresseurs.

¹ SMR : Service médical rendu.

² ASMR : amélioration du service médical rendu.

³ Haute Autorité de Santé. Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) - Lupus Systémique de l'adulte et de l'enfant. Février 2024. Accessible à l'adresse : Haute Autorité de Santé - Lupus Systémique de l'adulte et de l'enfant (has-sante.fr) .

La mortalité des patients ayant un LS est supérieure à celle de la population générale. Le rapport entre le nombre de décès observés et le nombre de décès attendus est de 2,4, estimé à partir d'une cohorte internationale de 9 457 patients avec un suivi d'environ 70 000 patients-années⁴.

Le LS a des atteintes physiques aux conséquences psychologiques et sociales et qui impactent profondément l'estime de soi des patients atteints.⁵

Épidémiologie

La prévalence du LS était estimée au 31 décembre 2022 à 64 cas/100 000 habitants par an en France avec un pic de prévalence entre 30 et 39 ans. Il touche le plus souvent des jeunes femmes (9 cas sur 10). Il existe d'importantes disparités régionales et notamment une sur-prévalence du LS aux Antilles (enquête nationale à partir des données du SNIRAM et du PMSI).

2.2 Prise en charge actuelle

Les traitements disponibles ne permettent pas d'envisager la guérison des patients mais ont pour objectif de préserver la qualité de vie des patients, leurs fonctions vitales lors des poussées graves, de réduire l'inflammation, de prévenir les complications et de limiter les effets délétères des médicaments à long terme. La prise en charge est pluridisciplinaire et l'éducation thérapeutique du patient tient une place importante dans cette prise en charge.

Si l'évolution du LS s'est considérablement améliorée grâce au traitement précoce, la maladie peut rester très sévère, et éventuellement menacer le pronostic vital, le plus souvent en raison de l'atteinte rénale ou cardiaque.

Selon la dernière actualisation du PNDS en 2024³, le traitement de fond de première intention repose essentiellement sur l'hydroxychloroquine⁶.

Le traitement des poussées doit être adapté à leur nature et leur gravité. Elles peuvent être prises en charge, en plus de l'hydroxychloroquine, par des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), l'acide acétylsalicylique et une corticothérapie si besoin et/ou des immunosuppresseurs et/ou biothérapies (bélimumab et anifrolumab), en fonction des atteintes spécifiques.

Afin de diminuer les complications iatrogéniques, l'épargne cortisonique doit être favorisée aussi souvent que possible.

Dans son avis du 25/06/2014, la Commission a recommandé l'utilisation du belimumab dans les formes actives du lupus systémique, chez l'adulte, 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). Il doit être utilisé en association au traitement standard, après échec ou intolérance d'un traitement bien suivi par antipaludéens de synthèse, AINS, corticoïdes et/ou immunosuppresseurs en fonction des atteintes spécifiques. En l'absence de données dans les atteintes neurologiques sévères, il n'est pas recommandé de prescrire le belimumab dans ces formes de lupus.

⁴ Bernatsky S, Boivin JF, Joseph L et al. Mortality in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2006;54:2550-7.

⁵ Sutanto B, Singh-Grewal D, McNeil HP, O'Neill S, Craig JC, Jones J, Tong A. Experiences and perspectives of adults living with systemic lupus erythematosus: thematic synthesis of qualitative studies. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013 Nov;65:1752-65.

⁶ La chloroquine (CQ) a également l'AMM mais n'est disponible qu'en préparation magistrale remboursable dans le traitement préventif des rechutes de lupus systémique à la dose quotidienne initiale de 200 mg/j car n'est plus commercialisée depuis septembre 2022.

On dispose également depuis 2022 d'une autre biothérapie, l'anifrolumab (SAPHNELO), un inhibiteur du récepteur de l'interféron de type I (IFNAR1), ayant une AMM en traitement additionnel chez les patients adultes atteints d'un Lupus Erythémateux Systémique (LES) modéré à sévère, actif avec présence d'autoanticorps malgré un traitement standard. La Commission recommande l'utilisation de l'anifrolumab en 2^e ligne de traitement comme le belimumab, en addition au traitement standard (antipaludéens de synthèse, corticoïdes, et en cas d'échec, des immunosuppresseurs/immunomodulateurs dont le thalidomide, le lénalidomide et le méthotrexate) chez les adultes atteints d'un LES modéré à sévère, actif avec présence d'autoanticorps malgré un traitement standard bien conduit. On ne dispose pas de données permettant de situer la place de SAPHNELO (anifrolumab) dans la stratégie thérapeutique par rapport à BENLYSTA (belimumab), toutefois, selon avis d'expert, SAPHNELO (anifrolumab), pourrait également avoir un intérêt en 3^e ligne de traitement après échec du belimumab (BENLYSTA).

Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de réévaluation chez l'adulte

➔ Traitements médicamenteux

Seule la spécialité SAPHNELO (anifrolumab) dispose d'une AMM, en traitement additionnel chez les patients adultes atteints d'un LS modéré à sévère, actif avec présence d'autoanticorps malgré un traitement standard et a fait l'objet d'une évaluation par la Commission de la Transparence dans le périmètre de réévaluation chez l'adulte.

L'azathioprine (IMUREL, laboratoire HAC PHARMA et génériques des laboratoires EG, MYLAN et TEVA) dispose d'une AMM dans les formes sévères de LS, chez les patients intolérants aux corticoïdes ou corticodépendants ou dont la réponse thérapeutique est insuffisante en dépit de fortes doses de corticoïdes. Toutefois, selon le PNDS 2024, l'azathioprine est rarement prescrite spécifiquement dans l'atteinte cutanée du lupus et son efficacité n'est pas démontrée sur les signes articulaires.

Les autres immunosuppresseurs systémiques utilisés hors AMM dans le lupus systémique mais recommandés chez l'adulte en traitement de 2^e intention, associé à la poursuite du traitement par hydroxychloroquine, sont le méthotrexate (très nombreuses spécialités et génériques par voie orale et injectable) et le mycophénolate mofétil (nombreuses spécialités génériques par voie orale), rarement prescrit spécifiquement dans l'atteinte cutanée du lupus et dont l'efficacité n'est pas démontrée sur les signes articulaires.

Le thalidomide est proposé dans le cadre d'une prescription compassionnelle dans le traitement des formes cutanées du lupus érythémateux, y compris la maladie de Jessner-Kanof, en 2^e ligne après échec des antipaludéens de synthèse (hydroxychloroquine et/ou chloroquine).

Tableau 1 : Liste des traitements médicamenteux ayant l'AMM et évalués par la Commission de la Transparence dans le périmètre de réévaluation chez l'adulte

NOM (DCI) Laboratoire	Indication de l'AMM	Date de l'avis	SMR	ASMR
Classe pharmacothérapeutique				
SAPHNELO (anifrolumab) ASTRAZENECA	SAPHNELO est indiqué en traitement additionnel chez les patients adultes atteints d'un Lupus Erythémateux Systémique (LES) modéré à sévère, actif avec présence d'autoanticorps malgré un traitement standard.	07/12/2022	Important dans les formes cutanées du LES	ASMR IV dans les formes cutanées pour les patients inéligibles au belimumab ou en cas d'échec du belimumab ASMR V dans les formes cutanées pour les patients éligibles au belimumab
			Modéré dans les formes non cutanées du LES	ASMR V dans les formes non cutanées

→ Traitements non-médicamenteux

Il n'existe, à ce jour, aucun comparateur non-médicamenteux dans la prise en charge du lupus systémique.

2.3 Couverture du besoin médical

Chez les patients adultes atteints de LS actif avec présence d'auto-anticorps et activité de la maladie élevée malgré un traitement bien suivi par antimalariques de synthèse, AINS, corticoïdes et éventuellement immunosuppresseurs en fonction des atteintes viscérales spécifiques, le besoin médical est actuellement partiellement couvert par une seule alternative disponible (anifrolumab, à l'exception des formes rénales). Par conséquent, il persiste un besoin à disposer de médicaments efficaces et bien tolérés dans la prise en charge du LS actif modéré à sévère chez l'adulte en cas d'échec du traitement standard.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

L'examen initial de BENLYSTA (belimumab) dans LS actif chez l'adulte avait principalement reposé sur 2 études de phases III (BLISS 52 et BLISS 76), comparatives versus placebo, randomisées, chez des patients atteints de LS actif à l'inclusion selon les critères diagnostiques de l'*American College of Rheumatology* (ACR).

Les principaux résultats de ces études déjà examinés par la Commission et décrits dans l'avis du 29/02/2012 sont rappelés ci-après.

Les nouvelles données fournies par le laboratoire à l'appui de sa demande de réévaluation sont :

- les résultats d'une étude observationnelle issue d'un registre international (étude 116543 SABLE),
- une étude de phase IV (BEL11426) avant et/ou pendant la grossesse chez des femmes atteintes de LES et
- une étude de tolérance à long terme chez des patients atteints de LS avec l'actualisation des données de tolérance.

Compte tenu de l'objectif principal de tolérance de ces études, elles seront décrites dans la section 3.3 Profil de tolérance.

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 3.2.1 Rappel des données cliniques précédemment examinées par la Commission

→ Avis du 29 février 2012⁷ (BENLYSTA 120 mg et 400 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion)

L'efficacité et la tolérance du belimumab ont été évaluées dans deux études de phase III (BLISS 52 et BLISS 76), comparatives versus placebo, randomisées, chez des patients atteints de LS actif à l'inclusion selon les critères diagnostiques de l'*American College of Rheumatology* (ACR) et caractérisé par :

- un score SELENA-SLEDAI ≥ 6 lors de la visite de sélection,
- et des anticorps anti-nucléaires (AAN) positifs (titre AAN $\geq 1:80$),
- et/ou des anticorps anti-ADN natif positifs (≥ 30 unités/ml) à deux mesures indépendantes avant la randomisation,
- et recevant un traitement standard du lupus (comportant un au moins des traitements suivants : AINS, antimalariques, corticoïdes, immunosuppresseurs) inchangé et à dose stable depuis au moins 30 jours. Ce traitement pouvait être ajusté pendant l'étude selon un schéma prédéfini dans le protocole. Les patients nécessitant une modification du traitement standard de leur LS en dehors de ceux autorisés par le protocole étaient déclarés en échec thérapeutique/non-répondeurs.
- Les patients inclus au nombre de 1684 patients ont été répartis aléatoirement en trois bras parallèles : belimumab 10 mg/kg, belimumab 1 mg/kg (posologie non retenue dans l'AMM) et placebo. Les traitements à l'étude ont été administrés en perfusion IV d'une heure tous les 28 jours jusqu'à 48 semaines dans l'étude BLISS 52 et jusqu'à 72 semaines dans l'étude BLISS 76. Le critère de jugement principal était le pourcentage de répondeurs SRI (*SLE Responder Index*), critère composite, mesuré à 52 semaines dans les deux études.

Le pourcentage de répondeurs SRI est défini par le pourcentage de patients satisfaisant simultanément aux 3 conditions suivantes :

- réduction d'au moins 4 points du score SELENA-SLEDAI,
- absence de nouvelle atteinte de système ou organe définie par un item BILAG A ou deux items BILAG B,
- absence d'aggravation de l'état de santé globale du patient jugé par le médecin, l'aggravation étant définie par une augmentation $> 0,30$ point sur l'échelle PGA.

Le pourcentage de répondeurs SRI à 52 semaines a été plus élevé avec le belimumab 10 mg/kg qu'avec le placebo :

- **étude BLISS 52** : 57,6 % versus 43,6 %, soit une différence de **14,03 %** ($p = 0,0006$)
- **étude BLISS 76** : 43,2 % versus 33,8 %, soit une différence de **9,41 %** ($p = 0,0207$)
- analyse combinée des deux études : 50,6 % versus 38,8 % soit une différence de **11,8 %** ($p < 0,0001$).

Ces différences observées en faveur du belimumab, bien que statistiquement significatives, sont modestes.

Une analyse groupée des 2 études, réalisée **a posteriori** à la demande de l'EMA a été réalisée **dans trois sous-groupes de patients dont les caractéristiques peuvent définir une activité élevée de la maladie**. Dans ces trois sous-groupes, les différences en termes de pourcentage de répondeurs

⁷ Haute Autorité de Santé - BENLYSTA (belimumab)

SRI à 52 semaines en faveur du belimumab versus placebo ont été plus importantes que dans la population totale des études⁸ :

- score SELENA-SLEDAI ≥ 10 : 18,9 % ($p < 0,0001$)
- prise de corticoïdes et taux C3/C4 bas à l'inclusion : 21,1 % ($p < 0,0001$)
- taux C3/C4 bas et auto-anticorps anti-ADN natif : 19,8 % ($p < 0,0001$).

Sur la base de ces résultats, l'indication de l'AMM a été limitée aux patients atteints de lupus actif avec auto-anticorps et avec une activité de la maladie élevée malgré un traitement standard.

Une étude de phase II randomisée en double aveugle versus placebo avait également été fournie dans le dossier (étude LSBL02). L'objectif de cette étude était d'évaluer l'efficacité de trois doses (1, 4 et 10 mg/kg) de belimumab en association au traitement standard chez 449 adultes atteints de LS selon les critères de l'ACR de 1997, actif et défini par :

- un score SELENA-SLEDAI ≥ 4
- un historique d'auto-anticorps mesurables anti-nucléaires, anti-ADN natif, anti-Sm, anti-RNP, anti-Ro ou antiphospholipides.

Les patients devaient être sous traitement stable pour leur maladie lupique comportant (seul ou en association) :

- prednisone (5-40 mg/j)
- antimalariques
- AINS
- Immunosuppresseur (méthotrexate, azathioprine, leflunomide ou mycophénolate mofétil).

Cette étude a comporté une phase de traitement en double aveugle de 48 semaines avec une évaluation de l'efficacité aux semaines 24 et 52 et une phase d'extension (semaines 56 à 76) pendant laquelle tous les patients ont reçu le belimumab à la dose de 10 mg/kg ($n = 345$).

Les co-critères principaux d'efficacité étaient :

- le pourcentage de variation du score SELENA-SLEDAI à 24 semaines,
- et le délai de survenue de la première poussée lupique légère/modérée ou sévère (définie par l'indice *SLE Flare Index* (SFI⁹) sur 52 semaines).

Aucune différence significative n'a été observée entre belimumab et placebo sur les deux co-critères de jugement principaux pour aucune des posologies étudiées. Une analyse a posteriori a montré la supériorité du belimumab (toutes doses confondues) par rapport au placebo à la semaine 52 sur la variation du score SELENA-SLEDAI dans la population des patients ayant des auto-anticorps (titre d'AAN $> 1:80$ et/ou anticorps anti-ADN natif ≥ 30 UI/ml) et un score SELENA-SLEDAI ≥ 8 (sous-groupe prédéfini) à l'inclusion : -28,8 % avec le belimumab versus -14,2 % avec le placebo ($p = 0,04335$).

➔ Avis de réévaluation du 25 juin 2014¹⁰ (BENLYSTA 120 mg et 400 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion)

Le laboratoire avait fourni une analyse *a posteriori* des études BLISS 52 et BLISS 76 combinées et les résultats à 7 ans de l'étude LSBL99, phase d'extension de l'étude de phase II LSBL02 sur l'épargne

⁸ Analyse sans contrôle du risque alpha.

⁹ *SLE Flare Index* (SFI) : le SFI distingue les poussées en fonction de leur sévérité selon 3 niveaux de sévérité (légère, modérée ou sévère) en reposant sur une évaluation combinée des symptômes cliniques (fièvre, éruptions cutanées, douleurs articulaires, fatigue accrue, etc...), des paramètres biologiques (augmentation des marqueurs inflammatoires, présence d'anticorps spécifiques, baisse des compléments...) et des résultats d'examen (imageries, biopsies, etc...)

¹⁰ [Haute Autorité de Santé - BENLYSTA \(belimumab\)](#)

cortisonique, la fatigue (score FACIT-Fatigue) et les poussées lupiques. Ces critères étaient des critères de jugement secondaires.

Etant donné que les patients inclus dans l'étude LSBL99 pouvaient avoir une forme légère à modérée de lupus systémique, ce qui n'est pas conforme à l'indication de l'AMM limitée à des formes sévères de la maladie, et que la méthodologie de la phase d'extension était non comparative, les résultats de cette étude n'avaient pas été retenus.

Les nouveaux résultats issus de l'analyse *a posteriori* des études BLISS 52 et BLISS 76 ont montré :

- sur l'épargne cortisonique, une différence en faveur du belimumab 10 mg/kg par rapport au placebo sur le pourcentage de patients dont la dose moyenne de prednisone a été réduite d'au moins 25 % depuis l'inclusion pour atteindre un niveau $\leq 7,5$ mg/jour durant les semaines 40 à 52, (17,9 % versus 12,3 %, $p = 0,0451$). Dans les sous-groupes de patients ayant une **maladie active sévère**, une différence versus placebo a été observée uniquement dans le sous-groupe de patients ayant un score SELENA-SLEDAI ≥ 10 (17,2 % versus 6,6 %, $p = 0,026$).
- sur la fatigue, une variation moyenne du score FACIT-Fatigue à la semaine 52 par rapport à l'inclusion plus importante dans le groupe belimumab 10 mg/kg comparativement au groupe placebo (4,70 versus 2,46 ; $p = 0,0006$), toutefois la différence n'est pas cliniquement pertinente (< 3 points). Dans les sous-groupes de patients ayant une **maladie active sévère**, une différence cliniquement pertinente en faveur du belimumab 10 mg/kg a été mise en évidence par rapport au placebo uniquement dans le sous-groupe des patients ayant une prise de corticoïde et un taux de C3/C4 bas à l'inclusion : 4,98 versus 1,82 soit une différence de 3,16 points ($p < 0,0001$).
- sur les poussées lupiques, la supériorité du belimumab 10 mg/g par rapport au placebo sur le délai moyen jusqu'à la première poussée (110 versus 84 jours ; RR = 0,84 ; $p = 0,012$) et le pourcentage de patients ayant eu une poussée lupique sévère au cours des 52 semaines de traitement (15,6 % versus 23,7 % ; $p = 0,0011$). Cependant, il n'a pas été observé de différence entre belimumab et placebo sur le nombre moyen de poussées sévères à 52 semaines (0,79 versus 1,01 poussée). Dans les sous-groupes de patients ayant une **maladie active sévère** une différence en faveur du belimumab 10 mg/kg a été mise en évidence par rapport au placebo sur les trois critères.

Au total, la CT avait estimé, sur la base des nouveaux résultats présentés par le laboratoire, une supériorité du belimumab 10 mg/kg par rapport au placebo, significative sur le plan statistique et cliniquement pertinente, sur l'épargne cortisonique et les poussées lupiques (augmentation du délai jusqu'à la première poussée et pourcentage moindre de patients ayant eu une poussée sévère) mais pas en termes de fatigue. Dans les sous-groupes de patients ayant une maladie active et sévère, définis *a posteriori*, le belimumab a été supérieur au placebo, à 52 semaines, sur le nombre moyen de poussées lupiques sévères de traitement, le pourcentage de patients ayant eu au moins une poussée sévère et le délai moyen jusqu'à la première poussée sévère. En matière d'épargne cortisonique et de réduction de la fatigue, les résultats non homogènes d'un sous-groupe à l'autre ne permettent pas de conclure à l'intérêt du belimumab par rapport au placebo sur ces critères dans cette sous-population.

➔ Avis du 4 avril 2018¹¹ d'inscription d'un complément de gamme (BENLYSTA 200 mg, solution injectable en stylo prérempli)

Il s'agit de l'inscription sur les listes des médicaments remboursables aux assurés sociaux et agréés à l'usage des collectivités d'une nouvelle forme galénique de BENLYSTA destinée à la voie sous-

¹¹ Haute Autorité de Santé - BENLYSTA (belimumab)

cutanée (SC). Cette spécialité, dosée à 200 mg et présentée en stylo prérempli, est un complément de gamme des spécialités BENLYSTA 120 et 400 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion intraveineuse (IV) disponibles depuis 2011.

La présentation IV n'étant inscrite qu'à l'hôpital, la forme SC permet la mise à disposition en ville de ce traitement avec une prescription initiale hospitalière annuelle. Sa fréquence d'administration est hebdomadaire, celle de la perfusion IV est mensuelle.

La Commission a considéré que le service médical rendu par BENLYSTA 200 mg, solution injectable en stylo prérempli était important dans l'indication de l'AMM et qu'il s'agissait d'un complément de gamme qui n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à BENLYSTA 120 mg et 400 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion.

3.2.2 Nouvelles données d'efficacité

Aucune nouvelle étude clinique d'efficacité n'a été publiée depuis la dernière évaluation de BENLYSTA (belimumab) par la Commission de la Transparence.

3.3 Profil de tolérance

3.3.1 Etudes cliniques

3.3.1.1 Etude 116543 SABLE

L'étude SABLE est une étude de phase IV observationnelle prospective réalisée à partir d'un registre international (Europe, USA et Canada), dont l'objectif est d'évaluer l'incidence sur 5 ans des événements indésirables (EI) d'intérêt particulier (tumeurs malignes, infections graves et opportunistes, les cancers de peau non-mélanome, les troubles psychiatriques incluant dépression et idées suicidaires et les décès) figurant comme risques importants identifiés ou potentiels dans le plan de gestion des risques (PGR) de BENLYSTA (belimumab) chez des adultes atteints de LS avec des auto-anticorps positifs, traités avec ou sans belimumab en plus du traitement standard.

L'étude a débuté le 01/07/2013 et on dispose à ce jour des données issues d'un rapport intermédiaire à la date du 15/09/2022 (n°10), soumis aux autorités début 2023 et comprenant des données allant jusqu'au 15 septembre 2022. Le rapport final de l'étude est attendu pour février 2026.

Dans ce rapport intermédiaire, 3049 patients ont été inclus (1016 non-belimumab et 2033 belimumab) avec 79,3 % des patients qui étaient considérés comme « anciennement exposés » (patients recevant leur traitement depuis plus de 2 mois) et 20,7 % étaient considérés comme « nouvellement exposés » (patients recevant leur traitement depuis moins de 2 mois). A la date de ce rapport intermédiaire, 27 % des patients avaient terminé l'étude, 37,7 % était en cours de suivi et 35,2 % avaient arrêté l'étude (20 % de patients perdus de vue).

L'incidence des événements indésirables d'intérêt (mortalité, tumeurs malignes, infections graves, infections opportunistes, autres injections d'intérêt, cancers cutanés non-mélanome, événements psychiatriques graves) a été estimée selon différentes stratégies d'exposition :

- stratégie « exposition initiale » (en intention de traiter sans tenir compte des changements de traitement)
- stratégie « exposition initiale » (encore sous traitement initial juste avant un 1^{er} changement de traitement)
- stratégie « tel qu'exposé » (au moment de la survenue de l'événement indésirable avec une fenêtre de risque de 14 semaines après l'arrêt du traitement)

- stratégie « à partir de la 1^{ère} exposition » (quels que soient les changements de traitement ultérieurs).

Les taux d'incidence pour 100 patients-années (100 PA) et [IC_{95%}] des EI d'intérêt particuliers (mortalité, tumeurs malignes, infections graves, infections opportunistes, autres infections d'intérêt, cancers cutanés non-mélanome, événements psychiatriques graves) selon la stratégie « exposition initiale (ITT) sont les suivants :

- **mortalité toutes causes** : 0,70 [0,52 ; 0,93] pour 100 PA dans le groupe belimumab et 0,83 [0,54 ; 1,22] dans le groupe non exposé,
- **infections graves** : 2,43 [2,07 ; 2,84] pour 100 PA dans le groupe belimumab et 2,19 [1,70 ; 2,79] pour 100 PA dans le groupe non exposé,
- **infections opportunistes** : 0,43 [0,29 ; 0,62] pour 100 PA dans le groupe belimumab et 0,32 [0,15 ; 0,59] pour 100 PA dans le groupe non exposé,
- **Tumeurs malignes** : 0,60 [0,43 ; 0,82] dans le groupe belimumab et 0,64 [0,39 ; 0,99] dans le groupe non exposé,
- **cancers cutanés non-mélanome** : 0,12 [0,05 ; 0,23] pour 100 PA dans le groupe belimumab et 0,06 [0,01 ; 0,23] pour 100 PA dans le groupe non exposé,
- **événements psychiatriques graves** : 0,37 [0,24 ; 0,55] pour 100 PA dans le groupe belimumab et 0,16 [0,05 ; 0,37] pour 100 PA dans le groupe non exposé.

Des taux d'incidence similaires ont été observés avec les autres stratégie d'exposition. L'étude étant toujours en cours et s'agissant de taux d'incidences bruts non ajustés, ces données doivent être interprétées avec prudence.

3.3.1.2 Étude 114256 (*Benlysta Pregnancy Registry*)

L'étude 114256 (NCT01532310) est une étude de cohorte, prospective et rétrospective, multicentrique basée sur le volontariat des patientes, dont l'objectif était d'évaluer les conséquences d'une exposition au belimumab 4 mois avant et/ou pendant la grossesse chez des femmes atteintes de LS.

L'étude a débuté le 01/07/2013 et l'analyse finale des données a eu lieu le 26/06/2023.

Le registre de suivi des patientes incluses prévoyait de répartir les patientes dans deux cohortes : l'une prospective ayant inclus les grossesses en cours au moment de l'inclusion et l'autre rétrospective pour les grossesses terminées. Les données étaient collectées à l'enregistrement dans le registre, à la fin du 2nd trimestre, à la fin de grossesse (naissance ou avortement). Pour les enfants, un suivi à la naissance, à 4 et 12 mois était prévu. Le nombre d'inclusions prévues dans le registre était de 500 patientes, correspondant à une estimation de 311 à 380 naissances vivantes.

Les patientes incluses avaient reçu ou recevaient une des formes commercialisées de belimumab selon les disponibilités dans le pays d'inclusion de la patiente (forme IV ou SC) dans les quatre mois précédant la grossesse et/ou pendant la grossesse.

Le critère de jugement principal était le pourcentage de naissances avec malformations congénitales, défini comme le rapport entre le nombre de naissances avec malformations sur le nombre de naissances vivantes.

Un total de 87 patientes a consenti à entrer dans le registre et 72 ont été considérées comme remplissant les critères d'inclusion (82,8 %), dont 11 dans la cohorte rétrospective et 61 dans la cohorte prospective¹². L'âge moyen des patientes à l'inclusion dans la cohorte prospective était de 31,9 ans (± 4,6 ans) et la majorité des patientes étaient dans leur 1^{er} trimestre de grossesse à l'inclusion (52,5 %).

¹² Les résultats seront présentés uniquement pour la cohorte prospective.

Pour les patientes pour lesquelles les données étaient non manquantes à l'inclusion (49,2 %), la majorité des patientes avaient une activité de LS définie légère (43,3 %) ou pas d'activité (30,0 %). Pour 61 grossesses incluses dans la cohorte prospective, il a été observé 58 naissances vivantes.

Parmi les 61 patientes de la cohorte prospective, 57 (93,4 %) avaient été exposées avant la conception au belimumab. Seules 4 patientes ont eu une première exposition au belimumab pendant leur 1^{er} trimestre (n = 2) ou 2nd trimestre (n = 2).

Le pourcentage de naissances avec malformations congénitales (selon la définition MACDP¹³) a été de 18 % (11/61) avec un IC_{95%} = [8,4 ; 27,7]. Les analyses de sensibilité ayant utilisé les définitions MACDP ou EUROCAT, ont montré un pourcentage de naissances avec malformations congénitales de 19,7 % (12/61) avec un IC_{95%} = [9,7 ; 29,6].

En utilisant les différentes définitions MACDP ou EUROCAT, 17 anomalies congénitales ont été rapportées chez les 12 enfants (5 enfants ont eu deux anomalies).

Parmi les 12 naissances associées à des anomalies congénitales majeures, 11 (91,7 %) des patientes avaient été exposées au belimumab avant la conception. L'exposition cumulative moyenne était de 223,3 jours et la majorité avaient reçu du belimumab par voie IV (n = 10). Pour ces 12 grossesses, 50 % avaient été incluses pendant le 1^{er} trimestre, 41,7 % pendant le 2nd et 8,3 % pendant le 3^{ème} trimestre.

Toutes les patientes avaient eu un test prénatal après l'inclusion. Ces tests avaient détecté 2 anomalies (pied-bot bilatéral et bloc cardiaque congénital) et une anomalie avait été suspectée (hydronéphrose).

Parmi les grossesses, 6 concernaient une mère d'âge avancé (35-39 ans), 1 concernait une grossesse gémellaire et 1 concernait une patiente ayant un antécédent d'interruption médicale de grossesse.

L'usage du tabac, de l'alcool ou de drogues récréatives avait été rapporté chez 6 patientes.

Aucune anomalie de naissance n'a été constatée dans la cohorte rétrospective (n = 11).

Concernant les critères de jugement secondaires, sur l'ensemble des 61 nourrissons nés vivants, quatre (6,6 %) ont eu une infection grave au cours de la première année de vie (5 événements) :

- 2 cas ont été rapportés lors du suivi fait après la naissance, dont un cas de méningite virale et une endocardite, tous deux résolus. L'imputabilité au belimumab ne pouvait être exclue pour l'une des infections et était inconnue pour l'autre.
- 2 cas ont été rapportés à la visite des 12 mois, à savoir un nourrisson avec une infection au rhinovirus et une gastro-entérite, qui se sont résolus et n'étaient pas imputables au belimumab, et un deuxième nourrisson avec une infection au virus respiratoire syncytial qui s'est résolue mais l'imputabilité au belimumab n'était pas connue.

Dans la cohorte rétrospective, aucun cas d'infections graves et/ou infections/fièvres non graves n'a été rapporté durant le suivi d'un an des nourrissons.

¹³ Classification MACPD (*Metropolitan Atlanta Congenital Defects Program*) : toute anomalie chromosomique ou structurale majeure, ou présence d'au moins deux anomalies chez les enfants nés-vivants, morts-nés ou lors d'une fausse-couche quel que soit l'âge gestationnel (même avant 20 semaines ou chez le fœtus de moins de 500g).

3.3.1.3 Etude BASE (BEL115467)¹⁴

L'étude BASE (NCT01705977) était une étude clinique de phase IV, comparative versus placebo (+ traitement standard), randomisée, en double aveugle, dont l'objectif principal était d'étudier la tolérance à long terme (5 ans) du belimumab chez des patients atteints de LS.

La durée de la phase comparative en double aveugle était de 52 semaines puis les patients entraient dans une phase de suivi de 4 ans sans traitement par belimumab ou placebo mais avec un traitement standard.

Les patients inclus étaient des adultes avec un diagnostic de LS actif, un historique d'auto-anticorps anti-nucléaires mesurables et devaient être sous traitement stable pour leur maladie lupique.

Les patients ont été randomisés (ratio d'allocation 1 : 1) pour recevoir :

- **Groupe placebo** : placebo aux jours 0, 14 et 28 et tous les 28 jours jusqu'à la semaine 48 (visite de suivi semaine 52) et le traitement standard à la discrétion selon la sévérité de la maladie du patient et la réglementation locale.
- **Groupe belimumab** : belimumab 10 mg/kg aux jours 0, 14 et 28 et tous les 28 jours jusqu'à la semaine 48 (visite de suivi semaine 52) et le traitement standard à la discrétion selon la sévérité de la maladie du patient et la réglementation locale.

Le critère de jugement principal de l'étude était l'incidence de la mortalité toute cause et d'EI d'intérêt particulier pendant les 52 semaines de la phase comparative de l'étude.

Un total de 4018 patients a été randomisé, soit 2009 patients dans chaque groupe, parmi lesquels 2002 ont effectivement reçu au moins une dose de belimumab et 2001 ont eu au moins une administration de placebo (= population d'analyse de la tolérance). Sur les 4018 patients randomisés, 3081 (77,0 %) ont terminé les 5 années de suivi de l'étude.

Les patients étaient âgés de 40,3 ans en moyenne et très majoritairement de sexe féminin (93,2 %). Le score SELENA SLEDAI moyen à l'inclusion était de $7,8 \pm 3,72$ et 31,8 % des patients avaient un score ≥ 10 points. Environ un tiers des patients (29,5 %) avaient un complément bas et une fixation anti-dsDNA haute.

Période de suivi en double aveugle de 52 semaines

Concernant les EI d'intérêt, les infections graves sont survenues chez 3,7 % (75/2002) des patients traités par belimumab et chez 4,1 % (82/2001) des patients du groupe placebo (différence de -0,35, IC_{95%} = [-1,55 ; 0,85]).

La fréquence de la mortalité toutes causes confondues a été de 0,50 % (10/2002) chez les patients traités par belimumab et de 0,40 % (8/2001) chez les patients recevant le placebo (différence de 0,10 %, IC_{95%} = [-0,31 ; 0,51]). Des infections avec issue fatale (par exemple, pneumonie et septicémie) sont survenues chez 0,45 % (9/2002) des patients traités par belimumab et chez 0,15 % (3/2001) des patients du groupe placebo (différence de 0,30 %, IC_{95%} = [-0,04 ; 0,64]). La plupart des infections avec issue fatale ont été observées au cours des 20 premières semaines de traitement par belimumab.

Des tumeurs malignes et des cancers cutanés non-mélanome ont été observées chez 0,45 % (9/2002) patients du groupe belimumab et chez 0,40 % (8/2001) patients du groupe placebo (différence de 0,00 %, IC_{95%} = [-0,31 ; 0,31]).

¹⁴ Sheikh S. Z. et al. Mortality and adverse events of special interest with intravenous belimumab for adults with active, autoantibody-positive systemic lupus erythematosus (BASE): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 4 trial. *s.l.* : Lancet Rheumatology, 2021. 3: e122–30.

L'incidence des réactions d'hypersensibilité et des réactions liées à la perfusion survenant dans les 3 jours après la perfusion a été 0,40 % (8/2002) dans le groupe belimumab et de 0,10 % (2/2001) dans le groupe placebo (différence de 0,30 %, IC_{95%} = [-0,01 ; 0,61]).

Une incidence plus importante de dépression sévère a été rapportée dans le groupe belimumab (0,35 %, 7/2002) que dans le groupe placebo (0,05 %, 1/2001) (différence de 0,30 %, IC_{95%} = [0,2 ; 0,58] et un suicide a été rapporté chez 1,42 % (28/2002) des patients dans le groupe belimumab versus 1,16 % (23/2001) patients du groupe placebo (différence de 0,26 %, IC_{95%} = [-0,44 ; 0,96]).

Période de suivi de l'année 2 à 5

Pour l'ensemble de la population étudiée, le taux de mortalité cumulé (pour 100 PA) à la fin du suivi des années 2 à 4 a été stable (0,89 pour l'année 2, 0,86 pour l'année 3 et 0,86 pour l'année 4). Le taux de mortalité cumulé (pour 100 PA) à la fin de la cinquième année de suivi (0,78) apparaît inférieur à celui des années précédentes.

Pendant la période totale de suivi (années 2 à 5), 96/3365 patients (2,85 %) sont décédés, dont respectivement 58/1670 (3,47 %) avaient reçu un placebo et 38/1695 (2,24 %) du belimumab au cours de l'année 1.

Les causes les plus rapportées ont été :

- infections et infestations : 14 dans le groupe placebo (0,84 %) et 14 dans le groupe belimumab (0,83 %),
- troubles cardiaques : 12 dans le groupe placebo (0,72 %) et 5 dans le groupe belimumab (0,29 %),
- troubles généraux et anomalies au site d'administration : 10 dans le groupe placebo (0,60 %) et 5 dans le groupe belimumab (0,29 %).

Il y a eu 6 décès liés à une tumeur maligne au cours de la période de suivi [3 dans le groupe placebo (0,18 %) et 3 dans le groupe belimumab (0,18 %)].

3.3.2 Données de pharmacovigilance

Le belimumab, autorisé dans la glomérulonéphrite lupique active et dans le LS, est commercialisé depuis 2011 dans plus de 46 pays. Depuis sa commercialisation, l'exposition mondiale cumulée des patients au belimumab au 8 mars 2021 était d'environ 281 758 PA.

Sur la période couverte par le troisième PSUR (09 mars 2021 au 08 mars 2024), aucun nouveau signal de tolérance n'a été identifié.

3.3.3 Mentions du résumé des caractéristiques du produit (RCP)

Selon le RCP, 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. Le pourcentage 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.

Voir le RCP pour plus de détails.

3.3.4 Plan de gestion des risques (PGR)

Le résumé des risques du PGR de BENLYSTA (belimumab) (version 45.1, 05/02/2024) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	Infections Troubles psychiatriques incluant la dépression et comportement suicidaire
Risques importants potentiels	Leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) Tumeurs malignes
Informations manquantes	Données limitées sur la grossesse et l'allaitement Données limitées chez les patients âgés Données limitées de tolérance à long terme en pédiatrie Manque de données chez les patients lupiques avec une atteinte neurologique centrale sévère et active

3.4 Synthèse des données d'utilisation

Sans objet.

3.5 Modification du parcours de soins

BENLYSTA (belimumab) est présenté sous forme de poudre pour solution à diluer pour perfusion (dosage à 120 mg et 400 mg) s'administrant par voie intraveineuse à l'hôpital ou en solution injectable en stylo prérempli (dosage à 200 mg) s'administrant par voie sous-cutanée permettant son administration en ville.

BENLYSTA (belimumab) n'est pas susceptible de modifier le parcours de soins.

3.6 Programme d'études

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :

→ Dans l'indication évaluée

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
Etude SABLE (BEL116543/HGS1006-C1124) NCT01729455	Etude de cohorte prospective multicentrique dont l'objectif est d'évaluer l'incidence sur 5 ans des événements indésirables d'intérêt particulier (tumeurs malignes, infections graves et opportunistes, les cancers de peau non-mélanome, les troubles psychiatriques incluant dépression et idées suicidaires et les décès) figurant comme risques importants identifiés ou potentiels dans le PGR de BENLYSTA (belimumab) chez des adultes atteints de LS avec des auto-anticorps positifs, traités avec ou sans BENLYSTA en plus du traitement standard (en cours).	26 février 2026
The belimumab Pregnancy Exposure Study: an OTIS Autoimmune Diseases in Pregnancy Project	Etude prospective aux US et au Canada ayant pour objectif d'identifier les risques d'une exposition au belimumab pendant la grossesse (en cours)	Mai 2030
Etude BE-EARLY NCT06411249	Etude de phase IV (non débutée) ayant pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance à court et long terme du belimumab chez les patients atteints de lupus systémique précoce (diagnostic moins de 2 ans).	2029

→ Dans d'autres indications

Plusieurs études sont en cours dans le lupus érythémateux systémique chez l'enfant et dans la sclérodémie systémique associée à une pneumopathie interstitielle.

4. Discussion

Rappel du contexte

Lors de l'examen de la demande d'inscription sur les listes des médicaments remboursables et des médicaments agréés aux collectivités dans l'indication du traitement du lupus systémique (LS) chez l'adulte, la Commission de la Transparence avait conclu, dans son avis d'inscription du 29 février 2012 puis confirmé dans son avis de réévaluation du 25 juin 2014, à un SMR important et ASMR IV dans la prise en charge des adultes atteints de 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) en association au traitement standard, après échec ou intolérance d'un traitement bien suivi par antimalariques de synthèse, AINS, corticoïdes et éventuellement immunosuppresseurs en fonction des atteintes viscérales spécifiques.

La demande de réévaluation à l'initiative du laboratoire est motivée par la publication de nouvelles données de tolérance issues d'études observationnelles (registres mis en place dans le cadre des engagements du laboratoire pour l'AMM), l'actualisation des recommandations européennes (EULAR 2023) et nationales (PNDS 2024) confirmant la place du belimumab dans la prise en charge des patients atteints de LS et par la demande d'actualisation de l'estimation de la population cible de BENLYSTA (belimumab) (voir chapitre 5.5 Population cible).

La demande de réévaluation concerne uniquement l'indication dans le lupus systémique actif chez l'adulte.

Etude SABLE

On dispose des résultats intermédiaires de l'étude SABLE, dont l'objectif était d'évaluer l'incidence des événements indésirables d'intérêt particulier chez les adultes atteints de LS avec des auto-anticorps positifs, traités avec ou sans BENLYSTA (belimumab) en plus du traitement standard.

Cette étude n'a identifié aucun nouveau signal de tolérance et les événements indésirables d'intérêt particulier étaient conformes au profil de tolérance connu du belimumab. La publication du rapport final de l'étude est prévue pour début 2026.

Etude 114256 (*Benlysta Pregnancy Registry*)

Un registre mondial des grossesses sous belimumab (BEL114256) a été mis en place pour recueillir, sur la base du volontariat, des informations sur les femmes atteintes de LS qui ont reçu du belimumab dans les quatre mois précédant la grossesse et/ou pendant la grossesse.

Le nombre d'inclusions de patientes (61 grossesses prospectives) dans le registre par rapport à ce qui avait été prévu (500 grossesses anticipées) n'a pas permis de conclure sur un lien entre l'exposition au belimumab pendant la grossesse et la survenue de malformations congénitales.

Les résultats observés sur le critère de jugement principal (pourcentage de malformations congénitales), ont montré un pourcentage de 18 % (IC_{95%} [8,4 ; 27,7]) de malformations congénitales sur les 61 naissances de la cohorte prospective, 11 ont été associées à une malformation congénitale selon la définition MACDP.

Une autre étude a été débutée aux US et au Canada dont les résultats seront disponibles en 2030.

Etude BASE (BEL115467)

L'étude BASE (BEL115467) était une étude mondiale de phase IV, comparative versus placebo (+ traitement standard), randomisée en double aveugle (pendant 52 semaines suivi d'une phase ouverte) dont l'objectif principal était d'étudier la tolérance à long terme (5 ans) du belimumab chez plus de 4000 patients atteints de LS.

Les résultats sur la mortalité et l'incidence de nouvelles tumeurs malignes sur la période de suivi de l'année 2 à l'année 5 ont été cohérents avec les incidences précédemment observées durant le développement clinique du belimumab. Aucun signal n'a été rapporté concernant les néoplasies ou croissance tumorale à 5 ans. Il n'a pas été mis en évidence de différence significative sur la survenue d'infection avec issue fatale ou des réactions d'hypersensibilité et des réactions liées à la perfusion survenant dans les 3 jours après la perfusion.

En revanche, une incidence plus importante de dépression sévère a été rapportée dans le groupe belimumab (0,35 %, 7/2002) que dans le groupe placebo (0,05 %, 1/2001) (différence de 0,30 %, IC_{95%} = [0,2 ; 0,58] qui n'a pas été retrouvée sur l'incidence des suicides.

Données de tolérance actualisées

Le profil de tolérance du belimumab reste inchangé, principalement marqué par un risque très fréquent ($\geq 1/10$) d'infections (rhinopharyngite) et un risque fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) de réactions d'hypersensibilité et de réactions au site d'injection, de dépression, de leucopénie, de migraine, de diarrhée, de nausée, de douleurs aux extrémités ou de réactions systémiques liées à la perfusion ou à l'injection.

Les risques importants identifiés (infections, troubles psychiatriques incluant la dépression et comportement suicidaire) et potentiels (tumeurs malignes et LEMP) restent à surveiller dans le PGR. Trois études de tolérance, dont l'étude SABLE toujours en cours et l'étude américano-canadienne ayant remplacé l'étude 114256 doivent être réalisées pour préciser la tolérance du belimumab.

Compte tenu des nouvelles données de tolérance et de l'absence de nouvelles données d'efficacité, l'impact supplémentaire de BENLYSTA (belimumab) sur la morbidité est inchangé chez les patients adultes 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.

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que dans le périmètre de l'évaluation :

5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

La Commission considère que BENLYSTA (belimumab) conserve sa place de traitement de 2^e intention, en association au traitement standard, dans la prise en charge du lupus systémique 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), soit après échec ou intolérance

d'un traitement bien suivi par antimalariques de synthèse, AINS, corticoïdes et éventuellement immunosuppresseurs en fonction des atteintes viscérales spécifiques.

Le choix du traitement de 2^e intention (méthotrexate, glucocorticoïdes à court terme, azathioprine, belimumab, anifrolumab, mycophénolate de mofétil et inhibiteur de la calcineurine) doit se faire en fonction des atteintes viscérales spécifiques et des comorbidités des patients.

Depuis la dernière évaluation de BENLYSTA (belimumab) par la CT, SAPHNELO (anifrolumab, inhibiteur du récepteur de l'interféron de type I), une autre biothérapie a obtenu une AMM et a fait l'objet d'une évaluation par la CT dans une indication similaire chez l'adulte. La CT a recommandé l'utilisation de SAPHNELO en traitement de 2^e ligne (comme le belimumab) ou en 3^e ligne (après échec du belimumab), en addition au traitement standard.

On ne dispose pas de données permettant de situer les places respectives de BENLYSTA (belimumab) et SAPHNELO (anifrolumab) dans la stratégie thérapeutique en 2^e ligne de traitement.

5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu

Compte tenu de la prise en charge actuelle (paragraphe 2.2) et de la place du médicament dans la stratégie thérapeutique (paragraphe 5.1), il existe un seul comparateur cliniquement pertinent de BENLYSTA (belimumab) dans la prise en charge du lupus systémique 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), soit après échec ou intolérance d'un traitement bien suivi par anti-malariques de synthèse (hydroxychloroquine et chloroquine) plus ou moins associés aux corticoïdes : SAPHNELO (anifrolumab) à l'exception des formes rénales dans lesquelles la CT a considéré que son service médical rendu était insuffisant.

5.3 Service Médical Rendu

Les nouvelles données ne sont pas de nature à modifier les conclusions précédentes de la Commission (avis du 25/06/2014 et du 04/04/2018) : le service médical rendu par BENLYSTA 120 mg et 400 mg (belimumab), poudre pour solution à diluer pour perfusion, et BENLYSTA 200 mg (belimumab), solution injectable en stylo prérempli, reste important, en association au traitement habituel, chez les patients adultes 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 bien suivi par antimalariques de synthèse, AINS, corticoïdes et éventuellement immunosuppresseurs en fonction des atteintes viscérales spécifiques.

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription de :

- BENLYSTA 120 mg et 400 mg (belimumab), poudre pour solution à diluer pour perfusion, et de BENLYSTA 200 mg (belimumab), solution injectable en stylo prérempli, sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités et
- BENLYSTA 200 mg (belimumab), solution injectable en stylo prérempli, sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux,

dans l'indication AMM et aux posologies de l'AMM.

➔ **Taux de remboursement proposé pour l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux : 65 %**

5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

Les nouvelles données ne sont pas de nature à modifier les conclusions précédentes de la Commission (avis du 25/06/2014 et du 04/04/2018) :

- BENLYSTA 120 mg et 400 mg (belimumab), poudre pour solution à diluer pour perfusion, apportent une amélioration du service médical rendu (ASMR IV) dans la stratégie de prise en charge des patients adultes atteints de lupus systémique actif avec présence d'auto-anticorps et activité de la maladie élevée malgré un traitement par antimalariques de synthèse, AINS, corticoïdes et/ou immunosuppresseurs en fonction des atteintes spécifiques.
- BENLYSTA 200 mg, solution injectable en stylo prérempli, est un complément de gamme qui n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à BENLYSTA 120 mg et 400 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion.

5.5 Population cible

La population cible de BENLYSTA (belimumab) reste définie par les patients adultes atteints de lupus systémique actif avec présence d'auto-anticorps et activité de la maladie élevée malgré un traitement standard (antimalariques, AINS, corticoïdes et/ou immunosuppresseurs en fonction des atteintes spécifiques).

Aucune nouvelle étude épidémiologique française récente permettant d'estimer la prévalence de lupus systémique n'a été retrouvée, ainsi le nombre de patients avec un lupus érythémateux disséminé (code CIM-10 M32) peut être approché à l'aide du nombre patients en affection longue durée (ALD) à la date du 31 décembre 2022¹⁵, qui est estimé à 64 cas/100 000 personnes, soit environ 43 700 patients. A noter que ce chiffre sous-estime certainement la prévalence exacte de lupus systémique en France.

Pour approcher l'indication exacte de BENLYSTA (bélimumab), la suite du principe de calcul de la population cible reste inchangé par rapport aux précédentes évaluations.

D'après les données de l'étude LUCIE (étude observationnelle rétrospective sur 2 ans, réalisée en France afin d'évaluer le coût médical annuel des patients adultes présentant un lupus actif et traités, non publiée), parmi les patients adultes ayant un lupus érythémateux systémique et vus en consultation, 29 % ont un lupus actif, défini comme ayant une activité persistante de la maladie durant les 12 derniers mois ET ayant des autoanticorps (ANA et/ou anti-ADN natif) ET traités pour leur lupus systémique (corticoïdes, AINS, antipaludéens de synthèse, immunosuppresseurs, biothérapies).

Par conséquent, la population des patients adultes atteints de lupus systémique actif avec présence d'auto-anticorps malgré un traitement standard peut être estimée à 12 700 patients.

Une activité élevée de la maladie peut être appréciée par différents critères cliniques ou biologiques pouvant être associés entre eux. Selon les données issues des deux premières études cliniques de phase III sur BENLYSTA (études BLISS 52 et BLISS 76) qui avaient inclus des patients ayant un lupus systémique actif, les pourcentages de patients répondant à ces critères ont été les suivants :

- complément C3 ou C4 bas : 62 % ;
- anticorps anti-ADN natif : 69 % ;
- score SELENA-SLEDAI ≥ 10 : 52 % ;
- anticorps anti-ADN natif et complément bas : 52 % ;

¹⁵ Assurance Maladie Ameli. Effectif, prévalence et caractéristiques des bénéficiaires d'une ALD - 2008 à 2022. [En ligne] 2024. <https://www.assurance-maladie.ameli.fr/etudes-et-donnees/prevalence-beneficiaires-ald>

- anticorps anti-ADN natif et complément bas et/ou score SELENA-SLEDAI ≥ 10 : 70 % ;
- prise de corticoïdes : 86 %.

Ainsi, il peut être considéré qu'entre 52 et 86 % des patients ont une activité élevée de leur maladie. La population des patients adultes atteints de lupus systémique actif avec présence d'auto-anticorps et une activité élevée de la maladie malgré un traitement standard serait comprise entre 6 600 et 10 900 patients.

Toujours d'après l'étude LUCIE, parmi les patients atteints de LES actif, 28 % ont une atteinte rénale et 6 % une atteinte neurologique, conduisant à estimer que 28 à 34 % des patients avec un LES actif ont une atteinte rénale et/ou neurologique, soit entre 3 556 et 4 318 patients non éligibles à un traitement par BENLYSTA.

La population cible est estimée entre 4400 et 7900 patients.

5.6 Autres recommandations de la Commission

➔ Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.