

AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS

bélimumab

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 des dosages 120 mg et 400 mg

Inscription d'un complément de gamme
(200 mg)

Adopté par la Commission de la transparence le 14 janvier 2026

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

Synthèse de l'avis

Avis favorable au remboursement en association au traitement habituel, 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.

Place dans la stratégie thérapeutique	Dans le traitement du lupus systémique de l'enfant, BENLYSTA (bélimumab) utilisé en association au traitement standard, doit être réservé aux enfants à partir de 5 ans ayant un 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) après échec ou intolérance d'un traitement bien suivi par antipaludéens de synthèse, AINS, corticoïdes et éventuellement immunosuppresseurs en fonction des atteintes spécifiques.
Service médical rendu (SMR)	IMPORTANT dans le périmètre de l'AMM.
Intérêt de santé publique (ISP)	Ces spécialités ne sont pas susceptibles d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Amélioration du Service médical rendu (ASMR)	BENLYSTA 120 mg et 400 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion (réévaluation) : Un progrès thérapeutique dans la prise en charge. Compte tenu :

- du besoin médical insuffisamment couvert ;
- des données d'efficacité chez l'adulte extrapolables à l'enfant sur la base des données pharmacocinétiques similaires chez l'adulte et l'enfant pour la voie intraveineuse ;
- de l'absence de données chez les patients ayant des atteintes neurologiques sévères, alors que celles-ci constituent un facteur pronostique important dans l'évolution du LS juvénile ;
- de l'absence de données robustes sur la qualité de vie ;
- du profil de tolérance à court terme (recul de 1 an) globalement similaire à celui de l'adulte mais avec des inquiétudes sur la tolérance à long terme chez l'enfant en raison des risques importants identifiés tels que des réactions systémiques d'hypersensibilité à l'injection pouvant se manifester de façon retardée et des risques importants potentiels tels que des infections graves (notamment la leucoencéphalopathie multifocale progressive), des pathologies malignes et des troubles psychiatriques (dépression et comportements suicidaires) ;
- de l'absence de données sur la croissance et le développement des enfants ;

la Commission considère que les spécialités BENLYSTA 120 mg et 400 mg (bélimumab), poudre pour solution à diluer pour perfusion, apportent comme chez l'adulte, **une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV)** dans la stratégie de prise en charge des enfants âgés de 5 ans et plus atteints de 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) malgré un traitement standard, en association au traitement habituel.

BENLYSTA 200 mg, solution injectable en stylo prérempli (inscription) :

Pas de progrès par rapport à BENLYSTA 120 mg et 400 mg (voie intraveineuse)

Compte tenu :

- du besoin médical insuffisamment couvert ;
- des données d'efficacité chez l'adulte extrapolables à l'enfant sur la base des données pharmacocinétiques, similaires chez l'adulte et l'enfant pour la voie intraveineuse et similaires chez l'enfant pour la voie intraveineuse et la voie sous-cutanée ;
- de l'absence de données chez les patients ayant des atteintes neurologiques sévères, alors que celles-ci constituent un facteur pronostique important dans l'évolution du LS juvénile ;
- de l'absence de données robustes sur la qualité de vie ;
- du profil de tolérance à court terme (recul de 1 an) globalement similaire à celui de l'adulte mais avec des inquiétudes sur la tolérance à long terme chez l'enfant en raison des risques importants identifiés tels que des réactions systémiques d'hypersensibilité à l'injection pouvant se manifester de façon retardée et des risques importants potentiels tels que des infections graves (notamment la leucoencéphalopathie multifocale progressive), des pathologies malignes et des troubles psychiatriques (dépression et comportements suicidaires) ;
- de l'absence de données sur la croissance et le développement des enfants ;

la Commission considère que la spécialité BENLYSTA 200 mg (bélimumab), solution injectable en stylo prérempli, est un complément de gamme qui n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu mineure (**ASMR V**) par rapport aux présentations déjà inscrites (BENLYSTA 120 mg et 400 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion) dans le traitement des enfants âgés de 5 ans et plus atteints de 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) malgré un traitement standard, en association au traitement habituel.
Population cible	La population cible est estimée entre 320 et 430 patients par an.
Demande de données	Au regard des incertitudes persistantes concernant l'efficacité du bélimumab dans le traitement des formes pédiatriques du lupus érythémateux systémique, en particulier chez les enfants de faible poids corporel (< 30 kg), et compte tenu des limites des données cliniques actuellement disponibles issues d'effectifs restreints et de durées de suivi limitées, la Commission estime nécessaire la mise en place d'une étude post-inscription. Cette étude devra permettre de documenter l'efficacité du traitement en conditions réelles d'utilisations, notamment dans les formes pédiatriques sévères, et apporter des données complémentaires sur : – les caractéristiques des enfants traités par bélimumab en France, – la consommation de corticoïdes au cours du traitement par bélimumab, – l'efficacité (score composite SRI), notamment chez les enfants de poids < 30 kg, – le recueil de données relatives aux traitements antérieurs et concomitants, en particulier le recours aux immunosuppresseurs, – la tolérance à long terme, notamment sur les effets du bélimumab sur la croissance et le développement et les risques psychiatriques. La Commission attire l'attention sur l'intérêt d'un plan d'étude permettant une valorisation optimale des résultats lors de la réévaluation, en privilégiant, dans la mesure du possible, une approche comparative plutôt qu'une étude purement descriptive. Enfin, l'implication du centre national de référence du lupus et du syndrome des antiphospholipides dans la conception, la mise en œuvre et le suivi de l'étude est encouragée afin de garantir la représentativité des données recueillies. La Commission réévaluera le médicament à la lumière de ces données et de toutes nouvelles données disponibles dans un délai maximal de 5 ans à compter de la date de cet avis.
Recommandations particulières	Sans objet.

Sommaire

1. Contexte	5
2. Environnement médical	8
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	8
2.2 Prise en charge actuelle	8
2.3 Couverture du besoin médical	9
3. Synthèse des données	10
3.1 Données disponibles	10
3.2 Synthèse des données d'efficacité	10
3.2.1 Rappel des données cliniques précédemment examinées par la Commission (avis du 10 juin 2020)	10
3.2.2 Nouvelles données fournies à l'appui de l'inscription de la forme S.C	12
3.3 Profil de tolérance	15
3.4 Synthèse des données d'utilisation	16
3.5 Modification du parcours de soins	16
3.6 Programme d'études	16
4. Discussion	16
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	18
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	18
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu	18
5.3 Service Médical Rendu	18
5.3.1 BENLYSTA 120 mg et 400 mg (bélimumab), poudre pour solution à diluer pour perfusion	18
5.3.2 BENLYSTA 200 mg (bélimumab), solution injectable en stylo prérempli	19
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	20
5.4.1 BENLYSTA 120 mg et 400 mg (bélimumab), poudre pour solution à diluer pour perfusion	20
5.4.2 BENLYSTA 200 mg (bélimumab), solution injectable en stylo prérempli	21
5.5 Population cible	21
5.6 Demande de données	22
5.7 Autres recommandations de la Commission	22

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 – Janvier 2026

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Réévaluation : dosages à 120 mg et 400 mg (voie intraveineuse) Inscription (extension du périmètre de remboursement) : dosage à 200 mg (voie sous-cutanée)
Précisions	Il s'agit d'une demande de réévaluation, à l'initiative du laboratoire, de BENLYSTA (bélimumab) pour les présentations dosées à 120 mg et 400 mg administrées par voie intraveineuse, conjointement à une demande d'inscription de la présentation dosée à 200 mg administré par voie sous-cutanée dans l'indication relative au lupus systémique de l'enfant âgés de 5 ans et plus (voir le libellé exact de l'indication sollicitée ci-dessous). Pour rappel, dans son avis du 10 juin 2020¹ concernant l'inscription de BENLYSTA 120 mg et 400 mg (bélimumab) dans l'indication pédiatrique, la Commission avait considéré que ces spécialités avaient un SMR modérée et qu'elles n'apportaient pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie de prise en charge.
Indication concernée par l'évaluation	Indication de l'AMM : « 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. »
DCI (code ATC) Présentations concernées	bélimumab (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

¹ https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18347_BENLYSTA_enfant_PIC_EI_Avisdef_CT18347.pdf

	– 15/12/2021 : extension d'indication dans les glomérulonéphrites lupiques actives de classe III ou IV et/ou V pour les formes IV et SC – 14/03/2025 : extension d'indication pédiatrique dans le lupus systémique pour la forme SC								
Conditions et statuts	Conditions de prescription et de délivrance – BENLYSTA 120 mg et 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, dermatologie ou pédiatrie • Les deux premières administrations doivent être effectuées en milieu hospitalier								
Posologie dans l'indication évaluée	BENLYSTA 120 mg et 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 par voie sous-cutanée est basée sur le poids : <table border="1"> <thead> <tr> <th>Poids corporel</th><th>Dose recommandée</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>≥ 50 kg</td><td>200 mg une fois par semaine</td></tr> <tr> <td>30 à < 50 kg</td><td>200 mg tous les 10 jours</td></tr> <tr> <td>15 à < 30 kg</td><td>200 mg toutes les 2 semaines</td></tr> </tbody> </table> Pour plus de précision, se référer au RCP.	Poids corporel	Dose recommandée	≥ 50 kg	200 mg une fois par semaine	30 à < 50 kg	200 mg tous les 10 jours	15 à < 30 kg	200 mg toutes les 2 semaines
Poids corporel	Dose recommandée								
≥ 50 kg	200 mg une fois par semaine								
30 à < 50 kg	200 mg tous les 10 jours								
15 à < 30 kg	200 mg toutes les 2 semaines								
Classe pharmacothérapeutique	Il s'agit d'un anticorps monoclonal humain de type IgG1λ spécifique de la protéine BLyS.								
Mécanisme d'action	Le bélimumab 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 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.								
Information au niveau international	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier : – Pour l'Europe, BENLYSTA (bélimumab) en forme I.V. 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 (bélimumab) 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 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 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 : → Chez l'adulte : BENLYSTA 120 mg et 400 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion (avis d'inscription du 29 février 2012) : – SMR² important, – ASMR³ 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. BENLYSTA 120 mg et 400 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion, et BENLYSTA 200 mg, solution injectable en stylo prérempli (avis de réévaluation du 11 décembre 2024) – SMR important, – Maintien des précédentes conclusions de la CT (ASMR IV dans la prise en charge pour la forme I.V et ASMR V pour la forme S.C par rapport à la forme I.V). → Chez l'enfant : BENLYSTA 120 mg et 400 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion (avis d'inscription du 10 juin 2020) : – SMR modéré, – ASMR V dans la prise en charge.
Evaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation : • Date d'examen : 10 décembre 2025. • Date d'adoption : 14 janvier 2026. – Contributions de parties prenantes : Oui (contribution écrite : Association Française du Lupus et autres maladies auto-immunes) – Expertise externe : Non

² SMR : Service médical rendu.

³ ASMR : Amélioration du service médical rendu.

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

Description de la maladie⁴

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.

La mortalité des patients ayant un LS est supérieure à celle de la population générale. Le rapport entre le nombre de décès observé et le nombre de décès attendu est de 2,4, estimé à partir d'une cohorte internationale de 9 457 patients avec un suivi d'environ 70 000 patients-années⁵.

Le LS a des atteintes physiques aux conséquences psychologiques et sociales et qui impactent profondément l'estime de soi des patients atteints.⁶

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). En raison du peu de données disponibles, le LS pédiatrique est approximé à 2 % des cas prévalents (tranche d'âge 0 à 19 ans) sur la base des données nationales de santé.

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

⁴ 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) .

⁵ Bernatsky S, Boivin JF, Joseph L et al. Mortality in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2006;54:2550-7.

⁶ 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.

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 2024, comme chez l'adulte, le traitement de fond de première intention chez l'enfant repose essentiellement sur l'hydroxychloroquine⁷ (HCQ). L'HCQ dispose d'une AMM chez l'enfant âgé de plus de 6 ans. Le traitement des poussées doit être adapté à leur gravité et, peuvent être prises en charge, en plus de l'HCQ, par des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), acide acétylsalicylique et corticothérapie si besoin et/ou des immunosuppresseurs (hors AMM le plus souvent) et/ou biothérapies (bélimumab), en fonction des atteintes spécifiques.

Le traitement par corticoïdes chez l'enfant comporte une phase d'attaque à forte dose de 1 à 2 mg/kg (soit environ 60 mg/j chez l'adolescent), suivi d'un traitement d'entretien à une dose la plus faible possible (environ 0,3-0,5 mg/kg chez l'enfant, soit 10 mg/j chez l'adolescent) en privilégiant la corticothérapie alternée 1 jour sur deux⁸, compte tenu de leurs effets secondaires particuliers chez l'enfant, notamment les troubles de la croissance staturale.

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

Le bélimumab a l'AMM chez l'enfant âgé de plus de 5 ans en association au traitement habituel dans le 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.

Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

➔ Traitements médicamenteux

Les spécialités BENLYSTA 120 mg et 400 mg (bélimumab) par voie IV sont des CCP pour la spécialité BENLYSTA 200 mg (bélimumab) par voie SC.

➔ 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 l'enfant, dans les formes sévères de lupus systémique actif en échec au traitement standard, le besoin médical est insuffisamment couvert.

⁷ 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.

⁸ Harry et al. Childhood-Onset Systemic Lupus Erythematosus: A Review and Update. J Pediatrics 1998. Vol 196 (22-30)

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

L'examen initial de BENLYSTA (bélimumab), 120 mg et 400 mg en forme IV, dans le LS actif chez l'enfant avait principalement reposé sur une étude de phase II descriptive (PLUTO BEL114055), comparative versus placebo, randomisée, en double aveugle, chez des patients atteints de LS actif modéré à sévère (SELENA-SLEDAI ≥ 6) avec présence d'au moins 4 des critères diagnostiques de l'*American College of Rheumatology* (ACR) et d'anticorps anti-nucléaires et/ou d'anticorps anti-ADN natifs, malgré un traitement standard (antipaludéens, corticoïdes, AINS ou immunosuppresseurs).

Les principaux résultats de l'étude PLUTO déjà examinés par la Commission et décrits dans l'avis du 10 juin 2020 sont rappelés ci-après.

Dans le cadre de sa demande d'inscription de BENLYSTA 200 mg (bélimumab) par voie SC chez l'enfant âgé de 5 ans et plus, le laboratoire a fourni un modèle et une simulation pharmacocinétique intégrant les données issues d'une étude de pharmacocinétique ouverte réalisée chez 25 enfants atteints de LS actif ayant reçu du bélimumab par voie SC (étude BEL 200908) et une étude réalisée chez les enfants inclus dans l'étude PLUTO, ayant reçu le bélimumab par voie IV.

A noter que le laboratoire a également fourni une étude de phase IV chinoise (213560) non comparative. Ces données exploratoires obtenues exclusivement dans une population chinoise ne sera pas décrite ci-après.

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 Rappel des données cliniques précédemment examinées par la Commission (avis du 10 juin 2020)

L'efficacité du bélimumab 120 mg et 400 mg administré par voie IV chez l'enfant à partir de 5 ans atteints de LS actif modéré à sévère, a été évalué dans une étude de phase II (PLUTO), versus placebo, d'une durée de 52 semaines, randomisée, en double aveugle et multicentrique, dont les résultats sont purement descriptifs.

Les enfants inclus devaient être atteints de LS selon les critères diagnostiques de l'*American College of Rheumatology* (ACR), caractérisé par :

- un score SELENA-SLEDAI ≥ 6 lors de la visite de sélection,
- au moins 4 des 11 critères ACR pour la classification du lupus,
- 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, antipaludéens, 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 traités par bélimumab ont reçu une dose de 10 mg/kg avec possibilité d'ajustement des doses à l'issue des tests pharmacocinétiques en début d'étude. Le bélimumab et le placebo ont été administrés en perfusion IV pendant 1 heure, les jours 0, 14, 28, puis tous les 28 jours jusqu'à la semaine 48. Les patients pouvaient continuer à recevoir de manière concomitante un ou plusieurs traitements standards (antipaludéens, corticoïdes, AINS ou immunosuppresseurs).

Les résultats cliniques d'efficacité de cette étude sont exploratoires dans la mesure où aucune hypothèse statistique n'a été formulée pour estimer l'échantillon nécessaire pour démontrer une différence statistiquement significative entre le bélimumab et le placebo et où l'effectif prévu dans le plan d'investigation pédiatrique initial n'a pu être atteint en raison des difficultés de recrutement liées à la rareté de la maladie chez l'enfant. En revanche, elle a permis de générer des données pharmacocinétiques dans la mesure où le protocole de l'étude prévoyait une analyse pharmacocinétique comparant les données chez l'enfant à celles obtenues précédemment chez l'adulte.

La majorité des 93 enfants inclus (81,7 %) a terminé les 52 semaines de l'étude, cependant, il a été observé une déviation majeure au protocole chez 43,4 % d'entre eux dans le groupe bélimumab et de 32,5 % dans le groupe placebo, portant principalement sur les procédures ou les évaluations (non-respect de la collecte obligatoire d'échantillons pharmacocinétiques, des évaluations de tolérance et d'efficacité requises, des exigences de consentement éclairé, des procédures de manipulation du produit de recherche et du maintien de l'insu de l'étude). Les enfants inclus étaient âgés de 14 ans en moyenne et 22,6 % avaient moins de 13 ans et la quasi-totalité étaient de sexe féminin (95 %). L'activité du LS actif était comparable entre les groupes sauf pour le critère de protéinurie (celle-ci était supérieure à 0,5 mg/mg de créatinine pour 23 % des patients du groupe placebo contre 8 % des patients du groupe bélimumab). Le score SELENA-SLEDAI moyen était de 10,3 et 86 % des enfants avaient un score ≥ 8 . Les patients inclus avaient principalement des atteintes muco-cutanées, musculo-squelettiques et/ou immunologiques liées à leur lupus systémique actif. Les formes sévères rénales et neurologiques étaient des critères de non-inclusion.

L'analyse pharmacocinétique a porté sur les 53 premiers patients traités par bélimumab à la dose de 10 mg/kg IV selon deux tranches d'âge (12 à 17 ans et 5 à 11 ans). Les paramètres pharmacocinétiques d'exposition (C_{max} , C_{min} , C_{moy} et AUC) pour les deux groupes d'âge pédiatrique ont été similaires à ceux de la population adulte. La majorité des profils pharmacocinétiques pédiatriques ont été entièrement contenus dans l'intervalle de prédiction à 95 % de celui des adultes. Les profils pharmacocinétiques médians pédiatriques ont été conformes aux profils pharmacocinétiques médians des adultes.

Concernant l'efficacité, les enfants ont été évalués, comme chez l'adulte, sur le pourcentage de répondeurs au traitement selon le score composite SRI (« SLE Response Index »). Un répondeur SRI est défini par :

- une réduction d'au moins 4 points du score SELENA-SLEDAI [une réduction de 4 points peut être interprétée comme étant en rapport avec une amélioration des critères biologiques du SELENA SLEDAI (anticorps et complément)],
- ET l'absence de nouvelle atteinte de système ou organe définie par un item BILAG A (British Isles Lupus Assessment Group) ou deux items BILAG B,
- ET l'absence d'aggravation de l'état de santé globale du patient selon le jugement de médecin (l'aggravation étant définie par une augmentation $> 0,30$ points sur l'échelle PGA [allant de 0 à 3]).

Après 52 semaines, le pourcentage de répondeurs SRI a été de 52,8 % dans le groupe bélimumab versus 43,6 % dans le groupe placebo. Les résultats pour les composantes du score SRI à la semaine 52, respectivement dans les groupes bélimumab et placebo, ont été les suivantes :

- réduction d'au moins 4 points du score de SELENA SLEDAI : 54,7 % versus 43,6 % ;
- absence d'aggravation de l'état de santé globale du patient ($< 0,3$ point d'augmentation sur l'échelle PGA) : 75,5 % versus 66,7 % ;
- absence de nouvelle atteinte de système ou organe définie par un item BILAG A ou deux items BILAG B : 73,6 % versus 61,5 %.

Pour rappel, l'analyse combinée des études de phase III chez l'adulte (BLISS 52 et BLISS 76) avait montré un pourcentage de répondeurs SRI à 52 semaines de 50,6 % dans le groupe bélimumab versus 38,8 % dans le groupe placebo, avec une différence statistiquement significative : 11,8 %, $p < 0,0001$.

La qualité de vie a été mesurée dans l'étude PLUTO à l'aide de l'échelle générique PedsQL. Etant donné le caractère exploratoire de cette analyse, aucune conclusion formelle ne pouvait être tirée de ces résultats.

La CT avait considéré que la portée de ces résultats était limitée par les points suivants :

- la nature exploratoire de l'étude PLUTO, ne permet pas de conclure statistiquement en faveur du groupe bélimumab ;
- les données sont limitées chez les 5-11 ans du fait de l'arrêt prématuré des recrutements impactant de façon plus importante cette tranche d'âge ;
- le nombre important de déviations importantes au protocole (43,4 % dans le groupe bélimumab et 32,5 % dans le groupe placebo) ;
- l'absence de données chez les patients ayant des atteintes rénales sévères, alors que celles-ci constituent un facteur pronostique important dans l'évolution du LS juvénile, et chez ceux ayant des atteintes neurologiques sévères ;
- l'absence de données robustes sur la qualité de vie ;
- l'absence de données de tolérance à long terme chez l'enfant. Les résultats de l'extension à long terme de l'étude PLUTO et du questionnaire patients sur les infections sont attendues, notamment au regard des risques importants identifiés dans le cadre du PGR (infections, LEMP, autres maladies auto-immunes, immunogénicité et malignités).

3.2.2 Nouvelles données fournies à l'appui de l'inscription de la forme S.C

3.2.2.1 Etude PK/PD (BEL 200908)

L'étude 200908 était une étude non comparative, multicentrique, ayant pour objectifs d'évaluer la pharmacocinétique (PK), la pharmacodynamie (PD) et la tolérance de la formulation SC du bélimumab chez des enfants atteints de LS actif modéré à sévère malgré un traitement standard et de définir un schéma posologique SC approprié pour les enfants âgés de 5 ans et plus et pesant ≥ 15 kg. L'évaluation de l'efficacité (pourcentage de patients ayant une réduction du score SELENA-SLEDAI ≥ 4 aux semaines 12 et 52) était un objectif secondaire de l'étude.

L'analyse pharmacocinétique a été réalisée à partir des données PK combinées des études pédiatriques 200908 utilisant la voie SC et PLUTO utilisant la voie IV, pour comparer l'exposition au bélimumab chez l'enfant à celle chez l'adulte, afin de vérifier si les données d'efficacité et de tolérance de l'administration SC du bélimumab obtenues chez l'adulte sont extrapolables à l'enfant.

L'étude 200908 prévoyait le recrutement de 25 enfants devant être traités par 200 mg de bélimumab par voie SC à une fréquence d'injection dépendante du poids à l'inclusion du patient [une fois par semaine (poids ≥ 50 kg), tous les 10 jours (30 à < 50 kg), ou toutes les deux semaines (15 à < 30 kg)].

Effectifs et principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Les effectifs d'inclusion des 3 cohortes de poids ont été les suivants :

- cohorte 1 (poids corporel ≥ 50 kg) : 13 enfants traités par 200 mg de bélimumab SC une fois par semaine, conformément au schéma adulte ;
- cohorte 2 (poids corporel ≥ 30 kg à < 50 kg) : 12 enfants traités par 200 mg de bélimumab SC tous les 10 jours ;

- cohorte 3 (poids corporel ≥ 15 kg à < 30 kg) : aucune inclusion, le recrutement de patients de faible poids corporel s'étant avéré difficile en raison de la faible prévalence de la maladie chez les jeunes enfants.

L'âge moyen des enfants était de 14 ans, dont 3 enfants dans la tranche d'âge 2-11 ans et 22 dans la tranche d'âge 12-17 ans. La majorité des enfants étaient de sexe féminin (84 %). Le score SELENA-SLEDAI moyen à l'inclusion était de 9,5 (min : 6 ; max : 18). L'atteinte ciblait principalement le système cutanéomuqueux (21/25, 84 %), le système immunitaire (19/25, 76 %) et le système musculosquelettique (15/25, 60 %). Concernant l'activité de la maladie, 16/25 (64 %) des enfants avaient un taux d'anticorps anti-ADN (anti-dsDNA) ≥ 30 UI/mL, 24/25 (96 %) avaient un index pour les anticorps anti-nucléaires (ANA) ≥ 80 et 14/25 (56 %) étaient positifs pour les anticorps anti-ADN et un complément bas, ce qui traduit une activité élevée de la maladie.

A l'inclusion, tous les patients recevaient des antipaludéens, 21/25 (84 %) des immunosuppresseurs, 21/25 (84 %) des corticoïdes et 5/25 (20 %) des AINS.

Résultats sur les paramètres pharmacocinétiques

La courbe des concentrations de bélimumab pré-injection montre qu'une concentration stable de bélimumab est atteinte au bout de 12 semaines de traitement (voir Figure 1).

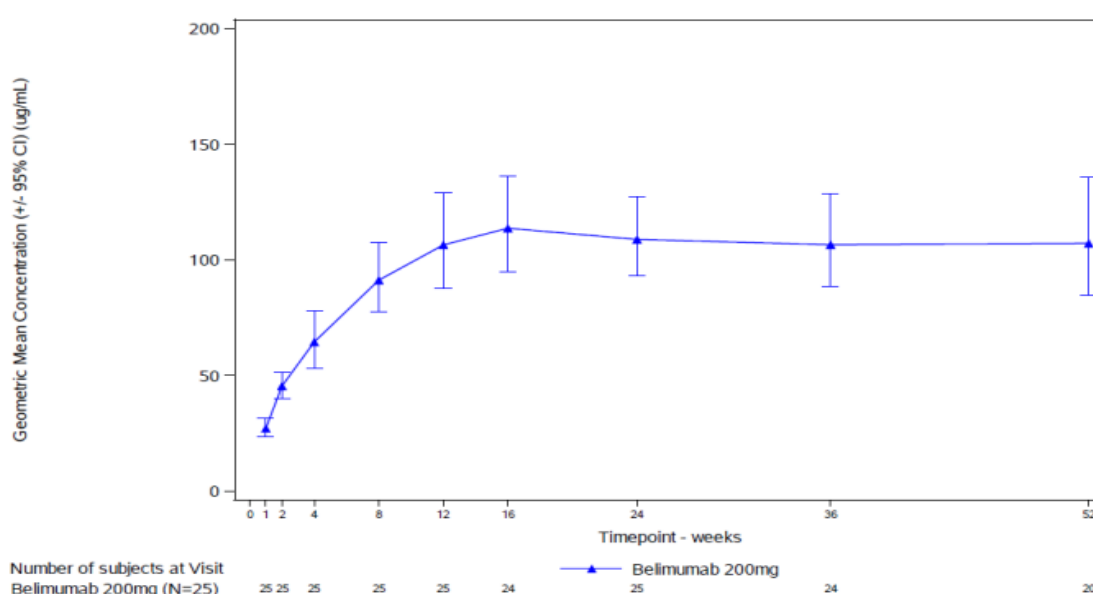


Figure 1 : Concentration (ug/mL) de bélimumab pré-injection (moyenne géométrique – population PK)

Les paramètres de pharmacocinétique individuelle et d'exposition à l'état d'équilibre fournis par le modèle de pharmacocinétique (population PK) de l'étude pédiatrique pour la forme SC (200908) et pour l'étude pédiatrique en IV (PLUTO – BEL114055) sont détaillés dans le Tableau 1.

Tableau 1 : Paramètres pharmacocinétiques d'exposition au bélimumab par groupe de poids

Paramètres	Etude PLUTO Tous patients N = 53	Etude 200908 Tous patients N = 25	Etude 200908 Cohorte 1 (≥ 50 kg) N = 13	Etude 200908 Cohorte 2 (≥ 30 et < 50 kg) N = 12
C_{max,ss} (µg/ml)				
Moyenne	328	131	151	111
min - max	191 – 568	54,1 – 220	99,4 – 220	54,1 – 182
C_{min,ss} (µg/ml)				
Moyenne	53,6	112	138	90,1
min - max	14,5 – 153	38,7 – 203	89,0 – 203	38,7 – 159
C_{moy,ss} (µg/ml)				
Moyenne	112	124	146	103
min - max	49,6 – 232	47,9 – 214	95,6 – 214	47,9 – 173
AUC_{ss} (jour.µg/ml)				
Moyenne	3146	1027	1024	1031
min - max	1389 – 6488	479 – 1733	669 – 1498	479 – 1733

AUC_{ss} : Aire sous la courbe à l'état d'équilibre ; C_{max, ss} : Concentration maximale à l'état d'équilibre ; C_{min, ss} : Concentration minimale à l'état d'équilibre ; C_{moy, ss} : Concentration moyenne à l'état d'équilibre ; Max : maximum ; min : minimum.

Selon l'EPAR, dans l'ensemble, les concentrations moyennes à l'état d'équilibre ont été comparables entre les patients des études 200908 et PLUTO (respectivement 124 µg/mL contre 112 µg/mL) ; cependant, les expositions ont été globalement plus élevées dans la cohorte 1 de l'étude 200908 (≥ 50 kg, 200 mg SC une fois par semaine) comparativement à la cohorte 2 (≥ 30 kg et < 50 kg, 200 mg SC toutes les 10 jours).

La concentration moyenne au cours des 12 premières semaines a été plus élevée pour les patients de l'étude PLUTO que pour ceux de l'étude 200908, car le schéma IV de l'étude PLUTO comprenait une dose de charge de 10 mg/kg administrée en IV à la semaine 2.

Les valeurs de C_{min} et C_{max} différaient également entre les études pédiatriques SC (200908) et IV (PLUTO), en raison du rapport C_{max}/C_{min} plus élevé observé avec le schéma d'administration IV.

Toujours selon l'EPAR, le CHMP a conclu que les propriétés pharmacocinétiques du bélimumab étaient similaires chez l'enfant et l'adulte. Par conséquent, l'extrapolation des données d'efficacité et de sécurité du bélimumab obtenues chez l'adulte aux enfants atteints de LS sévère actif malgré un traitement standard a également été jugée acceptable pour la formulation pédiatrique sous-cutanée.

Résultats d'efficacité

Patients ayant une réduction ≥ 4 points du score SELENA-SLEDAI à 12 et 52 semaines (ITT)

Après 12 semaines de traitement, 16/24 (67 %) des enfants ont eu une réduction ≥ 4 points du score SELENA-SLEDAI, dont 9/12 (75 %) dans la cohorte 1 et 7/12 (58 %) dans la cohorte 2.

Après 52 semaines de traitement, 18/22 (82 %) des enfants ont eu une réduction ≥ 4 points du score SELENA-SLEDAI, dont 12/13 (92 %) dans la cohorte 1 et 6/9 (67 %) dans la cohorte 2.

3.3 Profil de tolérance

Etudes clinique 200908

La durée médiane d'exposition au traitement a été de 370 jours (172-395) et le nombre médian d'injection SC de bélimumab reçues a été de 42,8.

Le pourcentage de patients ayant rapporté un événement indésirable (EI) a été de 88 %.

Les EI les plus fréquemment rapportés ont été une infection au COVID-19 (36 %), des douleurs au site d'injection (16 %), une leucopénie (16 %) et une neutropénie (16 %).

Au total, le pourcentage d'EI considérés par l'investigateur comme liés au traitement a été de 56 %. Il s'agissait le plus souvent de douleur au site d'injection (16 %), de leucopénie (16 %) et de neutropénie (16 %).

Un cas d'EIG a été rapporté (une infection COVID-19 ayant entraîné une hospitalisation) mais a été considéré comme non lié au bélimumab.

Concernant les EI d'intérêt particulier, 3 réactions systémiques post-injection (2 cas d'urticaire et une réaction d'hypersensibilité) ont été rapportées, aucune n'a été considérée comme grave ou n'a conduit à un arrêt de traitement.

Aucun événement d'infection d'intérêt particulier, de pathologie maligne ou de dépression/comportement suicidaire n'a été rapporté.

Plan de gestion des risques (PGR)

Le résumé des risques du PGR de BENLYSTA (bélimumab) (version 46.0, 2/04/2025) 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

Résumé des caractéristiques du produit (RCP)

Selon le RCP (indication adulte et pédiatrique combinée), des EI ont été rapportés chez 84 % des patients traités par BENLYSTA (bélimumab) et 87 % des patients sous placebo. L'EI le plus fréquemment rapporté (incidence ≥ 5 % chez les patients ayant un lupus systémique traités par BENLYSTA conjointement aux traitements standards et ≥ 1 % par rapport au bras placebo) était une 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.

Pharmacovigilance

Le bélimumab, ayant une AMM 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 bélimumab au 8 mars 2021 était d'environ 281 758 PA.

Sur la période couverte par le troisième PSUR⁹ (09 mars 2021 au 08 mars 2024), aucun nouveau signal de tolérance n’a été identifié.

3.4 Synthèse des données d’utilisation

Sans objet.

3.5 Modification du parcours de soins

BENLYSTA (bélimumab) 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 aussi son administration en ville.

BENLYSTA 200 mg (bélimumab) en stylo prérempli est susceptible de modifier le parcours de soins en permettant une administration en ville pour les enfants.

3.6 Programme d’études

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

➔ Dans l’indication évaluée

Enfant et adolescent

Nom de l’étude	Schéma de l’étude	Disponibilité des données
BEL 114055 (PLUTO) NCT01649765	Phase d’extension tolérance / efficacité du bélimumab IV chez l’enfant de 5 à 18 ans atteint de LS	2028

➔ Dans d’autres indications

Plusieurs études sont en cours dans la sclérodémie systémique associée à une pneumopathie interstitielle et dans les pneumopathies interstitielles liées aux connectivites.

4. Discussion

La demande du laboratoire porte uniquement sur l’indication pédiatrique (enfants à partir de 5 ans) de BENLYSTA (bélimumab), d’une part, pour l’inscription du dosage à 200 mg, destiné à la voie sous-cutanée (stylo prérempli déjà disponible pour l’adulte), et d’autre part, pour la réévaluation des dosages à 120 mg et 400 mg, destinés à la voie intraveineuse, déjà évalués par la Commission le 10 juin 2020.

La demande d’inscription du dosage à 200 mg SC repose principalement sur une étude de phase II (BEL 200908), ouverte, non comparative, ayant pour objectif de décrire la pharmacocinétique, l’efficacité et la tolérance du bélimumab 200 mg SC chez des enfants atteints de LS modéré à sévère actif malgré un traitement standard. Compte tenu du caractère non comparatif de l’étude, ses résultats

⁹ Periodic Safety Update Report

doivent être considérés comme exploratoires. La posologie du bélimumab était en fonction du poids des patients :

- Cohorte 1 (≥ 50 kg) : une injection 1 fois/semaine,
- Cohorte 2 (≥ 30 kg à < 50 kg) : une injection tous les 10 jours,
- Cohorte 3 (< 30 kg) : une injection toutes les 2 semaines.

Il convient de noter qu'aucun patient n'a été inclus dans la cohorte représentant les enfants les plus jeunes (< 30 kg).

La courbe des concentrations de bélimumab pré-injection a montré qu'une concentration stable de bélimumab était atteinte au bout de 12 semaines de traitement.

L'évaluation de l'efficacité était un objectif secondaire de l'étude :

- après 12 semaines de traitement, 16/24 (67 %) des enfants ont eu une réduction ≥ 4 points du score SELENA-SLEDAI, dont 9/12 (75 %) dans la cohorte 1 et 7/12 (58 %) dans la cohorte 2.
- après 52 semaines de traitement, 18/22 (82 %) des enfants ont eu une réduction ≥ 4 points du score SELENA-SLEDAI, dont 12/13 (92 %) dans la cohorte 1 et 6/9 (67 %) dans la cohorte 2.

Le laboratoire a fourni un modèle et une simulation pharmacocinétique intégrant les données issues de l'étude BEL 200908 (voie SC) et celle de l'étude de phase II PLUTO (voie IV) montrant des concentrations moyennes à l'état d'équilibre comparables entre les patients des deux études (respectivement 124 $\mu\text{g/mL}$ contre 112 $\mu\text{g/mL}$).

Par ailleurs, les analyses comparatives réalisées dans l'étude PLUTO ont montré que les paramètres d'exposition (C_{max} , C_{min} , C_{moy} et AUC) chez les enfants de 5 à 17 ans traités par bélimumab en IV étaient similaires à ceux observés chez l'adulte également traités par IV, avec des profils contenus dans l'intervalle de prédiction à 95 %.

Selon l'EPAR, le CHMP a conclu à la similarité des propriétés pharmacocinétiques du bélimumab entre les populations adulte et pédiatrique. En conséquence, l'extrapolation des données d'efficacité et de tolérance obtenues chez l'adulte aux enfants atteints de LS a été jugée acceptable pour la formulation sous-cutanée pédiatrique.

Concernant la réévaluation des formes intraveineuses (120 mg et 400 mg), le laboratoire n'a pas fourni de nouvelles données cliniques en complément des résultats de l'étude de phase II PLUTO précédemment évalués par la Commission (données descriptives).

Il convient de noter que l'on ne dispose pas de données, pour la voie IV comme pour la voie sous-cutanée, chez les enfants ayant des atteintes neurologiques sévères, alors que celles-ci constituent un facteur pronostique important dans l'évolution du LS juvénile. Or ces formes sont fréquentes chez les enfants.

La qualité de vie des patients a été évaluée au cours de l'étude PLUTO à l'aide de l'échelle générique PedsQL¹⁶. Toutefois, il s'agit de résultats exploratoires qui ne peuvent être retenus.

Le profil de tolérance du bélimumab chez l'enfant a été globalement similaire à celui observé chez l'adulte. Aucun nouveau signal de tolérance n'a été mis en évidence avec la forme IV chez l'enfant depuis la précédente évaluation le 10/06/2020. Des données de tolérance à plus long terme (phase d'extension de l'étude PLUTO) sont attendues pour 2028.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance et malgré les limites sur la transposabilité des résultats (notamment chez les enfants < 30 kg, les formes sévères rénales et neurologiques), il est attendu un impact du bélimumab administré par voie SC (200 mg) ou par voie IV (120 mg et 400 mg) sur la morbidité. L'impact supplémentaire sur la mortalité ou sur la qualité de vie n'est à ce jour pas démontré.

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

Dans le traitement du lupus systémique de l'enfant, BENLYSTA (bélimumab) utilisé en association au traitement standard, doit être réservé aux enfants à partir de 5 ans ayant un 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) après échec ou intolérance d'un traitement bien suivi par antipaludéens de synthèse, AINS, corticoïdes et éventuellement immunosuppresseurs en fonction des atteintes spécifiques. La Commission rappelle que le traitement par BENLYSTA (bélimumab) doit être instauré et surveillé par un médecin expérimenté dans le diagnostic et le traitement du lupus systémique.

Compte tenu du risque de réactions d'hypersensibilité et des réactions liées à la perfusion, sévères ou mettant en jeu le pronostic vital, BENLYSTA (bélimumab) doit être administré par un professionnel de santé qualifié et formé à l'administration d'un traitement par perfusion dans un environnement disposant des moyens nécessaires pour prendre en charge immédiatement ce type de réactions. Les patients doivent rester sous surveillance médicale pendant une période prolongée (plusieurs heures), après les 2 premières perfusions au minimum compte tenu de la possibilité d'une réaction retardée.

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), les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) dans le périmètre retenu sont les comparateurs cliniquement pertinents cités dans le paragraphe 2.2.

5.3 Service Médical Rendu

5.3.1 BENLYSTA 120 mg et 400 mg (bélimumab), poudre pour solution à diluer pour perfusion

- ➔ Le lupus systémique est une maladie auto-immune, protéiforme, touchant principalement les femmes en période d'activité ovarienne (9 femmes pour 1 homme), polymorphe, évoluant par poussée de sévérité variable et pouvant mettre en jeu le pronostic vital.
- ➔ Les spécialités BENLYSTA (bélimumab) 120 mg et 400 mg, poudre pour solution injectable pour perfusion, sont des traitements à visée symptomatique.
- ➔ Compte tenu des données d'efficacité chez l'adulte extrapolables à l'enfant sur la base des données pharmacocinétiques similaires chez l'adulte et l'enfant pour la voie intraveineuse, le rapport efficacité/effets indésirables est moyen.
- ➔ Dans le traitement du lupus systémique de l'enfant, BENLYSTA 120 mg et 400 mg (bélimumab) en association au traitement standard, doit être réservé aux enfants à partir de 5 ans ayant un 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) après échec ou

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

→ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie et de sa faible prévalence (maladie très rare chez l'enfant),
- du besoin médical non couvert en cas d'échec des traitements standards,
- de la réponse partielle au besoin identifié compte tenu de :
 - l'impact supplémentaire démontré sur la morbidité,
 - l'absence d'impact démontré sur la mortalité et la qualité de vie,
 - l'absence d'impact démontré sur l'organisation des soins et le parcours de soin et de vie du patient et de son entourage,

BENLYSTA 120 mg et 400 mg (bélimumab), poudre pour solution à diluer pour perfusion, n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par BENLYSTA 120 mg et 400 mg (bélimumab), poudre pour solution à diluer pour perfusion, est important dans l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription de BENLYSTA 120 mg et 400 mg (bélimumab), poudre pour solution à diluer pour perfusion, sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication AMM et aux posologies de l'AMM.

5.3.2 BENLYSTA 200 mg (bélimumab), solution injectable en stylo prérempli

- Le lupus systémique est une maladie auto-immune, protéiforme, touchant principalement les femmes en période d'activité ovarienne (9 femmes pour 1 homme), polymorphe, évoluant par poussée de sévérité variable et pouvant mettre en jeu le pronostic vital.
- La spécialité BENLYSTA (bélimumab) 200 mg, solution injectable en stylo prérempli, est un traitement à visée symptomatique.
- Compte tenu des données d'efficacité chez l'adulte extrapolables à l'enfant sur la base des données pharmacocinétiques similaires chez l'adulte et l'enfant pour la voie intraveineuse, et des données pharmacocinétiques similaires pour la voie intraveineuse et sous-cutanée chez l'enfant, le rapport efficacité/effets indésirables est moyen.
- Dans le traitement du lupus systémique de l'enfant, BENLYSTA 200 mg (bélimumab) en association au traitement standard, doit être réservé aux enfants à partir de 5 ans ayant un 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) après échec ou intolérance d'un traitement bien suivi par antipaludéens de synthèse, AINS, corticoïdes et éventuellement immunosuppresseurs en fonction des atteintes spécifiques.

→ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie et de sa faible prévalence (maladie très rare chez l'enfant),
- du besoin médical non couvert en cas d'échec des traitements standards,
- de la réponse partielle au besoin identifié compte tenu de :

- l'impact supplémentaire démontré sur la morbidité,
- l'absence d'impact démontré sur la mortalité et la qualité de vie,
- l'absence d'impact démontré sur l'organisation des soins et le parcours de soin et de vie du patient et de son entourage,
- d'un impact attendu mais non démontré sur l'organisation des soins, au vu de l'auto-injection (à partir de 10 ans) possible par le patient ou un aidant formé (< 10 ans) à domicile,

BENLYSTA 200 mg (bélimumab), solution injectable en stylo prérempli, n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par BENLYSTA 200 mg (bélimumab), solution injectable en stylo prérempli, est important dans l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription BENLYSTA 200 mg (bélimumab), solution injectable en stylo prérempli, sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités 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

5.4.1 BENLYSTA 120 mg et 400 mg (bélimumab), poudre pour solution à diluer pour perfusion

Compte tenu :

- du besoin médical insuffisamment couvert ;
- des données d'efficacité chez l'adulte extrapolables à l'enfant sur la base des données pharmacocinétiques similaires chez l'adulte et l'enfant pour la voie intraveineuse ;
- de l'absence de données chez les patients ayant des atteintes neurologiques sévères, alors que celles-ci constituent un facteur pronostique important dans l'évolution du LS juvénile ;
- de l'absence de données robustes sur la qualité de vie ;
- du profil de tolérance à court terme (recul de 1 an) globalement similaire à celui de l'adulte mais avec des inquiétudes sur la tolérance à long terme chez l'enfant en raison des risques importants identifiés tels que des réactions systémiques d'hypersensibilité à l'injection pouvant se manifester de façon retardée et des risques importants potentiels tels que des infections graves (notamment la leucoencéphalopathie multifocale progressive), des pathologies malignes et des troubles psychiatriques (dépression et comportements suicidaires) ;
- de l'absence de données sur la croissance et le développement des enfants ;

la Commission considère que les spécialités BENLYSTA 120 mg et 400 mg (bélimumab), poudre pour solution à diluer pour perfusion, apportent comme chez l'adulte, une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la stratégie de prise en charge des enfants âgés de 5 ans et plus atteints de 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) malgré un traitement standard, en association au traitement habituel.

5.4.2 BENLYSTA 200 mg (bélimumab), solution injectable en stylo prérempli

Compte tenu :

- du besoin médical insuffisamment couvert ;
- des données d'efficacité chez l'adulte extrapolables à l'enfant sur la base des données pharmacocinétiques, similaires chez l'adulte et l'enfant pour la voie intraveineuse et similaires chez l'enfant pour la voie intraveineuse et la voie sous-cutanée ;
- de l'absence de données chez les patients ayant des atteintes neurologiques sévères, alors que celles-ci constituent un facteur pronostique important dans l'évolution du LS juvénile ;
- de l'absence de données robustes sur la qualité de vie ;
- du profil de tolérance à court terme (recul de 1 an) globalement similaire à celui de l'adulte mais avec des inquiétudes sur la tolérance à long terme chez l'enfant en raison des risques importants identifiés tels que des réactions systémiques d'hypersensibilité à l'injection pouvant se manifester de façon retardée et des risques importants potentiels tels que des infections graves (notamment la leucoencéphalopathie multifocale progressive), des pathologies malignes et des troubles psychiatriques (dépression et comportements suicidaires) ;
- de l'absence de données sur la croissance et le développement des enfants ;

la Commission considère que la spécialité BENLYSTA 200 mg (bélimumab), solution injectable en stylo prérempli, est un complément de gamme qui n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu mineure (ASMR V) par rapport aux présentations déjà inscrites (BENLYSTA 120 mg et 400 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion) dans le traitement des enfants âgés de 5 ans et plus atteints de 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) malgré un traitement standard, en association au traitement habituel.

5.5 Population cible

La population cible de BENLYSTA (bélimumab) est définie par les patients âgés de 5 ans et plus atteints de LS 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).

Une étude épidémiologique française¹⁰ basée sur les données de l'Assurance Maladie (SNIIRAM et PMSI) a estimé l'incidence et la prévalence du LS en France. L'incidence du LS est estimée entre 3 et 4 pour 100 000 patients par an. Au 1^{er} janvier 2024, la France recense 10 700 000 enfants âgés de 5 à 17 ans¹¹.

Par extrapolation, l'incidence annuelle du LS juvénile en France est comprise entre 321 et 428 enfants. La prescription de BENLYSTA (bélimumab) concerne les patients ayant un LS actif avec activité élevée

¹⁰ Arnaud L et al. Prevalence and incidence of systemic lupus erythematosus in France: a 2010 nation-wide populationbased study. *Autoimmun Rev.* 2014 Nov;13(11):1082–9

¹¹ INSEE. Pyramide des âges. [En ligne] janvier 2025. https://www.insee.fr/fr/outil-interactif/5014911/pyr_mide.htm#?y=2025&a=5,18&o=2025v1&g&c=0.

de la maladie et sans atteinte rénale ou neurologique sévère. Aucune donnée épidémiologique ne permet d'estimer cette population.

La population cible de BENLYSTA SC 200 mg (bélimumab) chez l'enfant à partir de 5 ans est identique à celle des formes intraveineuses BENLYSTA 120 et 400 mg (bélimumab) et devrait donc être de 320 à 430 patients par an.

La population cible de BENLYSTA (bélimumab) chez l'enfant à partir de 5 ans est estimée entre 320 et 430 patients par an.

5.6 Demande de données

Au regard des incertitudes persistantes concernant l'efficacité du bélimumab dans le traitement des formes pédiatriques du lupus érythémateux systémique, en particulier chez les enfants de faible poids corporel (< 30 kg), et compte tenu des limites des données cliniques actuellement disponibles issues d'effectifs restreints et de durées de suivi limitées, la Commission estime nécessaire la mise en place d'une étude post-inscription.

Cette étude devra permettre de documenter l'efficacité du traitement en conditions réelles d'utilisations, notamment dans les formes pédiatriques sévères, et apporter des données complémentaires sur :

- les caractéristiques des enfants traités par bélimumab en France,
- la consommation de corticoïdes au cours du traitement par bélimumab,
- l'efficacité (score composite SRI), notamment chez les enfants de poids < 30 kg,
- le recueil de données relatives aux traitements antérieurs et concomitants, en particulier le recours aux immunosuppresseurs,
- la tolérance à long terme, notamment sur les effets du bélimumab sur la croissance et le développement et les risques psychiatriques.

La Commission attire l'attention sur l'intérêt d'un plan d'étude permettant une valorisation optimale des résultats lors de la réévaluation, en privilégiant, dans la mesure du possible, une approche comparative plutôt qu'une étude purement descriptive.

Enfin, l'implication du centre national de référence du lupus et du syndrome des antiphospholipides dans la conception, la mise en œuvre et le suivi de l'étude est encouragée afin de garantir la représentativité des données recueillies.

La Commission réévaluera le médicament à la lumière de ces données et de toutes nouvelles données disponibles dans un délai maximal de 5 ans à compter de la date de cet avis.

5.7 Autres recommandations de la Commission

➔ Conditionnements

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