MONOGRAPHIE

AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

PrBENLYSTA

Belimumab pour injection

Poudre lyophilisée pour perfusion intraveineuse, 120 mg dans un flacon de 5 mL

Poudre lyophilisée pour perfusion intraveineuse, 400 mg dans un flacon de 20 mL

Belimumab injection

Solution pour injection sous-cutanée, 200 mg dans 1 mL

Immunosuppresseur sélectif

Code ATC : L04AG04

GlaxoSmithKline Inc.
100 Milverton Drive
Bureau 800
Mississauga (Ontario)
L5R 4H1

Date de l'autorisation initiale :
2011-07-06

Date de révision :
2025-04-01

Numéro de contrôle de la présentation : 292242

©2025 Groupe de sociétés GSK ou son concédant de licence.
Les marques de commerce sont détenues ou utilisées sous licence par le groupe de sociétés GSK.

MODIFICATIONS IMPORTANTES RÉCEMMENT APPORTÉES À LA MONOGRAPHIE

Section	Date
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	2024-03
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1.1 Femmes enceintes	2025-02

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

MODIFICATIONS IMPORTANTES RÉCEMMENT APPORTÉES À LA MONOGRAPHIE 2

TABLE DES MATIÈRES 2

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ..... 4

1 INDICATIONS..... 4

1.1 Enfants..... 4

1.2 Personnes âgées..... 4

2 CONTRE-INDICATIONS 4

3 ENCADRÉ SUR LES « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »..... 4

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION 5

4.1 Considérations posologiques 5

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique 5

4.3 Reconstitution 6

4.4 Administration..... 7

4.5 Dose omise 8

5 SURDOSAGE 9

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE 9

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS..... 10

7.1 Populations particulières 14

7.1.1 Femmes enceintes..... 14

7.1.2 Femmes qui allaitent..... 14

7.1.3 Enfants..... 15

7.1.4 Personnes âgées..... 15

8 EFFETS INDÉSIRABLES 15

8.1 Aperçu des effets indésirables 15

8.2 Effets indésirables observés dans les études cliniques 15
8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques..... 22
8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché 22
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES 22
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses 22
10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE 22
10.1 Mode d'action 22
10.2 Pharmacodynamie 22
10.3 Pharmacocinétique 23
11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT 27
12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION 27
PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES 28
13 INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES 28
14 ÉTUDES CLINIQUES 29
14.1 Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude 29
14.2 Résultats de l'étude 36
15 MICROBIOLOGIE 47
16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE 48
RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS – PERFUSION INTRAVEINEUSE 55
RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS – auto-injecteur 64
MODE D'EMPLOI – Auto-injecteur ..... Error! Bookmark not defined.

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

BENLYSTA (belimumab pour injection, belimumab injection) est indiqué en appoint au traitement standard :

- pour réduire l'activité pathologique chez les patients adultes atteints de lupus érythémateux disséminé (LED) évolutif avec expression d'autoanticorps;
- pour le traitement de la néphrite lupique active chez les patients adultes.

L'innocuité et l'efficacité de BENLYSTA n'ont pas fait l'objet d'évaluations auprès de patients atteints d'un lupus évolutif sévère touchant le système nerveux central.

L'efficacité de BENLYSTA n'a pas été clairement établie chez les personnes d'origine africaine noire atteintes de LED.

1.1 Enfants

Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

1.2 Personnes âgées

Bien que les données soient limitées, il n'est pas recommandé d'ajuster la posologie de ce médicament chez les patients âgés de plus de 65 ans (voir la section 10.3 Pharmacocinétique).

2 CONTRE-INDICATIONS

Benlysta est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité au belimumab (par exemple, qui ont déjà manifesté une réaction anaphylactique), à un ingrédient de la formulation, y compris à un ingrédient non médicinal, ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE.

3 ENCADRÉ SUR LES « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

Mises en garde et précautions importantes

Réactions générales liées à la perfusion/l'injection et réactions d'hypersensibilité, y compris l'anaphylaxie
L'administration de Benlysta peut entraîner des réactions générales liées à la perfusion ou à l'injection et des réactions d'hypersensibilité pouvant se révéler sévères, voire mortelles. De graves réactions liées à la perfusion et de graves réactions d'anaphylaxie/d'hypersensibilité ont été observées, quoique peu fréquemment (voir la section 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Réactions générales liées à la perfusion/l'injection et réactions d'hypersensibilité).

Infections sévères et parfois mortelles, y compris leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP)
Des infections sévères, y compris des cas de LEMP, ont été signalées chez des patients ayant reçu Benlysta et d'autres agents immunomodulateurs pour le traitement du LED. Certains cas ont été

mortels (voir les sections 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Immunitaire, 8 EFFETS INDÉSIRABLES, Infections et 8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché).

Troubles psychiatriques : On a fait état de dépression et de suicidabilité dans des essais sur Benlysta. Les patients doivent être avisés de communiquer avec leur professionnel de la santé s'ils présentent une dépression nouvelle ou qui s'aggrave, des idées ou des comportements suicidaires (voir les sections 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Psychiatrique et 8 EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables observés dans les études cliniques, Troubles psychiatriques).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Lorsque des directives se rapportent uniquement à la perfusion intraveineuse ou à l'injection sous-cutanée, la voie d'administration est précisée dans chacun des sous-titres ci-dessous.

4.1 Considérations posologiques

On doit envisager l'arrêt du traitement par Benlysta chez les patients atteints de LED si aucune amélioration n'est observée dans la maîtrise de la maladie après 6 mois.

Chez les patients atteints de néphrite lupique active, Benlysta doit être utilisé en association avec des corticostéroïdes et le mycophénolate ou le cyclophosphamide pour le traitement d'induction, ou avec le mycophénolate ou l'azathioprine pour le traitement d'entretien. L'état du patient doit être évalué de façon continue.

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

Administration intraveineuse

LED ou néphrite lupique

Le schéma posologique recommandé est de 10 mg/kg à intervalles de deux semaines pour les trois premières doses et à intervalles de quatre semaines par la suite. Benlysta doit être perfusé pendant une heure. On peut ralentir la vitesse de perfusion ou interrompre la perfusion en cas d'apparition d'une réaction liée à la perfusion. Il faut cesser immédiatement la perfusion en cas d'apparition d'une réaction liée à la perfusion pouvant mettre la vie du patient en danger (voir les sections 2 CONTRE-INDICATIONS et 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Recommandations relatives à la prémédication
Une prémédication par un antihistaminique oral, associé ou non à un antipyrétique, peut être administrée avant la perfusion de belimumab (voir la section 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Injection sous-cutanée

LED
La posologie recommandée est de une dose de 200 mg administrée une fois par semaine en injection sous-cutanée dans l'abdomen ou la cuisse, de préférence le même jour chaque semaine. La dose administrée par voie sous-cutanée n'est pas basée sur le poids.

Néphrite lupique
Chez les patients adultes atteints de néphrite lupique commençant un traitement d'induction (voir la section 14 ÉTUDES CLINIQUES), le régime posologique recommandé est une dose de 400 mg (deux injections de 200 mg) une fois par semaine pour les 4 premières doses, puis de 200 mg une fois

par semaine par la suite. La dose est administrée en injection(s) sous-cutanée(s) dans l'abdomen ou la cuisse, de préférence le même jour chaque semaine. Chez les patients atteints de néphrite lupique qui ne requièrent pas de traitement d'induction, la posologie recommandée est de 200 mg une fois par semaine.

L'efficacité et l'innocuité de Benlysta à 200 mg administré par voie sous-cutanée chez des patients atteints de néphrite lupique active sont fondées sur les données provenant de l'administration de Benlysta à 10 mg/kg par voie intraveineuse (voir la section *Administration intraveineuse*) et sur des modélisations et des simulations pharmacocinétiques (voir la section 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

Passage du traitement par perfusion intraveineuse au traitement par injection sous-cutanée
Si un patient atteint de LED passe d'un traitement par Benlysta en perfusion intraveineuse au traitement par Benlysta en injection sous-cutanée, administrer la première dose de 200 mg en sous-cutané de 1 à 4 semaines après la dernière dose en intraveineuse (voir la section 10.3 Pharmacocinétique).

Si un patient atteint de néphrite lupique passe d'un traitement par Benlysta en perfusion intraveineuse au traitement par Benlysta en injection sous-cutanée, administrer la première dose en sous-cutané de 1 à 2 semaines après la dernière dose en intraveineuse. Cette transition peut ou pourrait avoir lieu à n'importe quel moment après que le patient a reçu les 2 premières doses par voie intraveineuse (voir la section 10.3 Pharmacocinétique).

4.3 Reconstitution

Tableau 1 – Reconstitution de la poudre lyophilisée pour perfusion intraveineuse

Taille du flacon	Volume de diluant à ajouter au flacon	Concentration nominale par mL obtenue après reconstitution	Volume approximatif obtenu après dilution finale
120 mg sous forme de poudre lyophilisée dans un flacon de 5 mL	1,5 mL d'eau stérile pour injection, USP	80 mg/mL*	250 mL
400 mg sous forme de poudre lyophilisée dans un flacon de 20 mL	4,8 mL d'eau stérile pour injection, USP		

* Pour obtenir un volume de 250 mL, il faut ensuite diluer la solution reconstituée dans une solution de chlorure de sodium à 0,9 % pour injection, USP (solution physiologique salée).

Préparation des solutions
Benlysta est présenté sous forme de poudre lyophilisée dans un flacon uniservice et destiné à une perfusion intraveineuse après reconstitution et dilution. Benlysta ne contient aucun agent de conservation; par conséquent, il faut effectuer la reconstitution et la dilution dans des conditions aseptiques comme suit :

1. Laisser le flacon à la température ambiante pendant 10 à 15 minutes.

2. Reconstituer la poudre de Benlysta avec de l'eau stérile pour injection, USP (eau stérile) en suivant les étapes suivantes. La solution reconstituée contiendra une concentration de 80 mg/mL de belimumab.
    - Reconstituer 120 mg en ajoutant 1,5 mL d'eau stérile au flacon de 5 mL.
    - Reconstituer 400 mg en ajoutant 4,8 mL d'eau stérile au flacon de 20 mL.
3. Le jet d'eau stérile doit être dirigé vers les parois du flacon afin de réduire au minimum la formation de mousse. Faire tournoyer doucement le flacon pendant 60 secondes. Laisser reposer le flacon à la température ambiante pendant la reconstitution, faire tournoyer doucement le flacon pendant 60 secondes toutes les 5 minutes jusqu'à ce que la poudre soit dissoute. **NE PAS AGITER LE FLACON.** La reconstitution est habituellement totale de 10 à 15 minutes après que l'eau stérile a été ajoutée, mais cela peut prendre jusqu'à 30 minutes. Garder la solution reconstituée à l'abri des rayons directs du soleil.
4. Si un dispositif mécanique (mélangeur) est utilisé pour reconstituer Benlysta, la vitesse de rotation ne doit pas dépasser 500 rpm; on ne doit pas faire tourner le flacon pendant plus de 30 minutes.
5. Une fois la reconstitution terminée, la solution doit être opalescente et incolore ou jaune pâle et ne contenir aucune particule. La présence de petites bulles d'air est cependant prévisible et acceptable.
6. Diluer le produit reconstitué jusqu'à 250 mL avec une solution de chlorure de sodium à 0,9 % pour injection, USP (solution physiologique salée) destinée à la perfusion i.v. Les solutions i.v. de dextrose à 5 % sont incompatibles avec Benlysta et ne doivent pas être utilisées. D'un sac de perfusion ou d'une bouteille de solution physiologique salée de 250 mL, retirer et jeter un volume équivalent au volume de la solution reconstituée de Benlysta nécessaire pour la dose à administrer au patient. Puis ajouter le volume nécessaire de la solution reconstituée de Benlysta dans le sac ou la bouteille de perfusion. Inverser délicatement le sac ou la bouteille pour bien mélanger la solution. Toute solution inutilisée restant dans le flacon doit être jetée.
7. Avant l'administration, inspecter visuellement la solution de Benlysta pour déceler la présence de particules et la décoloration dans la mesure où la solution et le contenant le permettent. Jeter la solution si elle contient des particules ou si elle s'est décolorée.
8. Si elle n'est pas utilisée immédiatement, la solution reconstituée de Benlysta doit être gardée à l'abri de la lumière directe du soleil et réfrigérée (de 2 à 8 °C). Les solutions de Benlysta diluées dans une solution physiologique salée peuvent être conservées à une température de 2 à 8 °C ou à la température ambiante. Le temps total écoulé à partir de la reconstitution de Benlysta jusqu'à la fin de la perfusion ne doit pas dépasser 8 heures.
9. On n'a pas observé d'incompatibilités entre Benlysta et les sacs de polychlorure de vinyle ou de polyoléfine.

4.4 Administration

<u>Administration intraveineuse</u>

Il faut reconstituer et diluer le contenu des flacons de Benlysta destinés à la perfusion intraveineuse avant leur administration (voir la section *Préparation des solutions*). **Ne pas administrer ce médicament par injection i.v. directe ou sous forme de bolus intraveineux.**

Benlysta doit être administré dans un cadre approprié par des professionnels de la santé qualifiés qui ont été formés pour administrer des traitements par perfusion et qui sont préparés à traiter des réactions d'hypersensibilité, y compris l'anaphylaxie. Il convient de surveiller les patients pendant

l'administration de Benlysta et une période suffisante après la perfusion (voir la section 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

La perfusion intraveineuse de la solution diluée de Benlysta doit être administrée pendant une heure.

On recommande d'utiliser une aiguille de calibre 21-25 pour percer le bouchon du flacon aux fins de reconstitution et de dilution.

Benlysta ne doit pas être perfusé en même temps que d'autres agents par la même tubulure intraveineuse. Aucune étude n'a été effectuée sur la compatibilité physique ou biochimique afin d'évaluer l'administration concomitante de Benlysta et d'autres agents.

Injection sous-cutanée

Les auto-injecteurs NE doivent PAS être utilisés pour l'administration par voie intraveineuse.

La supervision d'un professionnel de la santé est recommandée pour la première injection sous-cutanée de Benlysta. Après une formation initiale sur la technique appropriée d'injection sous-cutanée et un enseignement sur les signes et symptômes des réactions d'hypersensibilité (voir la section 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Réactions d'hypersensibilité), l'administration de Benlysta peut être effectuée par le patient atteint de LED lui-même (ou par son aidant) si un médecin estime qu'elle convient, avec un suivi médical, au besoin. Voir aussi les sections RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS et MODE D'EMPLOI.

- Recommander au patient ou à son aidant de suivre les directives fournies dans les sections RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS et MODE D'EMPLOI.
- Aviser le patient que l'auto-injecteur doit être sorti du réfrigérateur et laissé à la température ambiante 30 minutes avant l'injection sous-cutanée. Benlysta ne doit être réchauffé d'aucune autre façon.
- Indiquer au patient ou à l'aidant d'inspecter visuellement, avant l'administration, la fenêtre de l'auto-injecteur pour déceler la présence de particules et la décoloration dans la mesure où la solution et le contenant le permettent. Benlysta doit être une solution claire ou opalescente et incolore ou jaune pâle. La solution Benlysta ne doit pas être utilisée si elle a changé de couleur ou si elle contient des particules.
- Benlysta peut s'administrer en injection sous-cutanée dans l'abdomen ou la cuisse. Si Benlysta est administré dans la même partie du corps, le patient doit utiliser un point d'injection différent chaque semaine; Benlysta ne doit jamais être injecté dans des régions où la peau est sensible, meurtrie, rouge ou dure. Lorsqu'une dose de 400 mg est administrée au même endroit, il est recommandé d'espacer les 2 injections de 200 mg d'au moins 5 cm (environ 2 pouces).
- Dire au patient d'administrer Benlysta une fois par semaine, de préférence le même jour chaque semaine.

4.5 Dose omise

Administration intraveineuse

Si l'administration d'une dose est oubliée ou si le patient ne peut pas se présenter à un rendez-vous pour une des perfusions, cette dose manquée doit être administrée le plus tôt possible.

Injection sous-cutanée

Si une dose est oubliée, elle doit être administrée le plus tôt possible. Par la suite, les patients peuvent reprendre l'administration hebdomadaire le même jour que d'habitude, ou commencer un nouvel horaire à partir du jour de l'administration de la dose manquée.

5 SURDOSAGE

L'expérience liée au surdosage de Benlysta est limitée. Les effets indésirables signalés, associés à des cas de surdosage, correspondaient à ceux attendus avec Benlysta. On a administré à des sujets humains deux doses atteignant jusqu'à 20 mg/kg à 21 jours d'intervalle par perfusion intraveineuse sans aucune augmentation de la fréquence ou de la gravité des effets indésirables comparativement aux doses de 1, de 4 ou de 10 mg/kg.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Pour assurer la traçabilité des produits biologiques, y compris les biosimilaires, les professionnels de la santé doivent reconnaître l'importance de consigner à la fois la marque nominative et le nom non exclusif (principe actif) ainsi que d'autres identificateurs propres au produit, tels que le numéro d'identification numérique de drogue (DIN) et le numéro de lot du produit fourni.

Tableau 2 – Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration (nom propre)	Forme posologique / concentration	Ingrédients non médicinaux
Perfusion intraveineuse (belimumab pour injection)	Poudre lyophilisée pour perfusion intraveineuse 120 mg, flacon de 5 mL 400 mg, flacon de 20 mL (80 mg/mL après reconstitution)	acide citrique monohydraté, citrate de sodium dihydraté, polysorbate 80 et saccharose
Injection sous-cutanée (belimumab injection)	Solution pour injection sous-cutanée 200 mg dans 1 mL	chlorhydrate de L-arginine, chlorure de sodium, eau pour injection, L-histidine, monochlorhydrate de L-histidine et polysorbate 80

Formes posologiques

Benlysta pour perfusion intraveineuse est présenté sous forme de poudre lyophilisée stérile, blanche à blanc cassé, sans agent de conservation, pour reconstitution, dilution et perfusion intraveineuse.

Benlysta pour injection sous-cutanée est présenté sous forme de solution claire ou opalescente, incolore ou jaune pâle dans un auto-injecteur unidose.

Emballage

Benlysta pour perfusion intraveineuse est présenté dans des flacons de verre uniservice, munis d'un bouchon en caoutchouc siliconé sans latex et d'un sceau d'aluminium amovible, en deux formats :

- flacon uniservice de 5 mL contenant 120 mg de belimumab
- flacon uniservice de 20 mL contenant 400 mg de belimumab

Benlysta pour injection sous-cutanée est présenté comme suit :

- auto-injecteur unidose contenant 200 mg de belimumab dans 1 mL, avec aiguille de 12,7 mm de calibre 27, offert en emballage de 4.

Description

Benlysta (belimumab) est un anticorps monoclonal IgG1λ entièrement humain qui cible spécifiquement la protéine BLyS humaine soluble (*B Lymphocyte Stimulator* ou facteur stimulateur des lymphocytes B; cette protéine est aussi appelée BAFF et TNFSF13B). Le poids moléculaire du belimumab est d'environ 147 kDa. Le belimumab est produit par la technologie de l'ADN recombinant, à l'aide d'un vecteur d'expression dans des cellules de mammifères.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veuillez consulter l'ENCADRÉ SUR LES « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES » au début de la Partie I : Renseignements pour le professionnel de la santé.

Généralités

Le traitement par Benlysta doit être amorcé et supervisé par un médecin qualifié qui possède de l'expérience dans le diagnostic et le traitement du LED ou de la néphrite lupique.

Emploi concomitant avec d'autres traitements biologiques
Les données disponibles ne plaident pas en faveur de l'administration concomitante du rituximab et de Benlysta chez les patients atteints de LED (voir la section 8 EFFETS INDÉSIRABLES, Emploi concomitant avec d'autres traitements biologiques). L'innocuité et l'efficacité de Benlysta en association avec d'autres traitements biologiques, y compris ceux ciblant les lymphocytes B, n'ont pas été établies. Par conséquent, l'emploi de Benlysta en association avec d'autres traitements biologiques n'est pas recommandé.

Cancérogenèse et mutagenèse

Le mode d'action de Benlysta, comme celui des autres agents immunomodulateurs, pourrait accroître le risque de formation d'une tumeur maligne. L'effet du traitement par Benlysta sur la formation de tumeurs malignes est inconnu (voir la section 8 EFFETS INDÉSIRABLES, 8.2 Effets indésirables observés dans les études cliniques).

Conduite de véhicules et utilisation de machines
Aucune étude n'a été menée pour évaluer l'effet de Benlysta sur les facultés de conduite ou la capacité à utiliser des machines. On ne prévoit aucun effet délétère sur de telles activités, étant donné la pharmacologie du belimumab. Il faut faire preuve de prudence lors de la conduite d'un véhicule motorisé ou lors de l'opération d'une machine potentiellement dangereuse. Il faut garder à l'esprit l'état clinique du patient et le profil d'innocuité de Benlysta lorsqu'on considère la capacité du patient à effectuer des tâches qui requièrent du jugement ou des facultés cognitives ou motrices.

Immunitaire

Immunisation
On ne doit pas administrer de vaccins vivants 30 jours avant ou pendant le traitement par Benlysta étant donné que l'innocuité clinique n'a pas été établie. Il n'existe aucune donnée sur la transmission secondaire d'une infection par une personne ayant reçu un vaccin vivant à un patient traité par Benlysta.

En raison de son mode d'action, Benlysta peut modifier la réponse aux vaccins. Cela dit, dans le cadre d'une étude sur la réponse à un vaccin antipneumococcique 23-valent, les réponses immunitaires globales aux différents sérotypes chez les patients atteints de LED traités par Benlysta ont été à peu près les mêmes que chez les patients non traités au moment de la vaccination. Le peu de données dont on dispose donne à penser que Benlysta ne modifie pas de façon importante la capacité des vaccins administrés antérieurement à maintenir une réponse immunoprotectrice.

Infections
Le mode d'action du belimumab, comme celui des autres agents immunomodulateurs, peut accroître le risque d'infection. Dans les études cliniques contrôlées, les infections mortelles ont été peu fréquentes, mais sont survenues plus souvent chez les patients recevant le belimumab que chez les patients sous placebo. Dans l'ensemble, la fréquence d'infections graves a été similaire dans les groupes belimumab et placebo (voir la section 8 EFFETS INDÉSIRABLES). Il convient donc de surveiller de près l'état des patients qui manifestent une nouvelle infection pendant le traitement par le belimumab et d'envisager

l'abandon du traitement immunosuppresseur. Les médecins doivent faire preuve de prudence quand ils envisagent d'employer Benlysta chez des patients atteints d'infections sévères ou chroniques.

Leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP)

Des cas de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) ayant entraîné des troubles neurologiques, y compris des cas mortels, ont été signalés chez des patients atteints de LED ayant reçu des médicaments immunosuppresseurs, y compris le belimumab. Un diagnostic de LEMP doit être envisagé chez tout patient qui présente de nouveaux troubles ou une détérioration de la fonction cognitive, du langage ou de la vision, et/ou de la fonction motrice et de la démarche, et/ou des convulsions. Si l'on soupçonne la présence de LEMP, un neurologue ou autre spécialiste approprié devra effectuer de toute urgence les examens qui s'imposent, envisageant également un diagnostic différentiel de lupus touchant le système nerveux central.Si une LEMP est soupçonnée, on suspendra l'administration des traitements immunosuppresseurs y compris Benlysta jusqu'à ce que la LEMP soit écartée. Si une LEMP est confirmée, les traitements immunosuppresseurs, y compris Benlysta, doivent être interrompus.

Immunogénicité

Au cours des deux études cliniques contrôlées de phase III sur l'administration par voie intraveineuse pour le traitement du LED (études 2 et 3), on a détecté la présence d'anticorps anti-belimumab chez 4 des 563 (0,7 %) patients recevant Benlysta à 10 mg/kg et chez 27 des 559 (4,8 %) patients recevant Benlysta à 1 mg/kg. La fréquence signalée pour le groupe recevant la dose de 10 mg/kg peut sous-estimer la fréquence réelle en raison de la sensibilité plus faible du test de dosage en présence de concentrations élevées du médicament. Des anticorps neutralisants ont été détectés chez trois patients recevant Benlysta à 1 mg/kg. Trois patients porteurs d'anticorps anti-belimumab ont manifesté de légères réactions liées à la perfusion telles que nausées, éruptions érythémateuses, prurit, œdème de la paupière, céphalées et dyspnée; aucune de ces réactions n'a été grave. La pertinence clinique de la présence des anticorps anti-belimumab est inconnue.

Au cours de l'étude sur l'administration par voie sous-cutanée pour le traitement du LED (étude 4), il n'y a pas eu de formation d'anticorps anti-belimumab chez 553 patients qui ont reçu Benlysta à 200 mg par voie sous-cutanée, 1 fois par semaine, pendant la période contrôlée par placebo de 52 semaines.

Au cours de l'étude de phase III sur l'administration de Benlysta à 10 mg/kg par voie intraveineuse pour le traitement de la néphrite lupique (étude 5), des anticorps anti-belimumab ne sont apparus chez aucun des 224 patients adultes au cours de la période contrôlée par placebo de 104 semaines.

Les données recueillies reflètent le pourcentage de patients dont les résultats obtenus aux dosages spécifiques des anticorps anti-belimumab ont été positifs. La fréquence observée de résultats positifs quant à la présence d'anticorps est fortement dépendante de plusieurs facteurs, notamment la sensibilité et la spécificité du test, la méthodologie utilisée, la manipulation des échantillons, le moment du prélèvement des échantillons, les médicaments concomitants et la présence de maladies sous-jacentes. C'est pourquoi il est difficile de tirer des conclusions valides en comparant la fréquence des anticorps anti-belimumab à celle des anticorps dirigés contre d'autres produits.

Neurologique

L'innocuité et l'efficacité de Benlysta n'ont pas été évaluées chez des patients atteints d'un sévère lupus évolutif touchant le système nerveux central.

Psychiatrique

Au cours des études cliniques contrôlées portant sur l'administration par voies intraveineuse et sous-cutanée, des troubles psychiatriques (dépression, idées et comportements suicidaires et automutilation) ont été signalés plus fréquemment chez les patients recevant Benlysta, et comprenaient 1 suicide chez un patient du groupe recevant 10 mg/kg et 1 suicide chez un patient du groupe recevant 1 mg/kg (voir la section 8 EFFETS INDÉSIRABLES, Troubles psychiatriques).

Les médecins doivent évaluer soigneusement le risque de dépression, de suicide et d'automutilation en tenant compte des antécédents médicaux et de l'état psychiatrique actuel du patient avant d'instaurer un traitement par Benlysta, et doivent surveiller le patient pendant le traitement. Les patients (et les aidants, s'il y a lieu) doivent être avisés de communiquer avec leur professionnel de la santé sans tarder si des symptômes psychiatriques apparaissent ou s'aggravent. Les risques et bienfaits de la poursuite du traitement par Benlysta doivent être soupesés avec soin chez les patients qui présentent de tels symptômes.

Sensibilité

Réactions générales liées à la perfusion/l'injection et réactions d'hypersensibilité

L'administration de Benlysta peut entraîner des réactions générales liées à la perfusion ou à l'injection et des réactions d'hypersensibilité pouvant se révéler sévères, voire mortelles. En cas de réaction sévère, il faut interrompre l'administration de Benlysta et amorcer le traitement médical approprié. Le risque de telles réactions peut être plus élevé chez les patients qui ont des antécédents d'allergies à plusieurs médicaments ou d'hypersensibilité importante (voir la section 8 EFFETS INDÉSIRABLES).

Les réactions générales liées à la perfusion ou à l'injection et les réactions d'hypersensibilité sont survenues plus fréquemment lors des deux premières doses et ont eu tendance à diminuer lors des doses subséquentes (voir la section 8 EFFETS INDÉSIRABLES). Le déclenchement tardif des réactions d'hypersensibilité aiguës et la récurrence de réactions significatives sur le plan clinique après la résolution initiale des symptômes à la suite du traitement approprié ont été observés. Les patients traités par Benlysta doivent être informés des risques possibles, des signes et symptômes de ces réactions, de même que de l'importance d'obtenir immédiatement des soins médicaux lorsque surviennent de telles réactions. Les symptômes peuvent comprendre une réaction anaphylactique, la bradycardie, l'hypotension, l'œdème de Quincke et la dyspnée. Des réactions d'hypersensibilité tardive non aiguës peuvent également être observées et prendre notamment la forme d'éruptions cutanées, de nausées, de fatigue, de myalgie, de céphalée et d'œdème du visage.

Renseignements supplémentaires pour la perfusion intraveineuse

L'administration de Benlysta par voie intraveineuse, le cas échéant, doit se faire dans un cadre approprié par des professionnels de la santé qualifiés qui ont été formés pour administrer des traitements par perfusion et qui sont préparés à traiter des réactions d'hypersensibilité, y compris l'anaphylaxie. Au cours des essais cliniques, des réactions liées à la perfusion et des réactions d'hypersensibilité graves sont survenues chez moins de 1 % des patients. Une apparition tardive des réactions d'hypersensibilité a été observée. Par conséquent, les patients doivent être surveillés pendant la perfusion intraveineuse de Benlysta et pendant une période suffisante après celle-ci. Une prémédication par un antihistaminique oral, associé ou non à un antipyrétique, peut être administrée avant la perfusion de belimumab. On ne dispose pas de suffisamment de données probantes pour déterminer si la prémédication diminue la fréquence ou la gravité des réactions liées à la perfusion (voir la section 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.1 Considérations posologiques).

Le PROGRAMME MONARQUE DE BENLYSTA a été créé pour faciliter l'administration du médicament. Le personnel des cliniques du PROGRAMME MONARQUE DE BENLYSTA est composé de professionnels de la santé qualifiés qui ont suivi une formation sur l'administration de Benlysta. Ces cliniques sont offertes partout au Canada. Vous pouvez obtenir de l'information au sujet de ces cliniques et leur adresse en téléphonant à l'Information médicale de GSK, au 1-800-387-7374.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Il existe peu de données sur l'utilisation de Benlysta chez la femme enceinte. Après la mise en marché, un registre prospectif des grossesses a recueilli des renseignements sur la grossesse chez des femmes exposées à Benlysta. En raison de la petite taille de l'échantillon, ce registre ne permet pas de tirer des conclusions définitives concernant un potentiel risque de malformations congénitales après l'exposition à Benlysta.

Les anticorps de type immunoglobuline G (IgG), incluant le belimumab, peuvent traverser le placenta. Benlysta ne doit pas être employé durant la grossesse à moins que les bienfaits escomptés justifient les risques possibles pour le fœtus.

Si la prévention de la grossesse est justifiée, les femmes aptes à procréer doivent recourir à une méthode de contraception efficace pendant le traitement par Benlysta et pendant au moins 4 mois suivant la fin du traitement.

Les études effectuées sur des animaux n'ont pas révélé d'effets nocifs directs ou indirects au regard de la toxicité maternelle, de la gestation ou du développement embryofœtal, à l'exception de réductions du nombre de lymphocytes B et des taux d'IgM chez les bébés singes exposés *in utero* (voir la section 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE).

Surveiller les nourrissons de mères traitées pour une réduction du nombre des lymphocytes B et selon les résultats, envisagez de retarder la vaccination des nourrissons par des vaccins vivants. La réduction du nombre des lymphocytes B chez les nourrissons peut aussi modifier la réponse aux vaccins (voir la section 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Registre des grossesses : Un registre a été créé afin de surveiller les effets de Benlysta chez les femmes enceintes atteintes de lupus et les fœtus. On encourage les professionnels de la santé à orienter leurs patientes vers le registre et, également, à inviter les femmes enceintes à s'inscrire elles-mêmes en composant le 1-877-311-8972 ou en se rendant au https://mothertobaby.org/ongoing-study/benlysta-belimumab (en anglais seulement).

7.1.2 Femmes qui allaitent

L'innocuité de Benlysta pendant l'allaitement n'a pas été établie. Il n'existe aucune donnée concernant l'excrétion du belimumab dans le lait maternel humain ou l'absorption générale du belimumab après ingestion. Bien que le belimumab ait été excrété dans le lait des femelles de singes cynomolgus, les données publiées laissent croire en l'absence d'absorption substantielle des anticorps IgG maternels dans la circulation du nouveau-né et du bébé nourris au sein. Des réductions du nombre de lymphocytes B et des taux d'IgM liées au traitement ont été observées chez des bébés singes exposés *in utero*. Ces réductions ont persisté pendant trois à six mois après la mise bas (voir la section 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE).

On recommande qu'une décision soit prise à propos du traitement par Benlysta chez les mères qui allaitent en tenant compte de l'importance de l'allaitement pour le nourrisson, de l'importance du médicament pour la mère et de tout effet indésirable de Benlysta ou d'un trouble maternel sous-jacent pouvant survenir chez l'enfant nourri au sein.

7.1.3 Enfants

Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

7.1.4 Personnes âgées

Bien que les données soient limitées, il n'est pas recommandé d'ajuster la posologie de ce médicament chez les patients âgés de plus de 65 ans (voir la section 10.3 Pharmacocinétique).

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Des essais cliniques ont été menés chez des patients atteints de LED recevant Benlysta par voie intraveineuse ou sous-cutanée, en plus du traitement standard. Le profil d'innocuité global de Benlysta administré par voie intraveineuse et sous-cutanée a été similaire, sauf pour les réactions au point d'injection.

Dans les essais avant l'homologation du produit, les effets indésirables graves les plus fréquents étaient les infections graves (5,7 % et 5,2 % dans les groupes recevant Benlysta par voie intraveineuse et le placebo, respectivement; 4,1 % et 5,4 % dans les groupes recevant Benlysta par voie sous-cutanée et le placebo, respectivement). Des infections opportunistes graves ont été signalées chez moins de 1 % des patients recevant Benlysta par voie intraveineuse ou sous-cutanée, et chez aucun patient sous placebo. Certaines infections ont été sévères ou mortelles (voir les sections 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et 8.2 Effets indésirables observés dans les études cliniques).

L'innocuité de Benlysta administré par voie intraveineuse à raison de 10 mg/kg en plus du traitement standard (n = 224) comparativement au placebo en plus du traitement standard (n = 224) a également été évaluée chez des adultes atteints de néphrite lupique pendant une période allant jusqu'à 104 semaines (voir la section 14 ÉTUDES CLINIQUES). Les effets indésirables observés concordaient avec le profil d'innocuité que l'on connaît de Benlysta administré par voie intraveineuse ou sous-cutanée en association avec le traitement standard chez les patients atteints de LED.

Les données présentées dans la section 8.2 Effets indésirables observés dans les études cliniques rendent donc compte du profil d'innocuité connu tel qu'il est défini dans les études sur le LED, et les données issues d'études sur la néphrite lupique sont également présentées lorsqu'elles diffèrent.

8.2 Effets indésirables observés dans les études cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

Dans le cadre de trois études cliniques contrôlées par placebo sur l'administration par voie intraveineuse, menées avant l'homologation du produit, 674 patients ont reçu Benlysta (10 mg/kg, pendant une période d'une heure les jours 0, 14 et 28, puis tous les 28 jours, pendant au plus 52 semaines) en plus du traitement standard, et 675 patients ont reçu le placebo en plus du traitement standard. Chez les 674 patients ayant reçu Benlysta, 401 ont été traités pendant au plus 52 semaines et 273, pendant au plus 76 semaines.

Au cours des essais sur l'administration par voie intraveineuse pour le traitement du LED, la population ayant reçu Benlysta était âgée de 18 à 71 ans, 96 % étaient des femmes et la répartition selon la race (ou l'origine ethnique) était la suivante : 50 % de Blancs, 19 % d'Asiatiques, 19 % d'autochtones d'Alaska ou d'Amérindiens et 12 % de Noirs ou d'Afro-Américains; 32 % des sujets étaient d'origine hispanique/latine. La majorité des patients ont également reçu au moins un des traitements concomitants suivants contre le LED : corticostéroïdes (83 %), antipaludéens (66 %), immunosuppresseurs (49 %), anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS, 34 %) et antihypertenseurs ciblant la voie de l'angiotensine (24 %). Plus de la moitié des patients recevaient des corticostéroïdes par voie générale à des doses équivalant à plus de 7,5 mg/jour de prednisone (54 % des patients sous Benlysta à 10 mg/kg et 55 % des patients sous placebo). La proportion de patients qui ont abandonné le traitement en raison d'effets indésirables était de 6,7 % dans le groupe recevant Benlysta à 10 mg/kg et de 7,1 % dans le groupe placebo. Les événements indésirables les plus fréquents ayant entraîné l'abandon du traitement (plus de 2 sujets dans l'un et l'autre groupe de traitement) étaient la néphrite lupique (0,9 % dans le groupe sous Benlysta et 1,2 % dans le groupe sous placebo), les infections (0,6 % dans le groupe sous Benlysta et 1,0 % dans le groupe sous placebo) et les réactions liées à la perfusion (1 % dans le groupe sous Benlysta et 0,3 % dans le groupe sous placebo).

Au cours de l'essai contrôlé par placebo sur l'administration par voie sous-cutanée pour le traitement du LED, mené avant l'homologation du produit, 556 patients ont reçu Benlysta à 200 mg en plus du traitement standard une fois par semaine pendant au plus 52 semaines, et 280 patients ont reçu le placebo en plus du traitement standard (voir la section 14 ÉTUDES CLINIQUES). La population globale avait un âge moyen de 39 ans (extrêmes : 18 à 77) et était composée à 94 % de femmes et à 60 % de sujets de race blanche. La majorité des patients recevaient aussi en concomitance au moins l'un des traitements suivants contre le LED : corticostéroïdes (87 %), antipaludéens (70 %), immunosuppresseurs (46 %), acide acétylsalicylique (17 %) et AINS (23 %). La dose moyenne de prednisone a été supérieure à 7,5 mg/jour chez 60,2 % des sujets traités par des corticostéroïdes. Au cours de l'essai clinique contrôlé, la proportion de patients ayant abandonné le traitement en raison d'un effet indésirable a été de 7,2 % dans le groupe Benlysta et de 8,9 % dans le groupe placebo. Les effets indésirables ayant entraîné le plus d'abandons du traitement (> 2 sujets dans l'un ou l'autre des groupes) ont été la néphrite lupique (0,7 % dans les deux groupes) et la thrombocytopénie (0 % avec Benlysta et 1,1 % avec le placebo).

Le Tableau 3 et le Tableau 4 énumèrent les événements indésirables, sans égard à la causalité, qui sont survenus chez au moins 1 % des patients ayant reçu Benlysta, et à une fréquence d'au moins 1 % supérieure à celle observée avec le placebo dans le cadre des trois études cliniques sur l'administration par voie intraveineuse et d'une étude clinique contrôlée sur l'administration par voie sous-cutanée pour le traitement du LED, respectivement.

Tableau 3 – Fréquence des événements indésirables survenus chez au moins 1 % des patients traités par BENLYSTA par voie intraveineuse en plus du traitement standard, et à une fréquence d'au moins 1 % supérieure à celle observée chez les patients recevant le placebo et le traitement standard, au cours de trois études contrôlées portant sur l'administration par voie intraveineuse pour le LED*

	Perfusion intraveineuse	
Terme privilégié	**BENLYSTA IV à 10 mg/kg et traitement standard n = 674 (%)**	**Placebo IV et traitement standard n = 675 (%)**
Nausées	15	12
Diarrhée	12	9
Pyrexie	10	8
Rhinopharyngite	9	7
Bronchite	9	5
Insomnie	7	5
Douleur dans les membres	6	4
Dépression	5	4
Migraine	5	4
Pharyngite	5	3
Cystite	4	3
Leucopénie	4	2
Gastro-entérite	3	1
Hypokaliémie	3	2
Dysurie	3	1
Neutropénie	3	1
Odontalgie	3	1
Douleur	2	1
Réaction liée à la perfusion	2	1
Crise hypertensive	1	< 1
Dysphonie	1	0

* Durée maximale de 76 semaines

Dans les prolongations ouvertes de longue durée comportant un seul groupe de traitement des trois études énumérées ci-dessus portant sur l'administration par voie intraveineuse (voir aussi le Tableau 6), les fréquences des effets indésirables, des effets indésirables liés, des effets indésirables graves, des effets indésirables sévères, des effets indésirables d'intérêt particulier et des effets indésirables ayant mené à l'arrêt du médicament à l'étude ont, dans l'ensemble, diminué ou sont demeurées généralement stables de l'année 0-1 à l'année 10 et après.

Tableau 4 – Fréquence des événements indésirables survenus chez au moins 1 % des patients traités par BENLYSTA par voie sous-cutanée en plus du traitement standard, et à une fréquence d'au moins 1 % supérieure à celle observée chez les patients recevant le placebo et le traitement standard, au cours d'une étude contrôlée sur l'administration par voie sous-cutanée*

	Injection sous-cutanée	
Terme privilégié	**BENLYSTA s.-c. à 200 mg et traitement standard n = 556 (%)**	**Placebo s.-c. et traitement standard n = 280 (%)**
Céphalée	10	9
Infection (bactérienne) urinaire	8	6
Arthralgie	6	4
Mycose vulvovaginale	3	1
Leucopénie	2	0
Leucocyturie	1	0
Palpitations	1	0
Douleur abdominale	3	2
Douleur abdominale haute	3	2
Stéatose hépatique	1	0
Dyspepsie	2	1
Douleur au point d'injection	2	< 1
Érythème au point d'injection	2	0
Contusion	2	< 1
Gain pondéral	2	< 1
Sécheresse oculaire	2	1

* Durée maximale de 52 semaines

Infections

Au cours des études cliniques contrôlées, les infections mortelles se sont produites plus souvent chez les patients sous Benlysta que chez les patients sous placebo. Dans l'ensemble, la fréquence des infections graves était comparable dans les groupes Benlysta et placebo. Les médecins doivent user de prudence lorsqu'ils envisagent de prescrire Benlysta à des patients atteints d'une infection sévère ou chronique. On doit envisager d'interrompre le traitement par Benlysta chez les patients qui contractent une nouvelle infection pendant le traitement par cet agent et les surveiller étroitement.

Lors des trois essais cliniques contrôlés sur l'administration intraveineuse pour le traitement du LED menés avant l'homologation du produit, la fréquence globale d'infections a été de 70 % chez les patients sous Benlysta contre 67 % chez les patients sous placebo. Les infections les plus fréquentes (≥ 5 % des patients sous Benlysta) étaient l'infection des voies respiratoires supérieures, l'infection urinaire, la

rhinopharyngite, la sinusite, la bronchite et la grippe. Des infections graves se sont déclarées chez 6,0 % des patients sous Benlysta et 5,2 % des patients sous placebo. Les infections graves les plus fréquentes ont été, entre autres, la pneumonie, l'infection urinaire, la cellulite et la bronchite. Des infections menant à l'abandon du traitement sont survenues chez 0,7 % des patients sous Benlysta et 1,0 % des patients sous placebo. Des infections mortelles sont survenues chez 0,3 % (4/1458) des patients sous Benlysta et chez 0,1 % (1/675) des patients sous placebo.

Durant l'étude clinique contrôlée par placebo sur l'administration sous-cutanée (N = 836) pour le traitement du LED, le taux global d'infections s'est établi à 55 % dans le groupe Benlysta et à 57 % dans le groupe placebo. Seules des infections urinaires d'origine bactérienne se sont produites chez au moins 3 % des patients sous Benlysta et à une fréquence dépassant d'au moins 1 % le taux noté dans le groupe placebo. Des infections graves se sont déclarées chez 4,1 % des patients sous Benlysta et chez 5,4 % des patients sous placebo; les infections opportunistes graves représentaient 0,2 % et 0 % de ces infections, respectivement. Des infections mortelles sont survenues chez 0,5 % (3/556) des patients sous Benlysta et chez 0 % (0/280) des patients sous placebo.

Durant une étude d'innocuité (BEL115467) à répartition aléatoire, à double insu, contrôlée par placebo, d'une durée de 52 semaines et menée après la commercialisation du produit, qui visait à évaluer les effets de Benlysta à 10 mg/kg administrés par voie intraveineuse (N = 4 003) pour le traitement du LED, des infections graves se sont déclarées chez 3,7 % des patients recevant Benlysta et chez 4,1 % des patients du groupe placebo. Des infections graves menant à l'abandon du traitement sont survenues chez 1,0 % des patients sous Benlysta et chez 0,9 % des patients sous placebo. Des infections mortelles se sont produites chez 0,45 % (9/2002) des patients sous Benlysta et chez 0,15 % (3/2001) des patients sous placebo; par ailleurs, la fréquence de mortalité toutes causes confondues s'est établie à 0,50 % (10/2002) chez les patients sous Benlysta et à 0,40 % (8/2001) chez les patients sous placebo.

Dans l'étude à répartition aléatoire, à double insu, contrôlée par placebo, d'une durée de 104 semaines sur la néphrite lupique active, les patients adultes recevaient un traitement standard en plus de Benlysta administré par voie intraveineuse (N = 448) (voir la section 14 ÉTUDES CLINIQUES). La fréquence globale d'infections a été de 82,1 % (184/224) chez les patients du groupe Benlysta contre 76,3 % (171/224) chez les patients du groupe placebo. Des infections graves sont survenues chez 13,8 % (31/224) des patients recevant Benlysta et chez 17,0 % (38/224) des patients recevant le placebo. Des infections mortelles sont survenues chez 0,9 % (2/224) des patients recevant Benlysta et chez 0,9 % (2/224) des patients recevant le placebo.

Réactions générales liées à la perfusion/l'injection et réactions d'hypersensibilité

Durant les études cliniques, on a observé des réactions d'hypersensibilité et des réactions générales liées à la perfusion ou à l'injection. L'expression « réaction d'hypersensibilité » englobe plusieurs termes, dont l'anaphylaxie, et cette réaction peut se manifester par une variété de symptômes tels que l'hypotension, l'œdème de Quincke, l'urticaire ou autre éruption cutanée, le prurit et la dyspnée. L'expression « réaction générale liée à la perfusion ou à l'injection » englobe aussi plusieurs termes et cette réaction peut se manifester par divers symptômes, dont la bradycardie, la myalgie, les céphalées, l'éruption cutanée, l'urticaire, la pyrexie, l'hypotension, l'hypertension, les étourdissements et l'arthralgie. Étant donné que les signes et symptômes se recoupent, il n'est pas toujours possible de faire la distinction entre les réactions d'hypersensibilité et les réactions générales liées à la perfusion ou à l'injection.

Perfusion intraveineuse

Dans les trois essais sur le LED précédant l'homologation du produit administré par voie intraveineuse, la fréquence des réactions liées à la perfusion, incluant les réactions d'hypersensibilité, a été de 17 % et de 15 % dans les groupes recevant Benlysta à 10 mg/kg par voie intraveineuse et le placebo, respectivement. Les réactions liées à la perfusion les plus fréquentes (≥ 1 % des patients recevant Benlysta à 10 mg/kg par voie intraveineuse) étaient les céphalées, les nausées, une réaction liée à la perfusion (sans précision), l'arthralgie, l'hypotension, l'hypertension et la pyrexie. Des manifestations dermatologiques ont été signalées chez 1,8 % des patients recevant Benlysta par voie intraveineuse et 1,5 % de ceux sous placebo et comprenaient des réactions telles que l'urticaire, d'autres éruptions cutanées et le prurit. Des réactions liées à la perfusion ou des réactions d'hypersensibilité sévères et/ou graves ont été signalées chez 1,2 % et chez 0,6 % des sujets recevant Benlysta à 10 mg/kg par voie intraveineuse et le placebo, respectivement. De plus, des réactions ayant entraîné l'abandon du traitement sont survenues chez 1 % et 0,3 % des sujets recevant Benlysta à 10 mg/kg par voie intraveineuse et le placebo, respectivement. Les réactions liées à la perfusion ont généralement été observées le jour même de la perfusion et sont survenues plus fréquemment lors des deux premières perfusions et ont eu tendance à diminuer lors des perfusions subséquentes. Des réactions d'hypersensibilité tardive ne se manifestant pas rapidement ont également été observées et prenaient notamment la forme d'éruptions cutanées, de nausées, de fatigue, de myalgie, de céphalée et d'œdème du visage. Le risque de telles réactions peut être plus élevé chez les patients qui ont des antécédents d'allergies à plusieurs médicaments ou d'hypersensibilité importante. Les réactions d'hypersensibilité graves et/ou sévères comprenaient l'hypersensibilité médicamenteuse (sans autre précision), les réactions anaphylactiques et l'œdème de Quincke (voir la section 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). On ne dispose pas de suffisamment de données probantes pour déterminer si la prémédication diminue la fréquence ou la gravité des réactions liées à la perfusion. Plus de 15 000 perfusions de belimumab ont été administrées dans le cadre des études cliniques de phase III, dont environ 800 à des patients qui avaient reçu une prémédication par un antihistaminique et un antipyrétique selon le jugement du chercheur. Dans ces études, les sujets qui avaient des antécédents d'allergies étaient plus susceptibles de recevoir une prémédication (22 %) que ceux n'en ayant pas (9 %). La proportion des perfusions ayant entraîné des réactions liées à la perfusion était quantitativement supérieure chez les sujets ayant reçu une prémédication par rapport à ceux n'en ayant pas reçu (3 % vs 2 %, respectivement). Cependant, la fréquence des réactions graves et/ou sévères liées à la perfusion a été de 0,1 % chez les sujets n'ayant pas reçu de prémédication, alors qu'aucun cas n'a été signalé chez ceux ayant reçu la prémédication.

Injection sous-cutanée

Au cours de l'étude clinique sur l'administration par voie sous-cutanée pour le traitement du LED, la fréquence de réactions au point d'injection a été de 6,1 % (34/556) et de 2,5 % (7/280) chez les patients recevant Benlysta et le placebo, respectivement. Ces réactions au point d'injection (douleur, érythème, hématome, prurit et induration, entre autres) ont été d'intensité légère ou modérée. Dans la majorité des cas, l'abandon du médicament n'a pas été nécessaire. Des réactions d'hypersensibilité cliniquement importantes associées à Benlysta administré par voie sous-cutanée ont commandé un arrêt définitif du traitement chez 0,2 % (1/556) des patients.

Formation de tumeurs malignes

L'effet du traitement par Benlysta sur la formation de tumeurs malignes est inconnu. Dans les essais cliniques contrôlés (N = 2 969) sur Benlysta administré par voie intraveineuse (1 mg/kg, 4 mg/kg, 10 mg/kg) ou sous-cutanée (200 mg) pendant 52 semaines pour le traitement du LED, on a fait état de

tumeurs malignes (y compris des cancers de la peau sans présence de mélanome) chez 0,3 % (7/2014) des patients recevant Benlysta et chez 0,3 % (3/955) des patients recevant le placebo. Dans les essais cliniques contrôlés, des tumeurs malignes, à l'exception des cancers de la peau sans présence de mélanome, ont été signalées chez 0,2 % (4/2014) et 0,2 % (2/955) des patients assignés à Benlysta et au placebo, respectivement. Le mode d'action de Benlysta, comme celui des autres agents immunomodulateurs, pourrait accroître le risque de formation d'une tumeur maligne.

Troubles psychiatriques

Au cours des trois études cliniques sur l'administration par voie intraveineuse pour le traitement du LED, menées avant l'homologation du produit, des manifestations psychiatriques graves ont été signalées chez 1,2 % (8/674) des patients recevant le belimumab à 10 mg/kg et 0,4 % (3/675) des patients recevant le placebo. Une dépression grave est survenue chez 0,6 % (4/674) des patients recevant le belimumab à 10 mg/kg et 0,3 % (2/675) des patients recevant le placebo. Un suicide a été enregistré chez un patient recevant le belimumab à 10 mg/kg (et un autre chez un patient recevant le belimumab à 1 mg/kg); il n'y a eu aucun suicide chez les patients recevant le placebo.

Dans le cadre d'une vaste étude (BEL115467) menée après la commercialisation et portant sur le belimumab à 10 mg/kg administré par voie intraveineuse pour le traitement du LED, des manifestations psychiatriques graves ont été signalées chez 1,0 % (20/2002) des patients recevant le belimumab et 0,3 % (6/2001) des patients recevant le placebo. Une dépression grave est survenue chez 0,3 % (7/2002) des patients recevant le belimumab et moins de 0,1 % (1/2001) des patients recevant le placebo. La fréquence globale d'idées ou de comportements suicidaires graves ou d'automutilation sans intention de suicide a été de 0,7 % (15/2002) dans le groupe belimumab et de 0,2 % (5/2001) dans le groupe placebo. À l'échelle Columbia d'évaluation de la gravité du risque de suicide C-SSRS (*Columbia Suicide Severity Rating Scale*), 2,4 % (48/1974) des patients traités par le belimumab ont dit avoir eu des idées ou des comportements suicidaires comparativement à 2,0 % (39/1988) des patients recevant le placebo. Il n'y a eu aucun suicide dans l'un ou l'autre des groupes.

Les patients ayant des antécédents de troubles psychiatriques n'étaient pas exclus des études mentionnées ci-dessus portant sur l'administration par voie intraveineuse pour le traitement du LED.

Au cours de l'étude clinique sur l'administration par voie sous-cutanée pour le traitement du LED, menée avant l'homologation du produit et dans laquelle les antécédents de troubles psychiatriques étaient un critère d'exclusion, 0,2 % (1/556) des patients recevant le belimumab ont présenté des manifestations psychiatriques graves contre aucun patient du groupe placebo. Aucun cas de manifestations graves liées à la dépression ou de suicide n'a été signalé dans l'un ou l'autre des groupes. À l'échelle C-SSRS, 1,3 % (7/554) des patients traités par le belimumab ont dit avoir eu des idées ou des comportements suicidaires comparativement à 0,7 % (2/277) des patients recevant le placebo.

Emploi concomitant avec d'autres traitements biologiques

Emploi concomitant du rituximab chez les adultes : L'administration de Benlysta par voie sous-cutanée en association avec un seul cycle de rituximab a été évaluée dans le cadre d'une étude de phase III avec répartition aléatoire, à double insu et contrôlée par placebo d'une durée de 104 semaines menée chez des patients adultes (n = 292) atteints de LED (étude 205646). La fréquence des effets indésirables (91,7 % vs 87,5 %), des effets indésirables graves (22,2 % vs 13,9 %), des infections graves (9,0 % vs 2,8 %) et des réactions générales après l'injection (13,2 % vs 9,7 %) qui sont survenus chez les patients traités par Benlysta en association avec le rituximab s'est avérée supérieure à celle observée chez les patients traités par Benlysta en association avec un placebo.

8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques

Les effets indésirables peu courants sont les réactions liées à la perfusion, y compris les réactions anaphylactiques, l'œdème de Quincke, les éruptions cutanées et l'urticaire.

Voir la section 8 EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables observés dans les études cliniques, Réactions générales liées à la perfusion/l'injection et réactions d'hypersensibilité.

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

Les effets indésirables suivants ont été signalés après l'homologation de Benlysta. Comme ces effets sont signalés volontairement à partir d'une population de taille inconnue, il n'est pas toujours possible d'estimer avec exactitude leur fréquence ou d'établir un lien de causalité avec l'exposition au médicament.

Anaphylaxie mortelle (voir la section 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Réactions générales liées à la perfusion/l'injection et réactions d'hypersensibilité).

Leucoencéphalopathie multifocale progressive mortelle (voir la section 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Immunitaire).

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Aucune étude en bonne et due forme n'a été menée sur les interactions que pourraient avoir certains médicaments avec Benlysta. Lorsque des corticostéroïdes et des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) ont été utilisés en concomitance, la clairance moyenne de Benlysta a augmenté, mais cette hausse s'inscrivait dans la plage des valeurs normales de variabilité de la clairance.

Dans les essais cliniques, l'utilisation concomitante de mycophénolate, de cyclophosphamide, d'azathioprine, de méthotrexate, d'antipaludéens, d'AINS, d'aspirine et d'inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase n'a pas influé de manière importante sur les paramètres pharmacocinétiques de Benlysta.

L'effet d'autres traitements biologiques, y compris ceux ciblant les lymphocytes B, sur les paramètres pharmacocinétiques de Benlysta n'a pas été établi.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

Le belimumab est un inhibiteur spécifique du facteur stimulateur des lymphocytes B (BLyS) qui bloque la liaison de la protéine soluble BLyS, un facteur de survie des lymphocytes B, à ses récepteurs à la surface des lymphocytes B. Le belimumab ne se lie pas directement aux lymphocytes B, mais en se liant à BLyS, il inhibe la survie des lymphocytes B, incluant les lymphocytes B autoréactifs, et réduit la différenciation des lymphocytes B en plasmocytes producteurs d'immunoglobulines.

10.2 Pharmacodynamie

Au cours des études cliniques contrôlées sur le LED, le traitement par BENLYSTA, qu'il ait été administré par voie intraveineuse ou par voie sous-cutanée, a entraîné des résultats similaires, notamment une réduction du nombre de CD19+, de CD20+, de lymphocytes B naïfs, transitionnels et activés, de

plasmocytes, de cellules plasmocytoïdes et le sous-ensemble de lymphocytes B liés au LED en circulation, à la 52e semaine. On a observé des réductions du nombre de cellules naïves, de plasmocytes et de plasmocytes à courte durée de vie ainsi que du sous-ensemble des lymphocytes B liés au LED dès la 8e semaine, lesquelles se sont maintenues jusqu'à la 52e semaine. Le nombre des cellules mémoires a initialement augmenté puis a diminué lentement jusqu'au nombre initial à la 52e semaine. La pertinence clinique de ces effets n'a pas été établie.

Le traitement du LED par Benlysta a également entraîné des réductions des concentrations d'IgG et de la quantité d'anticorps anti-ADN double brin d'une part, et des augmentations des taux du complément (C3 et C4) d'autre part. Ces changements ont été observés dès la 8e semaine et se sont maintenus jusqu'à la 52e semaine. La pertinence clinique de ces effets n'a pas été établie.

Dans le cadre d'un essai de prolongation à long terme non contrôlé sur le LED, les lymphocytes B (dont les naïfs, activés, plasmocytes et le sous-ensemble de lymphocytes B liés au LED) ainsi que les concentrations d'IgG ont été surveillés durant plus de 7 ans. On a observé une diminution importante et soutenue des divers sous-ensembles de lymphocytes B. On a aussi observé une réduction des concentrations d'IgG. Au cours de l'essai, la fréquence d'effets indésirables signalés est restée stable ou a diminué, en général.

Chez les patients atteints de néphrite lupique, une augmentation des concentrations sériques d'IgG a été observée à la suite de l'administration de Benlysta ou du placebo. Cet effet a été associé à une diminution de la protéinurie. Comparativement au groupe placebo, les augmentations des concentrations sériques d'IgG observées dans le groupe Benlysta étaient plus faibles, comme on pouvait s'y attendre étant donné le mode d'action connu du belimumab. À la 104e semaine, l'augmentation médiane, en pourcentage, des concentrations d'IgG depuis le début de l'essai était de 17 % avec le belimumab et de 37 % avec le placebo. Les réductions de l'expression d'autoanticorps, les augmentations des taux du complément et les réductions des concentrations des lymphocytes B circulants (totaux et sous-ensembles) observées concordaient avec les études sur le LED.

10.3 Pharmacocinétique

LED

Les paramètres pharmacocinétiques présentés au Tableau 5 sont basés sur des paramètres de population estimés à partir des données de 1 122 patients atteints de LED ayant reçu le belimumab sous forme de perfusion intraveineuse à raison de 1 mg/kg (n = 559) ou de 10 mg/kg (n = 563) et de 661 sujets (554 patients atteints de LED et 107 sujets en santé) ayant reçu le belimumab par injection sous-cutanée (voir la section 14 ÉTUDES CLINIQUES).

Tableau 5 – Paramètres de pharmacocinétique de population après une perfusion intraveineuse de BENLYSTA à 1 mg/kg ou à 10 mg/kg, ou l'administration par voie sous-cutanée de BENLYSTA à 200 mg par semaine

Paramètre pharmacocinétique	**Perfusion intraveineuse[a,b] de BENLYSTA à 1 mg/kg[c] (n = 559)**	**Perfusion intraveineuse[a,b] de BENLYSTA à 10 mg/kg (n = 563)**	**Injection sous-cutanée[a] de BENLYSTA à 200 mg par semaine** (n = 661)
Concentration maximale (C_{max}, µg/mL)	30,1	313	108
Aire sous la courbe ($ASC_{0-\infty}$, µg●jour/mL)	308	3083	726
Demi-vie de distribution ($t_{½}$, jours)	1,14	1,75	1,1
Demi-vie terminale ($t_{½}$, jours)	12,5	19,4	18,3
Clairance générale (Cl, mL/jour)	215	215	204
Volume de distribution à l'état d'équilibre ($V_{éq}$, L)	3,70	5,29	4,95

[a] Population traitée par perfusion intraveineuse : patients atteints de LED. Population traitée par injection sous-cutanée : 554 patients atteints de LED, 107 sujets en santé.

[b] Les perfusions intraveineuses ont été administrées à intervalles de deux semaines pour les trois premières doses et à intervalles de quatre semaines par la suite.

[c] La dose de 1 mg/kg n'est pas recommandée.

Néphrite lupique

Une analyse pharmacocinétique de population a été menée chez 224 patients adultes atteints de néphrite lupique ayant reçu le belimumab par voie intraveineuse à raison de 10 mg/kg (jours 0, 14 et 28, puis tous les 28 jours, pendant au plus 104 semaines), en plus du traitement standard (voir la section 14 ÉTUDES CLINIQUES). Chez les patients atteints de néphrite lupique, en raison de l'activité de la maladie rénale, la clairance du belimumab était initialement plus élevée que celle observée dans les études sur le LED. Après 24 semaines de traitement et jusqu'à la fin de l'essai, la clairance du belimumab et l'exposition à ce médicament étaient semblables à celles qui étaient observées chez les patients atteints de LED qui avaient reçu le belimumab par voie intraveineuse à 10 mg/kg.

À partir de modélisations et de simulations de la pharmacocinétique de population, on prévoyait que la concentration moyenne de belimumab durant les 12 premières semaines serait de 78 µg/mL après l'administration par voie sous-cutanée de doses d'attaque de 400 mg par semaine pour les 4 premières doses et de doses de 200 mg par semaine par la suite, ce qui est semblable à la concentration estimative de 89 µg/mL après l'administration par voie intraveineuse. De plus, les concentrations moyennes à l'état d'équilibre après l'administration de belimumab par voie sous-cutanée à raison de 200 mg une fois par semaine chez les adultes atteints de néphrite lupique devraient être semblables à celles observées chez les adultes atteints de la même maladie qui le reçoivent par voie intraveineuse à raison de 10 mg/kg toutes les 4 semaines.

Absorption

Après la perfusion intraveineuse de belimumab sur une période d'une heure, les concentrations sériques maximales (C_{max}) ont été atteintes peu de temps après la fin de la perfusion. La C_{max} était de 30,1 µg/mL et de 313 µg/mL pour les doses de 1 mg/kg et de 10 mg/kg, respectivement. L'$ASC_{0-\infty}$ (aire sous la courbe de la concentration sérique du médicament en fonction du temps, de l'administration [temps 0] à l'infini) était de 308 µg•jour/mL et de 3083 µg•jour/mL pour les doses de 1 mg/kg et de 10 mg/kg, respectivement.

Après l'administration par voie sous-cutanée de belimumab toutes les semaines, le temps nécessaire (T_{max}) pour atteindre les concentrations sériques maximales (C_{max}) à l'état d'équilibre a été de 2,6 jours après l'administration. On a observé de légères fluctuations de la concentration moyenne (C_{moy} de 104 µg/mL), la C_{max} se chiffrant à 108 µg/mL et C_{min} à 97 µg/mL à l'état d'équilibre. La biodisponibilité du belimumab a été d'environ 74 %.

Distribution

En qualité de macromolécule, le belimumab est censé se répartir dans le plasma et les compartiments intracellulaires, et se diffuser dans les tissus de façon limitée. À l'instar des paramètres pharmacocinétiques des autres anticorps monoclonaux, le volume de distribution du belimumab à l'état d'équilibre est de 56 à 80 mL/kg d'après le poids corporel médian de la population (66,3 kg).

Métabolisme

Le belimumab est une protéine pour laquelle la voie métabolique prévue est la dégradation en petits peptides et en acides aminés individuels produite par des enzymes protéolytiques largement distribuées. On n'a pas mené d'études de biotransformation classiques.

Élimination

On a observé que les concentrations sériques du belimumab diminuaient d'une manière bi-exponentielle. De façon générale, l'élimination des anticorps monoclonaux par les reins est relativement négligeable, puisque la taille importante de ces anticorps les empêche d'être filtrés efficacement par les glomérules sains. Par conséquent, aucune étude sur l'élimination rénale du belimumab n'a été effectuée. Bien que les hausses de la clairance de la créatinine et de la protéinurie (> 2 g/jour) aient augmenté l'élimination du belimumab, ces effets se situaient dans l'intervalle prévu de variabilité. L'effet de la néphropathie sur l'élimination du belimumab est par ailleurs inconnu.

Passage de la voie intraveineuse à la voie sous-cutanée

LED

Les patients atteints de LED qui sont passés, pendant un intervalle de 1 à 4 semaines, d'une dose de 10 mg/kg administrée par voie intraveineuse toutes les 4 semaines à une dose de 200 mg administrée par voie sous-cutanée 1 fois par semaine présentaient en moyenne, avant leur première injection sous-cutanée, des concentrations sériques de belimumab qui se rapprochaient étroitement de la concentration minimale obtenue 7 semaines après l'administration de la première dose par voie sous-cutanée.

Néphrite lupique

À partir de modélisations et de simulations de la pharmacocinétique de population, on prévoit que de 1 à 2 semaines après avoir reçu les 2 premières doses par voie intraveineuse, les patients atteints de

néphrite lupique passant d'une dose de 10 mg/kg administrée par voie intraveineuse à une dose de 200 mg administrée par voie sous cutanée 1 fois par semaine auront des concentrations sériques moyennes de belimumab comparables à celles de patients recevant une dose de 10 mg/kg par voie intraveineuse toutes les 4 semaines (voir la section 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Populations et états pathologiques particuliers

Les renseignements suivants sont fondés sur les analyses de pharmacocinétique de population pour l'administration de Benlysta par voies intraveineuse et sous-cutanée.

- **Enfants :** Il n'y a aucune donnée pharmacocinétique disponible chez les enfants.
- **Personnes âgées :** L'âge n'a pas eu d'incidence sur l'exposition au belimumab chez l'ensemble des patients atteints de LED ayant été étudiés. Étant donné que la majorité des sujets étaient âgés de 18 à 45 ans (70 % ayant reçu le médicament par voie intraveineuse et 74 % par voie sous-cutanée), on dispose de données pharmacocinétiques limitées sur les personnes âgées. Dans les analyses pharmacocinétiques, moins de 2 % des sujets étaient âgés de 65 ans ou plus.
- **Sexe :** Le sexe du sujet n'a pas eu d'influence significative sur la pharmacocinétique du belimumab dans la population majoritairement composée de femmes ayant participé aux études (94 % dans le groupe ayant reçu le médicament par voie intraveineuse et 85 % dans le groupe ayant reçu le médicament par voie sous-cutanée).
- **Origine ethnique :** La race n'a pas eu d'influence significative sur la pharmacocinétique du belimumab. La distribution selon la race (ou l'origine ethnique) chez les patients qui avaient reçu le médicament par voie intraveineuse était la suivante : 53 % de Blancs, 16 % d'Asiatiques, 16 % d'autochtones d'Alaska ou d'Amérindiens et 14 % de Noirs ou d'Afro-Américains. Chez les patients qui avaient reçu le médicament par voie sous-cutanée, la distribution selon la race était la suivante : 61 % de Blancs, 20 % d'Asiatiques, 11 % de Noirs ou d'Afro-Américains et 6 % d'autochtones d'Alaska ou d'Amérindiens.
- **Insuffisance hépatique :** Aucune étude en bonne et due forme n'a été effectuée pour examiner les effets d'une atteinte hépatique sur la pharmacocinétique du belimumab. On n'a pas étudié le belimumab chez des patients accusant une insuffisance hépatique sévère. Les taux initiaux d'ALT et d'AST n'ont pas eu d'influence significative sur la pharmacocinétique du belimumab.
- **Insuffisance rénale :** Aucune étude en bonne et due forme n'a été réalisée pour examiner les effets d'une atteinte rénale sur la pharmacocinétique du belimumab. Au cours de sa mise au point clinique, on a étudié le belimumab administré par voie intraveineuse ou sous-cutanée chez un nombre restreint de patients atteints de LED et accusant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine ≥ 60 et < 90 mL/min), modérée (clairance de la créatinine ≥ 30 et < 60 mL/min) ou sévère (clairance de la créatinine ≥ 15 et < 30 mL/min) : 770, 261 et 14 patients, respectivement, ont reçu le belimumab par voie intraveineuse, tandis que 121 patients présentant une insuffisance rénale légère et 30 patients présentant une insuffisance rénale modérée ont reçu le belimumab par voie sous-cutanée.
- **Obésité :** Après l'administration du belimumab par voie sous-cutanée à une dose fixe de 200 mg, 1 fois par semaine, les sujets dont le poids était plus élevé présentaient une exposition générale au belimumab plus faible. Cependant, on n'a observé aucun effet cliniquement pertinent du poids corporel ou de l'indice de masse corporelle sur la pharmacocinétique du belimumab. Par conséquent, aucun ajustement posologique n'est recommandé en fonction du

poids ou de l'indice de masse corporelle pour l'administration du médicament par voie sous-cutanée.

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Poudre lyophilisée pour perfusion intraveineuse

Conserver les flacons de Benlysta au réfrigérateur, à une température de 2 à 8 °C. Les flacons doivent être gardés à l'abri des rayons directs du soleil dans leur boîte d'origine jusqu'à leur utilisation. Ne pas congeler le produit. Éviter toute exposition à la chaleur. Ne pas utiliser au-delà de la date de péremption.

Solution reconstituée
Après reconstitution avec de l'eau stérile pour injection, la solution reconstituée, si elle n'est pas utilisée immédiatement, doit être gardée à l'abri de la lumière directe du soleil et réfrigérée à une température de 2 à 8 °C.

Solution reconstituée et diluée pour perfusion
Les solutions de Benlysta diluées dans de la solution physiologique salée peuvent être conservées à une température de 2 à 8 °C ou à la température ambiante.

Le temps total écoulé à partir de la reconstitution de Benlysta jusqu'à la fin de la perfusion ne doit pas dépasser 8 heures.

Solution pour injection sous-cutanée en auto-injecteur

Conserver à une température de 2 à 8 °C.

Ne pas congeler.

Protéger de la lumière. Garder dans la boîte d'origine jusqu'au moment d'utiliser. Garder hors de la vue et de la portée des enfants.

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Il n'y a aucune instruction particulière de manipulation.

PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES

13 INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

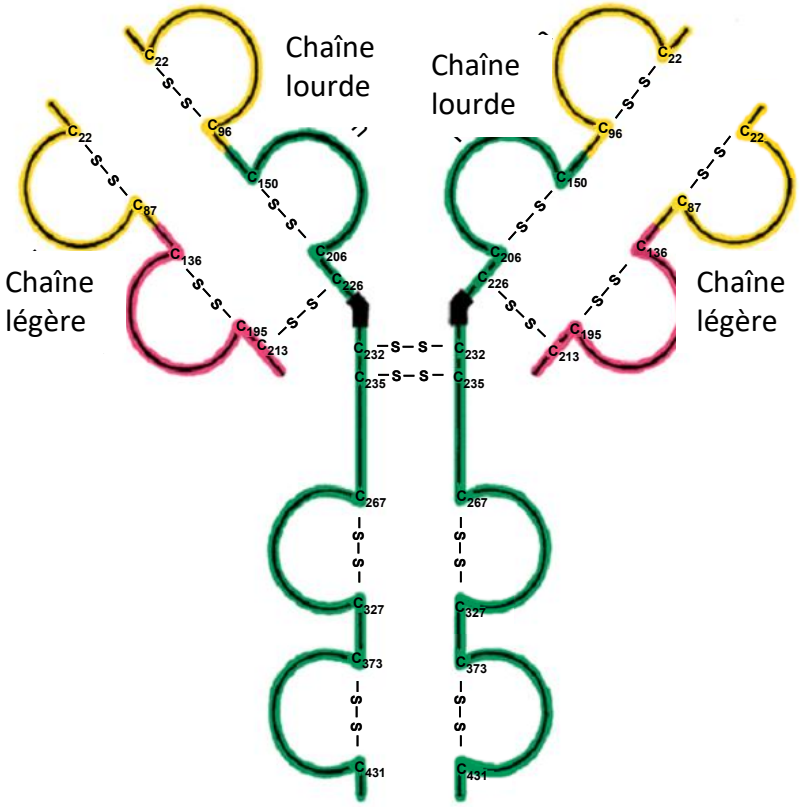
Substance pharmaceutique

Nom propre : belimumab

Nom chimique : immunoglobuline G1, anti-(cytokine BAFF humaine); dimère du disulfure entre la chaîne lourde et la chaîne légère de l'anticorps monoclonal humain LymphoStat-B

Formule moléculaire et masse moléculaire : La formule moléculaire du belimumab est $C_{6358}H_{9904}N_{1728}O_{2010}S_{44}$ avant les modifications post-translationnelles et la formation d'un lien disulfure. La molécule comprend 1 332 résidus d'acides aminés et a un poids moléculaire approximatif de 147 kilodaltons.

Formule de structure : Le belimumab est une immunoglobuline $IgG_1\lambda$ entièrement humaine constituée de deux chaînes lourdes de 452 acides aminés et de deux chaînes légères de 214 acides aminés.



Propriétés physicochimiques : La substance médicamenteuse en vrac de belimumab est une solution claire ou opalescente, incolore ou jaune pâle, ayant une concentration d'environ 105 mg/mL (perfusion intraveineuse) / 225 mg/mL (injection sous-cutanée) et une osmolalité d'environ 333 mOsm/kg (perfusion intraveineuse) / 307 mOsm/kg (injection sous-cutanée) dans une solution tampon de pH 6,5 (perfusion intraveineuse) / pH 6 (injection sous-cutanée).

Caractéristiques du produit

Le belimumab est produit par les cellules de mammifères (myélome de souris NS0) dans un milieu de production de culture cellulaire sans sérum. Le belimumab est sécrété dans un milieu de culture cellulaire au cours de la production cellulaire; il est ensuite prélevé du milieu et purifié par une série d'étapes de chromatographie et de filtration.

Benlysta pour perfusion intraveineuse consiste en une préparation lyophilisée stérile, présentée dans des flacons uniservices pour reconstitution avec de l'eau stérile pour injection (non fournie) et destinée à l'administration par perfusion intraveineuse. Après la reconstitution du médicament avec de l'eau stérile pour injection, la concentration du belimumab de chaque flacon est de 80 mg/mL dans une solution tampon (acide citrique, citrate de sodium, saccharose, polysorbate 80), soit 120 mg dans le flacon uniservice de 5 mL et 400 mg dans le flacon uniservice de 20 mL.

Benlysta pour injection sous-cutanée consiste en une solution claire ou opalescente, incolore ou jaune pâle, présentée dans un auto-injecteur uniservice avec aiguille en acier inoxydable de 12,7 mm de calibre 27. Chaque auto-injecteur fournit 200 mg de belimumab (avec du chlorhydrate de L-arginine, de la L-histidine, du monochlorhydrate de L-histidine, du polysorbate 80, du chlorure de sodium et de l'eau pour injection) dans 1 mL (200 mg/mL).

14 ÉTUDES CLINIQUES

14.1 Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude

Lupus érythémateux disséminé (LED) (perfusion intraveineuse)

L'innocuité et l'efficacité de Benlysta administré par voie intraveineuse ont été évaluées dans le cadre de trois études à double insu, avec répartition aléatoire et contrôle par placebo, auxquelles ont participé 2 133 patients atteints de LED selon les critères de l'*American College of Rheumatology* (études 1, 2 et 3; voir le Tableau 6); les patients atteints d'une sévère néphrite lupique active ou d'un sévère lupus évolutif touchant le système nerveux central ont été exclus. Les sujets suivaient un traitement standard stable contre le du LED composé de l'un ou l'autre des médicaments suivants (en monothérapie ou en association) : corticostéroïdes, antipaludéens, AINS et immunosuppresseurs. L'administration d'autres agents biologiques ou de cyclophosphamide par voie intraveineuse n'était pas autorisée).

Tableau 6 – Résumé des caractéristiques démographiques des patients atteints de LED dans les essais cliniques sur l'administration par voie intraveineuse

N° d'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen ± É.-T. (Tranche)	Sexe
Étude 1 (LBSL02)	Étude multicentrique, à double insu et à répartition aléatoire, contrôlée par placebo, avec groupes parallèles, visant à déterminer la dose	*Période de traitement* (52 semaines) : Belimumab 1 mg/kg 4 mg/kg 10 mg/kg ou placebo *Phase de prolongation* (24 semaines) : Du placebo à 10 mg/kg De 1 à 1 mg/kg De 1 à 10 mg/kg De 4 à 4 mg/kg De 4 à 10 mg/kg De 10 à 10 mg/kg (tous les 28 jours)	*Période de traitement* n = 114 n = 111 n = 111 n = 113 *Phase de prolongation* n = 88 n = 19 n = 65 n = 24 n = 64 n = 85	42,2 ± 11,2 (20-75)	Femmes : 419 (93,3 %)
Étude de prolon-gation 1 (BEL112626 /LBSL99)	Essai de prolongation multicentrique mené en mode ouvert	Belimumab à 10 mg/kg (tous les 28 jours); jusqu'à 3970 jours (durée médiane de 3303 jours)	n = 298 10 mg/kg	43 ± 11,6 (20-75)	Femmes : 276 (93,2 %)
Étude 2 BLISS-76 (HGS1006-C1056)	Étude multicentrique, à double insu et à répartition aléatoire, contrôlée par placebo	Belimumab à raison de 1 mg/kg ou de 10 mg/kg ou placebo (les jours 0, 14 et 28, puis tous les 28 jours); le principal paramètre d'évaluation a été mesuré à la 52e semaine. L'essai s'est poursuivi jusqu'à 76 semaines	1 mg/kg : n = 271 10 mg/kg : n = 273 Placebo : n = 275	40,2 ± 11,5 (18-73)	Femmes : 764 (93,3 %)

Nº d'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen ± É.-T. (Tranche)	Sexe
Étude de prolon-gation 2 (BEL112233 / HGS1006-C1066)	Essai de prolongation multicentrique mené en mode ouvert	Belimumab à raison de 1 mg/kg et/ou de 10 mg/kg (tous les 28 jours); jusqu'à 2908 jours (durée médiane de 2167 jours)	n = 268 1 mg/kg ou 10 mg/kg	43 ± 11,33 (21-72)	Femmes : 250 (93 %)
Étude 3 BLISS-52 (HGS1006-C1057)	Étude multicentrique, à double insu et à répartition aléatoire, contrôlée par placebo	Belimumab à raison de 1 mg/kg et/ou de 10 mg/kg (les jours 0, 14 et 28, puis tous les 28 jours) pendant au plus 52 semaines	1 mg/kg : n = 288 10 mg/kg : n = 290 Placebo : n = 287	35,5 ± 11,1 (18-71)	Femmes : 821 (94,9 %)
Étude de prolon-gation 3 (BEL112234 /HGS1006-C1074)	Essai de prolongation multicentrique mené en mode ouvert	Belimumab à 1 mg/kg et/ou 10 mg/kg (tous les 28 jours); jusqu'à 2674 jours (durée médiane de 1740 jours)	n = 504, 1 mg/kg et/ou 10 mg/kg	37,2 ± 11,2 (18-75)	Femmes : 695 (94,6 %)

Étude 1 : LED – Benlysta à 1 mg/kg, à 4 mg/kg et à 10 mg/kg
L'étude 1, menée pendant 52 semaines auprès de 499 patients atteints de LED, a comparé les doses de 1, 4 et 10 mg/kg de Benlysta associées au traitement standard d'une part et un placebo également associé au traitement standard d'autre part. Les sujets devaient avoir obtenu un indice SELENA-SLEDAI (*Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus National Assessment-Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index*) > 4 au début de l'étude et compter parmi leurs antécédents l'expression d'autoanticorps (anticorps antinucléaires [AAN] et/ou anticorps anti-ADN double brin), bien que dans une proportion de 28 % la population n'avait pas d'autoanticorps au début de l'étude. Les co-paramètres d'évaluation principaux étaient le pourcentage de variation de l'indice SELENA-SLEDAI à la 24e semaine et le délai avant la première poussée évolutive sur une période de 52 semaines. Aucune différence significative n'a été observée entre les divers groupes traités par Benlysta et le groupe placebo. Une analyse exploratoire de cette étude a permis de repérer un groupe de patients (72 %) ayant un titre positif au dosage des autoanticorps et chez qui Benlysta a semblé être bénéfique. Les résultats de cette étude ont permis de guider la méthodologie des études 2 et 3, de choisir une population cible et de limiter le traitement aux patients atteints de LED ayant un titre positif d'autoanticorps.

Études 2 et 3 : LED – Benlysta à 1 mg/kg et à 10 mg/kg
Les patients admissibles souffraient d'un LED évolutif, défini par un indice SELENA-SLEDAI ≥ 6 et un titre positif au dosage des anticorps antinucléaires (AAN ou anti-ADN double brin) (titre AAN ≥ 1:80 et/ou résultat positif pour les anti-ADN double brin [≥ 30 unités/mL]) au moment de la sélection. Les patients recevaient un traitement standard stable contre le LED comprenant l'un ou l'autre des médicaments

suivants (administré seul ou en association) : corticostéroïdes, antipaludéens, AINS et/ou immunosuppresseurs. Au cours des études, les patients n'avaient pas besoin d'être traités par chacun de ces médicaments; le choix de l'agent ou des agents était fondé sur le jugement clinique du médecin. Les patients étaient exclus de l'étude s'ils avaient déjà reçu un traitement par des agents ciblant les lymphocytes B, s'ils avaient reçu un autre agent biologique expérimental au cours de la dernière année ou s'ils avaient obtenu un résultat positif au dosage des anticorps anti-VIH, de l'antigène de surface de l'hépatite B ou des anticorps dirigés contre l'hépatite C. Les deux études étaient similaires sur le plan de la méthodologie, sauf que l'étude 2 a duré 76 semaines et l'étude 3, 52 semaines, mais, dans les deux études, le principal paramètre d'évaluation de l'efficacité a été déterminé à la 52e semaine. Une proportion de 268 sujets de l'étude 2 ont participé à une étude de prolongation menée en mode ouvert durant une période médiane de 2 167 jours, recevant en moyenne 67 (± 26,4) perfusions de Benlysta.

L'étude 2 (HGS1006-C1056) a été menée principalement en Amérique du Nord et en Europe occidentale. La répartition des participants selon la race (ou l'origine ethnique) était la suivante : 70 % de Blancs, 14 % de Noirs ou d'Afro-Américains, 13 % d'autochtones d'Alaska ou d'Amérindiens et 3 % d'Asiatiques; 21 % des sujets étaient d'origine hispanique/latine.

L'étude 3 (HGS1006-C1057) a été menée en Amérique du Sud, en Europe orientale, en Asie et en Australie. La répartition des participants selon la race (ou l'origine ethnique) était la suivante : 38 % d'Asiatiques, 26 % de Blancs, 32 % d'autochtones d'Alaska ou d'Amérindiens et 4 % de Noirs ou d'Afro-Américains; 49 % des sujets étaient d'origine hispanique/latine.

L'administration concomitante des autres médicaments autorisés contre le LED était régie par une disposition qui permettait de procéder à des ajustements au début de l'étude; le protocole comportait des restrictions ou des interdictions après certaines visites précises de l'étude pour chacune des classes de médicaments. Cette disposition donnait la possibilité aux sujets de maîtriser l'activité de leur maladie grâce à un ajustement optimal de leur schéma thérapeutique, tout en réduisant au minimum les demandes évitables d'abandon de l'étude en raison d'un manque d'efficacité ou de poussées évolutives légères de la maladie.

L'âge moyen des patients inscrits aux deux études était de 38 ans (min.-max. : 18-73 ans) et la majorité (94 %) était des femmes. Les médicaments pris concurremment au début de l'étude comprenaient des corticostéroïdes (étude 2 : 76 %; étude 3 : 96 %), des immunosuppresseurs (étude 2 : 56 %; étude 3 : 42 %; y compris l'azathioprine, le méthotrexate et le mycophénolate) et des antipaludéens (étude 2 : 63 %; étude 3 : 67 %). La majorité des patients (> 70 %) prenaient des médicaments contre le LED issus d'au moins deux classes médicamenteuses.

Au début des études 2 et 3, le LED s'était attaqué à au moins 3 structures organiques chez plus de 50 % des patients. D'après l'indice SELENA-SLEDAI, les structures organiques le plus couramment touchées au début de ces études étaient le système cutanéo-muqueux (82 % dans les deux études), le système immunitaire (étude 2 : 74 %; étude 3 : 85 %) et l'appareil locomoteur (étude 2 : 73 %; étude 3 : 59 %). Moins de 16 % des patients accusaient une atteinte rénale et moins de 7 % une atteinte du système vasculaire, de l'appareil cardiorespiratoire ou du système nerveux central.

À la visite de sélection, les patients ont été stratifiés selon la gravité de leur maladie, objectivée par l'indice SELENA-SLEDAI (≤ 9 vs ≥ 10), le degré de protéinurie (< 2 g/24 h vs ≥ 2 g/24 h) et la race (les sujets d'origine africaine ou amérindienne comparativement à ceux des autres races). Les patients ont ensuite été répartis de façon aléatoire pour recevoir Benlysta à 1 mg/kg, Benlysta à 10 mg/kg ou le placebo en plus du traitement standard. On a administré le médicament à l'étude par voie intraveineuse pendant une période d'une heure les jours 0, 14 et 28 et, par la suite, tous les 28 jours pendant 48 semaines dans le cas de l'étude 3 et pendant 72 semaines dans le cas de l'étude 2.

Le principal paramètre d'évaluation de l'efficacité était un critère composé (*SLE Responder Index* ou indice de réponse LED) qui définissait la réponse par l'atteinte de chaque critère pertinent sur le plan clinique à la 52e semaine comparativement aux valeurs initiales :

- une diminution d'au moins 4 points de l'indice SELENA-SLEDAI;
- l'absence d'un nouveau score BILAG A (*British Isles Lupus Assessment Group* – échelle qui mesure l'activité de la maladie) pour une catégorie organique cible ou l'attribution de deux nouveaux scores BILAG B pour une catégorie organique cible;
- l'absence d'aggravation (augmentation < 0,30 point) selon l'échelle PGA (*Physician's Global Assessment*).

L'indice de réponse LED utilise l'indice SELENA-SLEDAI qui donne une mesure objective de la réduction de l'activité générale de la maladie, l'indice BILAG qui permet de s'assurer qu'il n'y a pas d'aggravation importante de la maladie au niveau d'une catégorie organique en particulier et l'échelle PGA qui permet de vérifier si les améliorations au chapitre de l'activité de la maladie ne sont pas accompagnées d'une aggravation de l'état de santé général du sujet.

Lupus érythémateux disséminé (LED) (injection sous-cutanée)

L'innocuité et l'efficacité de Benlysta administré par voie sous-cutanée ont été évaluées dans le cadre d'une étude à double insu, avec répartition aléatoire et contrôle par placebo, à laquelle ont participé 836 patients atteints de LED selon les critères de l'*American College of Rheumatology*. Les patients ont été répartis au hasard, dans un rapport 2 :1, pour recevoir Benlysta à 200 mg ou un placebo administré par voie sous-cutanée 1 fois par semaine pendant 52 semaines (étude 4, voir le Tableau 7).

Tableau 7 – Résumé des caractéristiques démographiques des patients atteints de LED dans l'essai clinique sur l'administration par voie sous-cutanée

N° d'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen ± É.-T. (Tranche)	Sexe
Étude 4 BLISS-SC (HGS1006-C1115; BEL112341)	Étude multicentrique, à double insu et à répartition aléatoire, contrôlée par placebo	Seringue préremplie renfermant 200 mg dans 1 mL, injection sous-cutanée 1 fois par semaine, 52 semaines	N = 836 BENLYSTA : n = 556 Placebo : n = 280	39 ± 12,29 (18-77)	Femmes : 789 (94,4 %)

L'étude a été menée aux États-Unis, en Amérique du Sud, en Europe et en Asie.

Les sujets suivaient un traitement standard stable contre le LED composé de l'un ou l'autre des médicaments suivants (en monothérapie ou en association) : corticostéroïdes (86 %), antipaludéens (69 %), AINS et immunosuppresseurs (46 %; y compris l'azathioprine, le méthotrexate et le mycophénolate). Dans certains pays, le traitement par un agent ciblant les lymphocytes B était permis s'il avait été reçu au moins 1 an avant le début de l'étude, sinon, aucun traitement par un agent ciblant les lymphocytes B n'était permis. Un traitement en cours par d'autres agents biologiques était un motif

d'exclusion de l'essai. L'administration d'un inhibiteur du facteur de nécrose tumorale, de cyclophosphamide intraveineux, d'un antagoniste du récepteur de l'interleukine 1, d'immunoglobulines intraveineuses (IgIV) ou de prednisone à une dose supérieure à 100 mg/jour et la plasmaphérèse n'étaient pas permises dans les 3 mois précédant l'essai ni pendant celui-ci.

Les patients devaient avoir obtenu un indice SELENA-SLEDAI ≥ 8 et un résultat positif au dosage des autoanticorps (anticorps antinucléaires [AAN] et/ou anticorps anti-ADN double brin) au moment de la sélection.

Les patients étaient exclus de l'étude s'ils souffraient d'un lupus évolutif sévère touchant le système nerveux central ou d'une néphrite lupique active sévère, ou s'ils avaient obtenu un résultat positif au dépistage des anticorps anti-VIH, de l'antigène de surface de l'hépatite B ou des anticorps contre le virus de l'hépatite C. Le principal paramètre d'évaluation de l'efficacité était l'indice composé SRI (*SLE Responder Index* ou indice de réponse LED) qui définissait la réponse par l'atteinte de trois critères (SELENA-SLEDAI, PGA, BILAG) à la 52e semaine comparativement aux valeurs initiales (voir les détails ci-dessus, dans la section sur l'administration par voie intraveineuse).

Les paramètres d'évaluation secondaires de l'efficacité étaient le délai avant la première poussée sévère (mesuré selon l'indice modifié de poussées de LED) et la proportion de sujets dont la dose moyenne de prednisone avait été, par rapport à la dose initiale, réduite d'au moins 25 % jusqu'à une valeur ≤ 7,5 mg/jour entre la 40e et la 52e semaine. L'étude comptait un paramètre d'évaluation des résultats sur la santé, soit la variation moyenne du score à l'échelle FACIT-fatigue (*Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue*) à la 52e semaine.

L'âge médian était de 37 ans (min.-max. : 18-77 ans), et les femmes représentaient la majorité des sujets (94,4 %). Au début de l'étude, le LED s'était attaqué à au moins 3 structures organiques chez plus de 50 % des patients. D'après l'indice SELENA-SLEDAI, les structures organiques le plus couramment touchées au départ étaient le système cutanéo-muqueux (87,9 %), l'appareil locomoteur (78,5 %) et le système immunitaire (75,7 %). Dans l'ensemble, 11,8 % des patients avaient un certain degré d'activité rénale, et moins de 15 % des patients présentaient une atteinte du système vasculaire (7,7 %), de l'appareil cardiorespiratoire (5,6 %) ou du système nerveux central (1,1 %). Les patients ont été stratifiés selon la gravité de leur maladie, objectivée par l'indice SELENA-SLEDAI (≤ 9 et ≥ 10), les taux du complément (faibles taux de C3 et/ou C4 vs autres taux) et la race (noire vs autres races), et ont ensuite été affectés au hasard à l'administration de Benlysta à 200 mg par voie sous-cutanée 1 fois par semaine ou à un placebo en plus du traitement standard. Les médicaments utilisés en concomitance au début de l'étude étaient notamment des corticostéroïdes (86 %), des antipaludéens (69 %) et des immunosuppresseurs (46 %; y compris l'azathioprine, le méthotrexate et le mycophénolate). La plupart des patients (environ 80 %) recevaient des médicaments d'au moins 2 classes pour le LED.

Néphrite lupique

L'efficacité et l'innocuité de Benlysta à 10 mg/kg administré par voie intraveineuse pendant une période d'une heure les jours 0, 14 et 28, et tous les 28 jours par la suite, ont été évaluées dans le cadre d'une étude à répartition aléatoire (1:1) de phase III de 104 semaines, à double insu et contrôlée par placebo (BEL114054), menée chez 448 patients atteints de néphrite lupique active.

Tableau 8 – Résumé des caractéristiques démographiques des patients atteints de néphrite lupique dans l'essai clinique

N° d'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen ± É.-T. (Tranche)	Sexe
Étude 5 BLISS-LN (BEL114054) Néphrite lupique	Étude à répartition aléatoire, à double insu et contrôlée par placebo	Belimumab à 10 mg/kg les jours 0, 14 et 28, puis tous les 28 jours pendant 104 semaines	n = 223, 10 mg/kg n = 223, placebo	31 (18-77)	Femmes (88 %)

Les patients avaient reçu un diagnostic clinique de LED selon les critères de classification de l'*American College of Rheumatology* (ACR), de néphrite lupique de classe III, IV ou V établi par biopsie et avaient, au moment de la sélection, une maladie rénale évolutive qui nécessitait un traitement standard (corticostéroïdes en association soit avec le mycophénolate mofétil comme traitement d'induction et d'entretien, soit avec le cyclophosphamide comme traitement d'induction suivi de l'azathioprine comme traitement d'entretien). Cette étude a été menée en Asie, en Amérique du Nord, en Amérique du Sud et en Europe. L'âge médian des patients était de 31 ans (min.-max. : 18-77 ans); la majorité (88 %) des patients étaient des femmes.

Le principal paramètre d'évaluation de l'efficacité était la réponse rénale d'efficacité primaire (RREP) à la 104e semaine, définie comme une réponse à la 100e semaine confirmée par une mesure répétée à la 104e semaine des paramètres suivants : rapport protéines:créatinine urinaires (RPCU) ≤ 0,7 et débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) ≥ 60 mL/min/1,73 m^2 ou aucune diminution du DFGe supérieure à 20 % de la valeur mesurée avant la poussée.

Les principaux paramètres d'évaluation secondaires comprenaient :

- une réponse rénale complète (RRC), définie comme une réponse à la 100e semaine confirmée par une mesure répétée à la 104e semaine des paramètres suivants : RPCU < 0,5 et DFGe ≥ 90 mL/min/1,73 m^2 ou aucune diminution du DFGe supérieure à 10 % de la valeur mesurée avant la poussée;
- une RREP à la 52e semaine;
- le délai avant la survenue d'un événement lié à la fonction rénale ou le décès (un événement lié à la fonction rénale était défini comme un premier événement d'insuffisance rénale terminale, un doublement du taux de créatinine sérique, une détérioration de la fonction rénale [définie comme une augmentation de la protéinurie ou une atteinte de la fonction rénale], ou l'administration d'un traitement non permis en rapport avec la maladie rénale).

Pour ce qui est des paramètres d'évaluation ayant trait à la RREP et à la RRC, le cas des patients qui abandonnaient l'étude avant la fin ou qui recevaient des médicaments non permis était considéré comme un échec thérapeutique. Également en ce qui concerne ces paramètres d'évaluation, la corticothérapie devait être réduite à ≤ 10 mg/jour à partir de la 24e semaine pour que le patient soit considéré comme sujet répondant au traitement.

14.2 Résultats de l'étude

Lupus érythémateux disséminé (LED) (perfusion intraveineuse)

Dans les études 2 et 3, la proportion de patients atteints de LED qui a obtenu une réponse selon l'indice SRI (Systemic Lupus Erythematosus Responder Index), telle que définie pour l'évaluation du paramètre principal, était significativement supérieure dans le groupe Benlysta à 10 mg/kg que dans le groupe placebo. Dans les deux études, l'effet de Benlysta à 1 mg/kg sur le taux de réponse selon l'indice SRI n'a pas systématiquement différé de façon significative de celui du placebo. La dose de 1 mg/kg n'est pas recommandée. Pour ce qui est des taux de réponse au regard de chacun des composants du paramètre d'évaluation, les tendances des comparaisons entre les groupes de traitement concordaient généralement avec celle du taux de réponse selon l'indice SRI (voir le Tableau 9). À la 76e semaine de l'étude 2, le taux de réponse obtenu dans le groupe sous Benlysta à 10 mg/kg selon l'indice SRI ne différait pas significativement de celui obtenu avec le placebo (39 % et 32 %, respectivement).

Le ralentissement de l'activité de la maladie révélé par l'indice SRI était principalement attribuable à l'amélioration des structures organiques le plus fréquemment touchées, c'est-à-dire le système cutanéo-muqueux, l'appareil locomoteur et le système immunitaire.

Tableau 9 – Taux de réponse clinique chez les patients atteints de LED après 52 semaines de traitement

	Étude 2			**Étude 3**		
Réponse[1]	**Placebo et traitement standard (n = 275)**	**BENLYSTA à 1 mg/kg associé au traitement standard[2] (n = 271)**	**BENLYSTA à 10 mg/kg associé au traitement standard (n = 273)**	**Placebo et traitement standard (n = 287)**	**BENLYSTA à 1 mg/kg associé au traitement standard[2] (n = 288)**	**BENLYSTA à 10 mg/kg associé au traitement standard (n = 290)**
Selon l'indice de réponse LED	34 %	41 % (p = 0,104)	43 % (p = 0,021)	44 %	51 % (p = 0,013)	58 % (p < 0,001)
Rapport de cotes (intervalle de confiance à 95 %) vs placebo		1,3 (0,9, 1,9)	1,5 (1,1, 2,2)		1,6 (1,1, 2,2)	1,8 (1,3, 2,6)
Éléments de l'indice de réponse LED						
Pourcentage de patients avec une réduction de l'indice	36 %	43 %	47 %	46 %	53 %	58 %

Réponse[1]	Étude 2			Étude 3		
	Placebo et traitement standard (n = 275)	**BENLYSTA à 1 mg/kg associé au traitement standard[2] (n = 271)**	**BENLYSTA à 10 mg/kg associé au traitement standard (n = 273)**	**Placebo et traitement standard (n = 287)**	**BENLYSTA à 1 mg/kg associé au traitement standard[2] (n = 288)**	**BENLYSTA à 10 mg/kg associé au traitement standard (n = 290)**
SELENA-SLEDAI ≥ 4						
Pourcentage de patients ne présentant pas d'aggravation selon l'indice BILAG	65 %	75 %	69 %	73 %	79 %	81 %
Pourcentage de patients ne présentant pas d'aggravation selon l'échelle PGA	63 %	73 %	69 %	69 %	79 %	80 %

[1] Dans ces analyses, l'abandon du traitement tôt durant l'étude ou l'augmentation dans une certaine mesure de la posologie des médicaments de fond étaient considérés comme des échecs thérapeutiques. C'est pourquoi, dans les deux études, les échecs thérapeutiques étaient plus nombreux chez les patients ayant reçu un placebo que chez ceux ayant été assignés à l'une ou l'autre des posologies de BENLYSTA.

[2] La dose de 1 mg/kg n'est pas recommandée.

Il n'y avait pas assez de patients de sexe masculin ou de patients âgés de plus de 65 ans inscrits aux essais cliniques contrôlés pour qu'on puisse tirer des conclusions pertinentes quant aux effets du sexe ou de l'âge sur les résultats cliniques.

Effet chez les patients de race noire/d'origine africaine

On a procédé à des analyses exploratoires du taux de réponse selon l'indice SRI chez des sous-groupes composés de sujets de race noire. Dans les études 2 et 3 combinées, le taux de réponse selon l'indice SRI enregistré chez les sujets de race noire (n = 148) assignés aux différents groupes Benlysta était inférieur à celui observé dans le groupe placebo (22 sujets sur 50, ou 44 % pour le placebo; 15 sujets sur 48, ou 31 % pour Benlysta à 1 mg/kg; et 18 sujets sur 50, ou 36 % pour Benlysta à 10 mg/kg). Dans l'étude 1, la réponse des sujets noirs (n = 106) assignés aux différents groupes Benlysta n'a pas semblé différer de celle du reste de la cohorte. Bien qu'aucune conclusion formelle ne puisse être tirée des analyses de ces sous-groupes, les médecins doivent user de prudence lorsqu'ils envisagent de prescrire Benlysta à des patients d'origine africaine noire atteints de LED puisque l'efficacité du traitement chez cette population n'a pas été clairement établie.

Effet sur le traitement concomitant par des corticostéroïdes

Dans les études 2 et 3, 46 % et 69 % des patients, respectivement, prenaient de la prednisone à une dose > 7,5 mg par jour au début des études. Dans les deux études, la proportion de patients ayant pu

réduire leur dose moyenne de prednisone d'au moins 25 %, c'est-à-dire à une dose ≤ 7,5 mg par jour, de la 40e à la 52e semaine n'a pas systématiquement différé de façon significative entre Benlysta et le placebo. Dans l'étude 2, 17 % des patients assignés à Benlysta à 10 mg/kg et 19 % de ceux assignés à Benlysta à 1 mg/kg ont réussi à diminuer leur dose de corticostéroïdes à ce niveau, comparativement à 13 % des sujets ayant reçu le placebo. Dans l'étude 3, 19 %, 21 % et 12 % des patients assignés à Benlysta à 10 mg/kg, à Benlysta à 1 mg/kg et au placebo, respectivement, ont été en mesure de réduire leur dose de corticostéroïdes sous ce seuil.

Effet sur les poussées sévères du LED
On a calculé la probabilité de survenue d'une poussée sévère du LED dans les études 2 et 3. Les poussées sévères étaient définies selon le critère d'évaluation modifié des poussées de l'étude SELENA, qui excluait les poussées sévères déterminées uniquement par une élévation de l'indice SELENA-SLEDAI à > 12. Dans les deux études, la proportion de patients ayant présenté au moins une poussée sévère sur 52 semaines n'a pas systématiquement différé de façon significative entre Benlysta et le placebo. Dans l'étude 2, 18 % des patients sous Benlysta à 10 mg/kg et 16 % de ceux sous Benlysta à 1 mg/kg ont eu une poussée sévère, comparativement à 24 % des patients sous placebo. Dans l'étude 3, 14 %, 18 % et 23 % des patients assignés à Benlysta à 10 mg/kg, à Benlysta à 1 mg/kg et au placebo, respectivement, ont présenté une poussée sévère.

Effet en présence d'une forte activité de la maladie
Dans les sous-groupes définis au préalable, les analyses à une variable et à plusieurs variables du paramètre d'évaluation principal ont révélé que les plus grands bienfaits ont été observés chez les patients dont l'activité de la maladie était la plus intense, y compris les sujets ayant obtenu un indice SELENA-SLEDAI ≥ 10, ceux ayant dû prendre des stéroïdes pour maîtriser leur maladie et ceux affichant de faibles taux du complément.

L'analyse *a posteriori* a permis de mettre au jour des sous-groupes ayant obtenu une forte réponse, par exemple les patients présentant un faible taux du complément et un titre positif d'anti-ADN double brin au début de l'étude (voir le Tableau 10). Parmi ces patients, 64,5 % avaient obtenu un indice SELENA-SLEDAI ≥ 10 au départ.

Tableau 10 – Patients présentant un faible taux du complément et un titre positif d'anti-ADN double brin au début de l'étude

Sous-groupe	**Titre positif d'anti-ADN double brin ET faible taux du complément**	
Données regroupées des études BLISS-76 et BLISS-52	**Placebo (n = 287)**	**Benlysta à 10 mg/kg (n = 305)**
Taux de réponse selon l'indice SRI à la 52e semaine (%) Écart thérapeutique observé par rapport au placebo (%)	31,7	51,5 (*p* < 0,0001) 19,8
Taux de réponse selon l'indice SRI (à l'exclusion des variations du taux du complément et du titre d'anti-ADN double brin) à la 52e semaine (%) Écart thérapeutique observé par rapport au placebo (%)	28,9	46,2 (*p* < 0,0001) 17,3
Poussées sévères sur 52 semaines Patients ayant présenté une poussée sévère (%) Écart thérapeutique observé par rapport au placebo (%) Délai avant la manifestation de la poussée sévère (rapport des risques instantanés [IC à 95 %])	29,6	19,0 10,6 0,61 (0,44, 0,85) (*p* = 0,0038)
Amélioration du score FACIT-fatigue entre le début de l'étude et la 52e semaine (moyenne) Écart thérapeutique observé par rapport au placebo (différence moyenne)	1,99	4,21 (*p* = 0,0048) 2,21
Étude BLISS-76 seulement	**Placebo (n = 131)**	**Benlysta à 10 mg/kg (n = 134)**
Taux de réponse selon l'indice SRI à la 76e semaine (%) Écart thérapeutique observé par rapport au placebo (%)	27,5	39,6 (*p* = 0,0160) 12,1

<u>Lupus érythémateux disséminé (LED) (injection sous-cutanée)</u>

La proportion de patients ayant obtenu une réponse selon l'indice SRI a été plus forte et ce, de manière statistiquement significative, dans le groupe recevant Benlysta par voie sous-cutanée que dans le groupe placebo. Les taux de réponse pour chaque élément du paramètre d'évaluation ont concordé avec le taux

de réponse selon l'indice SRI, et tous trois ont été plus élevés (de manière statistiquement significative) chez les patients traités par Benlysta (voir le Tableau 11).

Tableau 11 – Taux de réponse clinique chez les patients atteints de LED après 52 semaines de traitement

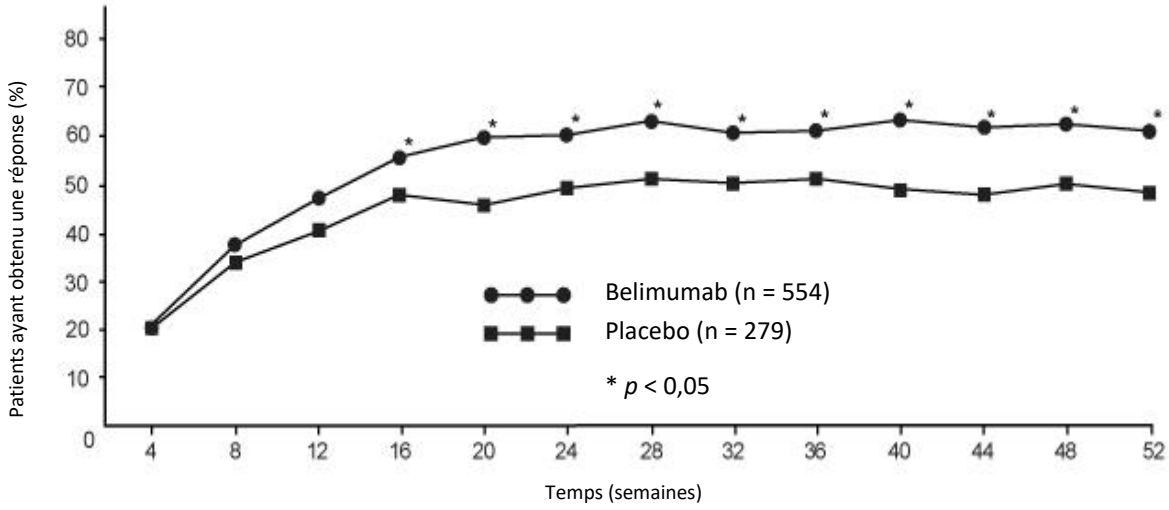
Réponse[a]	Placebo + traitement standard (n = 279)	Benlysta + traitement standard (n = 554)
Réponse selon l'indice SRI[b]	48,4	61,4 *p* = 0,0006
Rapport de cotes (intervalle de confiance à 95 %) vs placebo		1,68 (1,25, 2,25)
Éléments de l'indice SRI		
Pourcentage de patients ayant obtenu une diminution ≥ 4 points de l'indice SELENA-SLEDAI	49,1 %	62,3 % *p* = 0,0005
Rapport de cotes (intervalle de confiance à 95 %) vs placebo		1,69 (1,26, 2,27)
Pourcentage de patients n'ayant pas eu d'aggravation selon l'indice PGA	72,8 %	81,2 % *p* = 0,0061
Rapport de cotes (intervalle de confiance à 95 %) vs placebo		1,61 (1,15, 2,27)
Pourcentage de patients n'ayant pas eu d'aggravation selon l'indice BILAG	74,2 %	80,9 % *p* = 0,0305
Rapport de cotes (intervalle de confiance à 95 %) vs placebo		1,46 (1,04, 2,07)

[a] Tout sujet pour lequel il manquait une évaluation de l'un des composants au début de l'étude a été exclu des analyses (1 avec placebo; 2 avec Benlysta).

[b] Dans ces analyses, l'abandon du traitement tôt durant l'étude ou l'augmentation dans une certaine mesure des médicaments de fond étaient considérés comme des échecs thérapeutiques. C'est pourquoi la proportion de cas considérés comme des échecs thérapeutiques a été plus élevée dans le groupe placebo que dans les groupes Benlysta.

Le ralentissement de l'activité de la maladie révélé par l'indice SRI était principalement attribuable à l'amélioration des structures organiques le plus fréquemment touchées, c'est-à-dire le système cutanéo-muqueux, l'appareil locomoteur, le système immunitaire et le système vasculaire. Des différences statistiquement significatives ont été notées pour la réponse selon l'indice SRI à partir de la 16e semaine et se sont maintenues jusqu'à la 52e semaine (Figure 1).

Figure 1 – Proportion de patients ayant obtenu une réponse selon l'indice SRI par visite



Effets sur les poussées sévères de LED

Une poussée sévère de LED a été définie selon l'indice SELENA-SLEDAI modifié de façon à exclure les poussées sévères déterminées uniquement par une élévation de l'indice SELENA-SLEDAI à > 12. La proportion de patients ayant signalé au moins 1 poussée sévère durant l'étude a été plus faible dans le groupe Benlysta (10,6 %) que dans le groupe placebo (18,2 %). Le risque de présenter au moins 1 poussée sévère pendant les 52 semaines d'observation a été 49 % plus faible chez les patients sous Benlysta que chez les patients sous placebo (rapport des risques instantanés = 0,51; IC à 95 % : 0,35, 0,74; *p* = 0,0004). Chez les patients ayant connu une poussée sévère, le délai médian avant la première poussée sévère a été plus long avec Benlysta qu'avec le placebo (171 jours vs 118 jours).

Effet sur la corticothérapie concomitante

Au début de l'étude, 60 % des patients dans les deux groupes recevaient la prednisone à des doses supérieures à 7,5 mg/jour (ou l'équivalent). La proportion de ces patients qui ont pu abaisser leur dose moyenne de prednisone d'au moins 25 % jusqu'à une dose ≤ 7,5 mg/jour entre la 40e et la 52e semaine a été de 18,2 % dans le groupe Benlysta comparativement à 11,9 % dans le groupe placebo (rapport de cotes = 1,65; IC à 95 % : 0,95, 2,84; *p* = 0,0732). Sans égard à la dose initiale de prednisone, le nombre de sujets dont la dose de prednisone avait augmenté à la 52e semaine a été plus faible dans le groupe Benlysta que dans le groupe placebo (RC = 0,55 [IC à 95 % : 0,34, 0,87]; *p* = 0,0117); cette différence était significative sur le plan statistique de la 20e à la 52e semaine, sauf à la 32e semaine.

Effet sur la fatigue

Benlysta a réduit la fatigue par rapport au placebo, comme l'indique la mesure du score FACIT-fatigue. L'amélioration moyenne du score FACIT-fatigue entre le début de l'étude et la 52e semaine a été significativement plus marquée avec Benlysta (4,4) qu'avec le placebo (2,7); (*p* = 0,0130). L'amélioration du score FACIT-fatigue a dépassé la différence minimale cliniquement importante (amélioration supérieure ou égale à 4) à la 52e semaine chez 44,4 % des patients du groupe Benlysta comparativement à 36,1 % des patients dans le groupe placebo (*p* = 0,0245).

Effet en présence d'une forte activité de la maladie
L'analyse du principal paramètre d'évaluation dans les sous-groupes a révélé que les plus grands bienfaits ont été obtenus par les patients chez qui l'activité de la maladie était la plus intense au départ, y compris les sujets qui avaient un indice SELENA-SLEDAI supérieur ou égal à 10, qui avaient eu besoin de corticostéroïdes pour maîtriser leur maladie ou qui avaient de faibles taux du complément.

Un autre groupe atteint d'une maladie sérologiquement active déjà défini, soit celui des patients ayant au départ de faibles taux du complément et un résultat positif au dosage des anticorps anti-ADN double brin, a aussi obtenu une meilleure réponse relative à Benlysta (voir le Tableau 12).

Tableau 12 – Patients ayant au départ de faibles taux du complément et un résultat positif au dosage des anticorps anti-ADN double brin

Sous-groupe	Présence d'anticorps anti-ADN double brin et faibles taux du complément	
Données issues de l'étude sur l'administration par voie sous-cutanée	Placebo	Benlysta à 200 mg par voie sous-cutanée 1 fois par semaine
	n = 108	n = 246
Taux de réponse selon l'indice SRI à la 52e semaine[a], %	47,2	64,6 (*p* = 0,0014)
Écart thérapeutique observé par rapport au placebo (%)		17,41
Poussées sévères sur 52 semaines :	(n = 108)	(n = 248)
Patients ayant présenté une poussée sévère, %	31,5	14,1
Écart thérapeutique observé par rapport au placebo, %		17,4
Délai avant une poussée sévère, rapport des risques instantanés (IC à 95 %)		0,38 (0,24, 0,61) (*p* ≤ 0,0001)
	(n = 108)	(n = 248)
Amélioration du score FACIT-fatigue entre le début de l'étude et la 52e semaine (moyenne) :	2,4	4,6 (*p* = 0,0324)
Écart thérapeutique observé par rapport au placebo (différence médiane)		2,1

[a] Tout sujet pour lequel il manquait l'évaluation d'un des composants au début de l'étude a été exclu de l'analyse du taux de réponse selon l'indice SRI à la 52e semaine (2 avec BENLYSTA).

Néphrite lupique

Dans l'étude 5, la proportion de patients atteints de néphrite lupique ayant obtenu une RREP à la 104e semaine était significativement plus élevée sur le plan statistique dans le groupe recevant Benlysta à 10 mg/kg que dans le groupe placebo (Tableau 13). Les principaux paramètres d'évaluation secondaires ont également montré des améliorations statistiquement significatives avec Benlysta associé au traitement standard comparativement au placebo associé au traitement standard (Tableau 13).

Tableau 13 – Résultats de l'évaluation de l'efficacité chez les patients atteints de néphrite lupique

Paramètre d'évaluation de l'efficacité[1]	**Placebo + traitement standard n = 223**	**BENLYSTA + traitement standard à 10 mg/kg n = 223**	**Écart observé par rapport au placebo + traitement standard**	**RC/RRI vs placebo + traitement standard (IC à 95 %) Valeur *p***
Réponse rénale d'efficacité primaire (RREP) à la 104e semaine[2,3] Répondeurs	32 %	43 %	11 %	RC = 1,55 (1,04, 2,32) *p* = 0,031
Composantes de la RREP				
Rapport protéines:créatinine urinaires ≤ 0,7 g/g	34 %	44 %	11 %	RC = 1,54 (1,04, 2,29)
DFGe ≥ 60 mL/min/1,73 m^2 ou aucune diminution du DFGe supérieure à 20 % de la valeur mesurée avant la poussée	50 %	57 %	7 %	RC = 1,32 (0,90, 1,94)
Réponse rénale complète (RRC) à la 104e semaine[2,3] Répondeurs	20 %	30 %	10 %	RC = 1,74 (1,11, 2,74) *p* = 0,017
Composantes de la RRC				
Rapport protéines:créatinine urinaires < 0,5	29 %	39 %	11 %	RC = 1,58 (1,05, 2,38)

Paramètre d'évaluation de l'efficacité[1]	Placebo + traitement standard n = 223	BENLYSTA + traitement standard à 10 mg/kg n = 223	Écart observé par rapport au placebo + traitement standard	RC/RRI vs placebo + traitement standard (IC à 95 %) Valeur *p*
DFGe ≥ 90 mL/min/1,73 m^2 ou aucune diminution du DFGe supérieure à 10 % de la valeur mesurée avant la poussée	40 %	47 %	7 %	RC = 1,33 (0,90, 1,96)
RREP à la 52e semaine[2,3] Répondeurs	35 %	47 %	11 %	RC = 1,59 (1,06, 2,38) *p* = 0,025
Délai avant la survenue d'un événement lié à la fonction rénale ou le décès Pourcentage de patients ayant présenté un événement[4] Délai avant l'événement (RRI [IC à 95 %]	28 %	16 %	- -	RRI = 0,51 (0,34, 0,77) *p* = 0,001

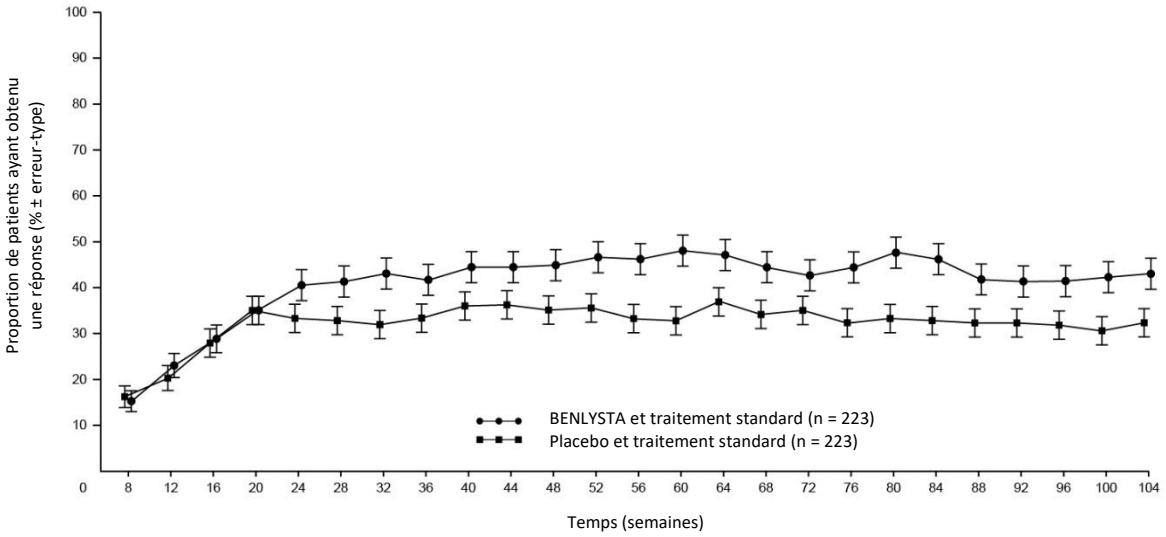
DFGe : débit de filtration glomérulaire estimé; RC : rapport de cotes; RRI : rapport des risques instantanés.
[1] La RREP à la 104e semaine constituait l'analyse principale de l'efficacité; la RRC à la 104e semaine, la RREP à la 52e semaine et le délai avant la survenue d'un événement lié à la fonction rénale ou le décès étaient inclus dans la hiérarchie prédéterminée de l'analyse.
[2] Pour qu'un patient soit considéré comme répondeur, la corticothérapie devait être réduite à ≤ 10 mg/jour à partir de la 24e semaine. En cas d'abandon avant la fin du traitement, d'utilisation de médicaments interdits ou d'intensification du traitement standard de fond ou de retrait de l'étude, les patients étaient considérés comme des non-répondeurs. Les médicaments interdits et les intensifications du traitement standard de fond étaient définis comme suit : 1) utilisation de corticostéroïdes au-delà de celle permise par le protocole; 2) immunosuppresseurs additionnels (sauf topiques) en plus des schémas d'induction/d'entretien; 3) traitement par des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA), des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA) ou des antipaludéens instauré après la 24e semaine; 4) doses supérieures à celles permises par le protocole pour le traitement standard (cyclophosphamide, azathioprine, mycophénolate); ou 5) autres agents biologiques, immunoglobulines intraveineuses ou plasmaphérèse.
[3] Le pourcentage de patients n'ayant pas pris de médicaments interdits ou n'ayant pas eu une intensification du traitement standard de fond à la 104e semaine a été de 83 % avec Benlysta et de 74 % avec le placebo.
[4] Lorsque les décès étaient exclus de l'analyse (1 avec Benlysta; 2 avec le placebo), le pourcentage de patients présentant un événement lié à la fonction rénale était de 15 % avec Benlysta comparativement à 27 % avec le placebo (RRI = 0,51; IC à 95 % : 0,34, 0,78).

Un pourcentage numériquement plus élevé de patients recevant Benlysta ont obtenu une réponse rénale d'efficacité primaire (RREP) à partir de la 24e semaine comparativement aux patients recevant le placebo, et cette différence entre les traitements s'est maintenue jusqu'à la 104e semaine. À partir de la 12e semaine, un pourcentage numériquement plus élevé de patients recevant Benlysta ont obtenu une réponse rénale complète (RRC) comparativement aux patients recevant le placebo, et cette différence numérique s'est maintenue jusqu'à la 104e semaine.

La proportion de répondeurs par visite ayant obtenu une RREP et une RRC jusqu'à la 104e semaine est présentée à la Figure 2.

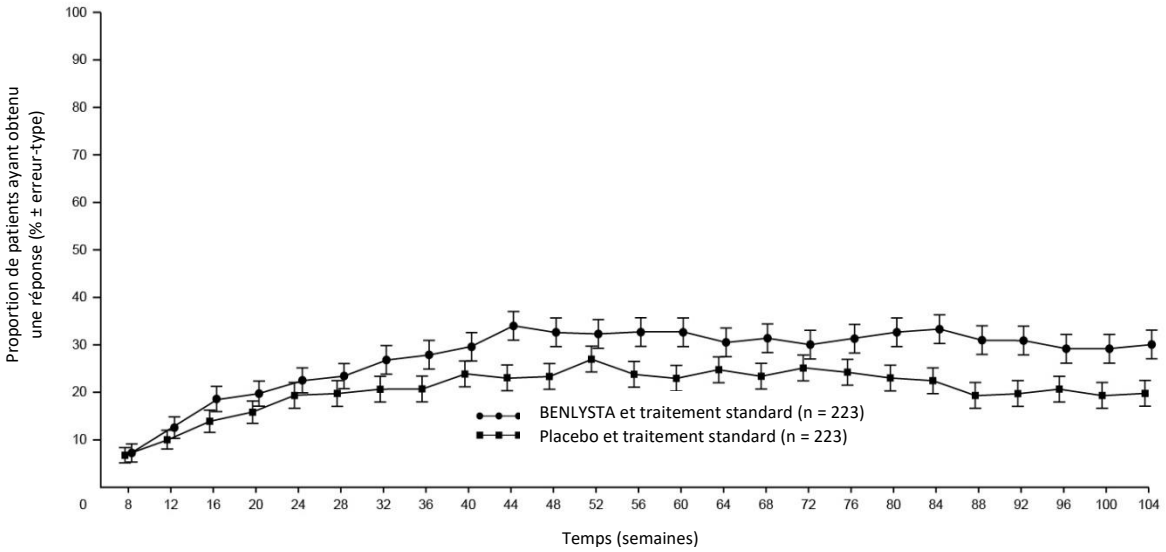
Figure 2 – Taux de réponse chez les adultes atteints de néphrite lupique (± erreur-type) par visite[a]

Réponse rénale d'efficacité primaire (RREP)



[a] Un même patient pourrait ne pas avoir obtenu une réponse à tous les points d'évaluation dans le temps.

Réponse rénale complète (RRC)

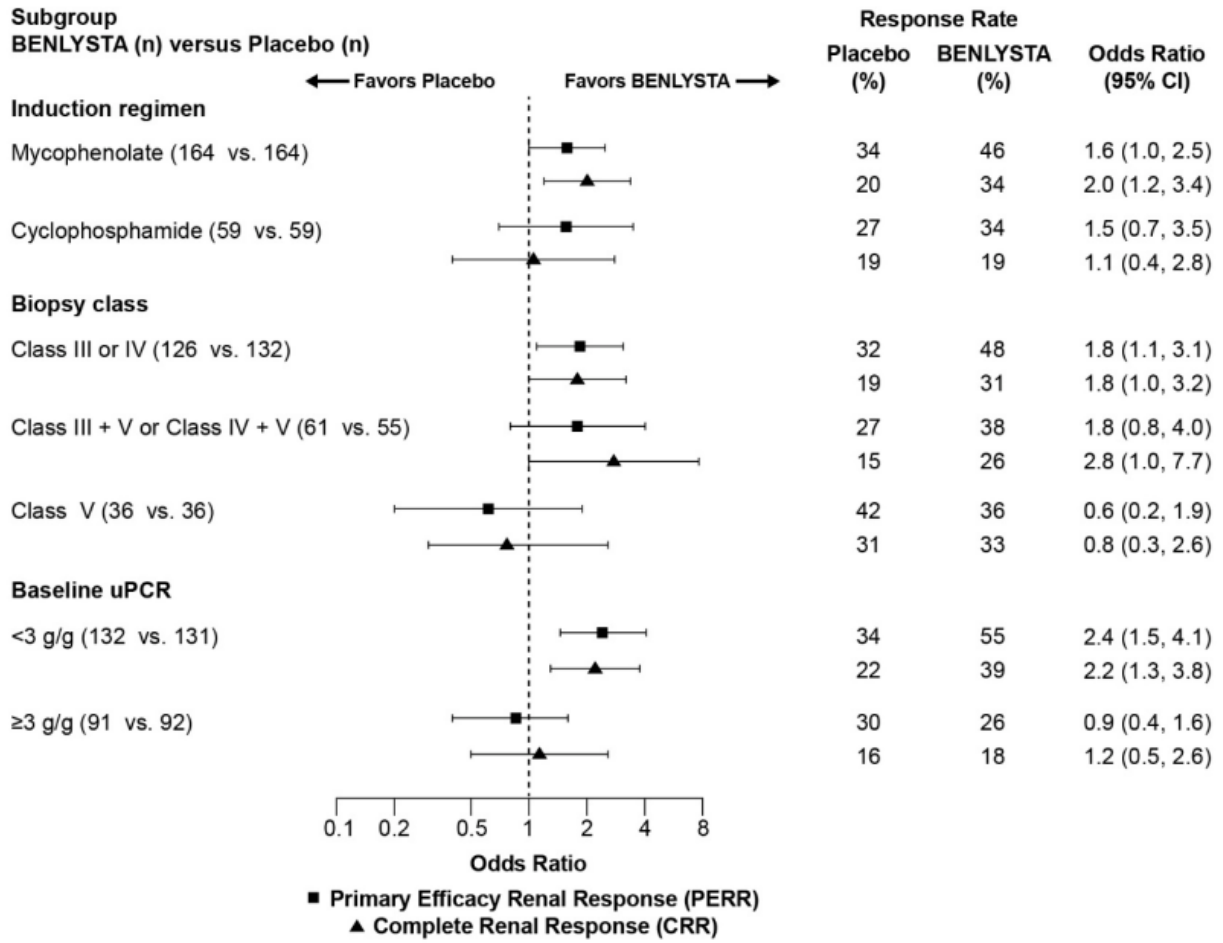


[a] Un même patient pourrait ne pas avoir obtenu une réponse à tous les points d'évaluation dans le temps.

Dans les analyses descriptives des sous-groupes, les taux de RREP et de RRC ont été examinés par traitement d'induction (mycophénolate ou cyclophosphamide), classe de biopsie (classe III ou IV,

classes III + V ou classes IV + V ou classe V) et le RPCU initial (< 3 g/g ou ≥ 3 g/g; analyse a posteriori) (Figure 3).

Figure 3. Odds Ratio of PERR and CRR at Week 104 across Subgroups[a, b] (Trial 5)



[a] Classe III = néphrite lupique proliférative focale; classe IV = néphrite lupique proliférative diffuse; classe V = néphrite lupique membraneuse; classes III + V = néphrite lupique proliférative membraneuse-focale mixte; classes IV + V = néphrite lupique proliférative membraneuse-diffuse mixte.

[b] Le rapport protéines-créatinine urinaires (RPCU) initial était une analyse *a posteriori*.

Dans des analyses descriptives par sous-groupe du délai avant la survenue d'un événement lié à la fonction rénale ou le décès, les résultats ont concordé avec l'ensemble des résultats pour le paramètre d'évaluation sans égard au traitement d'induction (mycophénolate ou cyclophosphamide), à la classe de biopsie (classe III ou IV, classes III + V ou classes IV + V ou classe V; analyse *a posteriori*) et à la protéinurie initiale (< 3 g/g ou ≥ 3 g/g; analyse *a posteriori*). L'écart thérapeutique a été principalement attribuable aux composantes « détérioration de la fonction rénale » et « échec thérapeutique lié à la fonction rénale » du paramètre d'évaluation.

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale : Les données non cliniques n'ont révélé aucun risque particulier pour les humains, selon des études portant sur la toxicité de l'administration de doses répétées et des études de toxicologie sur la reproduction.

L'administration par voies intraveineuse et sous-cutanée du médicament à des singes a entraîné une réduction prévue du nombre de lymphocytes B dans les tissus périphériques et lymphoïdes sans aucun effet toxicologique associé (voir le Tableau 14).

Les paramètres d'évaluation de pharmacologie de l'innocuité ont été inclus dans des études de toxicologie d'une durée de quatre semaines et de six mois menées chez des singes cynomolgus. On n'a observé aucun effet indésirable lié au belimumab sur les paramètres cardiovasculaires ou rénaux à des doses atteignant 50 mg/kg. Bien qu'aucune évaluation en bonne et due forme des effets sur le système nerveux central ou l'appareil respiratoire n'ait été réalisée, on n'a noté aucun changement lié au traitement de ces paramètres dans le cadre des études de toxicologie portant sur l'administration de doses répétées pouvant atteindre 50 mg/kg.

Cancérogénicité : Aucune étude de cancérogénicité n'a été menée sur le belimumab.

Génotoxicité : Aucune étude de génotoxicité n'a été menée sur le belimumab.

Toxicologie pour la reproduction et le développement : On a réalisé des études sur la reproduction en administrant à des guenons gravides (singes cynomolgus) une dose de 150 mg/kg de belimumab par perfusion intraveineuse (soit approximativement neuf fois l'exposition clinique maximale prévue chez l'humain selon l'ASC), toutes les deux semaines, pendant une période atteignant 21 semaines; le traitement par le belimumab n'a pas été associé à des effets nocifs directs ou indirects relativement à la toxicité maternelle, à la toxicité du développement ou à la tératogénicité. Les résultats liés au traitement étaient limités à une réduction réversible prévue du nombre de lymphocytes B à la fois chez les mères et les rejetons et une réduction réversible des taux d'IgM chez les bébés singes. Le nombre de lymphocytes B s'est rétabli après l'arrêt du traitement par le belimumab, soit environ un an après délivrance chez les guenons adultes et trois mois après la naissance chez les bébés; de plus, les taux d'IgM des petits exposés au belimumab *in utero* se sont rétablis vers l'âge de six mois (voir le Tableau 14). Des évaluations neurocomportementales ont été effectuées chez les bébés, et aucun changement n'a été noté à des doses maternelles allant jusqu'à 150 mg/kg.

Tableau 14 – Résumé des données toxicologiques sur Benlysta

Description de l'étude	Espèces/dose (mg/kg)/voie d'administration	Plan de l'étude	Résultats/conclusion
Études de courte durée portant sur l'administration répétée du médicament			
Étude visant à déterminer la toxicité de doses répétées de Benlysta administrées pendant 4 semaines par injection intraveineuse (i.v.) chez des singes cynomolgus, suivie d'une période de rétablissement de 4 semaines	Singes cynomolgus Doses : 0 (excipient [groupe témoin]), 5, 15 et 50 mg/kg Fréquence : hebdomadaire Voie d'administration : i.v. (bolus)	Groupes de 5 sujets/sexe/ dose Autopsie pratiquée sur 3 sujets/sexe/groupe 4 semaines après le traitement; autopsie pratiquée sur les 2 autres sujets/sexe/groupe après la période de rétablissement de 4 semaines ayant suivi le traitement de 4 semaines	**Dans tous les groupes ayant reçu un traitement par Benlysta :** On a enregistré une baisse de la numération des lymphocytes B dans la rate et/ou les ganglions mésentériques, un effet pharmacologique attendu du traitement par Benlysta. On n'a signalé aucune différence significative dans la numération absolue des populations de cellules mononuclées du sang périphérique (PBMC, pour *peripheral blood mononuclear cell*) (numération totale des lymphocytes, sous-population des lymphocytes B, sous-population des lymphocytes T ou monocytes) à la fin du traitement ni au terme de la période de rétablissement. Une augmentation de la numération des lymphocytes T a été observée; elle a été jugée secondaire à la baisse de la population des lymphocytes B. Une dégénérescence minime à légère de l'épithélium des follicules thyroïdiens a été notée chez 1 singe sur 10 ayant reçu la dose de 5 mg/kg de Benlysta et 5 singes sur 10 ayant reçu la dose de 50 mg/kg de Benlysta. L'hypothèse d'un lien possible avec le traitement n'a pu être écartée; cependant, l'étude portant sur l'administration répétée du médicament pendant 6 mois n'a pas produit de résultats comparables. **Groupe ayant reçu la dose de 50 mg/kg de Benlysta :** Des abcès de la rate (1 sujet sur 10) et une granulomatose de Wegener (granulomes nécrosants) (1 sujet sur 10) ont été notés. Il est possible que ces complications découlent d'une infection, et l'hypothèse d'un lien possible avec le traitement n'a pu être écartée. L'étude subséquente portant sur l'administration répétée du médicament pendant 6 mois n'a pas produit de résultats comparables, confirmant ainsi l'impression que les cas observés dans l'étude de 4 semaines n'avaient aucun lien avec le traitement. La dose sans effet nocif observé était de 50 mg/kg (12 fois l'exposition chez l'humain, selon l'ASC).

Description de l'étude	Espèces/dose (mg/kg)/voie d'administration	Plan de l'étude	Résultats/conclusion
Étude de longue durée portant sur l'administration répétée du médicament			
Étude de toxicité de 6 mois sur Benlysta administré toutes les 2 semaines par injection intraveineuse (i.v.) à des singes cynomolgus, suivie d'une période de rétablissement de 8 mois	Singes cynomolgus Doses : 0 (excipient [groupe témoin]), 5, 15 et 50 mg/kg Fréquence : tous les 14 jours Voie d'administration : i.v. (bolus)	Six sujets/sexe chez le groupe recevant 0 mg/kg et 8 sujets/sexe/groupe posologique pour tous les groupes recevant une dose de Benlysta Autopsie 13 semaines après l'amorce du traitement : 2 sujets/sexe chez le groupe recevant 0 mg/kg et 3 sujets/sexe/groupe posologique pour tous les groupes recevant une dose de Benlysta Autopsie 26 semaines après l'amorce du traitement : 2 sujets/sexe chez le groupe recevant 0 mg/kg et 3 sujets/sexe/groupe posologique pour tous les groupes recevant une dose de Benlysta Autopsie après le traitement de 26 semaines et la période de rétablissement de 8 mois (60e semaine) : 2 sujets/sexe chez le groupe recevant 0 mg/kg et 3 sujets/sexe/groupe posologique pour tous les groupes recevant une dose de Benlysta	**Chez tous les groupes ayant reçu un traitement par Benlysta :** On a enregistré, aux 13e et 26e semaines, une baisse de la numération des lymphocytes B dans la rate et/ou les ganglions mésentériques, un effet pharmacologique attendu du traitement par Benlysta. La numération des lymphocytes B dans la rate et les ganglions mésentériques s'est rétablie au terme de la période de rétablissement. De plus, on a signalé une diminution du nombre de lymphocytes B dans le sang périphérique après 13 semaines de traitement chez les groupes assignés aux doses de 15 mg/kg et de 50 mg/kg, et chez tous les groupes à la 26e semaine. La diminution du nombre de lymphocytes B a persisté pendant la période de rétablissement, jusqu'à la 39e semaine, puis une tendance vers un retour aux valeurs de départ du nombre de lymphocytes B dans le sang périphérique a été observée à la 45e semaine. Cette tendance a persisté jusqu'à la fin de la période de rétablissement. Conformément à l'effet pharmacologique de Benlysta, on a noté une baisse du poids de la rate à la 26e semaine. De plus, à la 13e semaine, les changements microscopiques attribués à l'administration de BENLYSTA comprenaient une baisse de la taille et/ou du nombre des follicules lymphoïdes dans la rate. Une diminution de la taille ou du nombre des follicules lymphoïdes dans la rate et les ganglions mésentériques était également observable à la 26e semaine chez les animaux traités par Benlysta. Ces effets concordent avec la baisse du nombre de lymphocytes B dans la rate et les ganglions mésentériques observée aux 13e et 26e semaines, ainsi qu'avec la diminution du poids de la rate notée à la 26e semaine. Ces effets, de même que la baisse du nombre de lymphocytes B dans la rate et les ganglions mésentériques, se sont résorbés avant la fin de la période de rétablissement. La dose sans effet nocif observé était de 50 mg/kg (5 fois la dose chez l'humain, en mg/kg).
Étude de toxicité sur la reproduction et le développement			

Description de l'étude	Espèces/dose (mg/kg)/voie d'administration	Plan de l'étude	Résultats/conclusion
Étude de toxicité chez les mères, les fœtus et les nouveau-nés sur Benlysta administré toutes les 2 semaines par injection intraveineuse (bolus) à des guenons cynomolgus gravides, avec un suivi d'un an après la mise bas	Singes cynomolgus Doses : 0 (excipient [groupe témoin]), 5 et 150 mg/kg Fréquence : dans les 2 jours suivant la confirmation de la gestation par échographie (du jour de gestation 20 [JG20] au JG22), au JG34, puis tous les 14 jours pour le reste de la gestation (JG150) Voie d'administration : i.v. (bolus)	0 mg/kg (excipient [groupe témoin]) : 21 femelles au total parmi lesquelles 11 ont subi une césarienne au JG150 et 10 ont été suivies jusqu'à un an après la mise bas 5 mg/kg : 25 femelles au total parmi lesquelles 13 ont subi une césarienne au JG150 et 12 ont été suivies jusqu'à un an après la mise bas 150 mg/kg : 20 femelles au total parmi lesquelles 9 ont subi une césarienne au JG150 et 11 ont été suivies jusqu'à un an après la mise bas	**Chez tous les groupes ayant reçu un traitement par Benlysta :** On n'a signalé aucune toxicité maternelle, ni effets indésirables sur le développement embryofœtal, ni tératogénicité. Comme prévu, le nombre total de lymphocytes B et le nombre de lymphocytes B matures ont baissé dans le sang périphérique maternel pendant l'administration du médicament ainsi que dans les tissus lymphoïdes des fœtus. Un rétablissement des numérations de lymphocytes B totaux et matures a été noté dans le sang des mères de même que dans le sang et les tissus des rejetons après l'arrêt du traitement. Chez les bébés singes, le taux sérique d'immunoglobuline M (IgM) était inférieur à la normale au cours des 3 premiers mois de vie, mais avait rattrapé celui des bébés du groupe témoin 6 mois après la mise bas. En outre, il a été confirmé que Benlysta, tout comme d'autres anticorps de la sous-classe de l'immunoglobuline G1 (IgG1), est capable de traverser la barrière du placenta et peut être sécrété dans le lait maternel. Après l'arrêt du traitement et l'élimination de Benlysta de l'organisme, et juste avant (ou en même temps que) le rétablissement des lymphocytes B, le taux de protéine BLyS, qui était très faible chez les femelles adultes avant l'administration du médicament, a temporairement augmenté chez les mères et leurs rejetons avant de revenir aux valeurs de départ. Au total, 12 pertes fœtales sont survenues (12 cas sur 66, ou 18,2 %); la fréquence globale des pertes fœtales et des mortinaissances était de 3 cas sur 21 (14,3 %) chez le groupe ayant reçu 0 mg/kg de Benlysta (excipient [groupe témoin]), de 6 cas sur 25 (24,0 %) chez le groupe assigné à la dose de 5 mg/kg de Benlysta et de 3 cas sur 20 (15,0 %) chez le groupe assigné à la dose de 150 mg/kg de Benlysta. Au total, 3 décès néonataux se sont produits (3 cas sur 43, ou 7,0 %); la fréquence globale était de 0 cas sur 10 chez le groupe ayant reçu 0 mg/kg de Benlysta (excipient [groupe témoin]), de 2 cas sur 12 (16,7 %) chez le groupe assigné à la dose de 5 mg/kg de Benlysta et de 1 cas sur 11 (9,0 %) chez le groupe assigné à la dose de 150 mg/kg de Benlysta. Aucun effet indésirable lié à Benlysta n'a été observé sur le développement embryofœtal des fœtus examinés à la suite d'une césarienne (JG150) ni chez les fœtus avortés ou mort-nés. Aucune anomalie n'a été notée chez les 3 nouveau-nés morts durant leurs premières semaines de vie, ce qui confirme que ces décès n'avaient pas de lien avec le traitement par Benlysta. L'échec de la reproduction en raison de mortinaissances et d'avortements survenus au début et en fin de gestation ainsi que le nombre de décès néonataux au cours des quelques premières semaines de vie sont significatifs et courants chez les primates non humains. Dans cette étude, les nombres de pertes fœtales, de mortinaissances et de décès néonataux ou infantiles concordaient avec les statistiques historiques chez les singes cynomolgus, soit 17,8 % et 21,9 %, respectivement (Hendrie *et al*., 1996; Small, 1982; Gardin, 1989; Hird, 1975). La dose sans effet nocif observé était de 150 mg/kg (9 fois l'exposition chez l'humain, selon l'ASC).
Autre étude – pharmacologie de l'innocuité			

Description de l'étude	Espèces/dose (mg/kg)/voie d'administration	Plan de l'étude	Résultats/conclusion
			Aucune étude ayant pour unique objectif d'établir la pharmacologie de l'innocuité de Benlysta n'a été entreprise. Les paramètres d'évaluation de la pharmacologie de l'innocuité ont plutôt été évalués dans le cadre des études portant sur l'administration répétée du médicament d'une durée de 4 semaines et de 6 mois. On n'a observé aucun effet indésirable lié à Benlysta au regard des paramètres d'évaluation de l'innocuité cardiovasculaire et rénale à des doses atteignant 50 mg/kg. Bien qu'aucune évaluation en bonne et due forme des effets du médicament sur le système nerveux central ou l'appareil respiratoire n'ait été réalisée, on n'a noté aucun changement lié au traitement de ces paramètres dans le cadre des études de toxicologie portant sur l'administration de doses répétées pouvant atteindre 50 mg/kg ni de changements neurocomportementaux chez les bébés singes lors d'une étude de toxicologie sur la reproduction à des doses atteignant 150 mg/kg.
Autre étude – tolérance locale			
Étude de tolérance locale sur l'administration sous-cutanée (s.-c.) de Benlysta chez des singes cynomolgus	Singes cynomolgus Doses : 25 mg/kg dans une préparation lyophilisée de saccharose (06-B) ou 25 mg/kg dans une préparation liquide (06-C) Fréquence : dose unique ou doses répétées (jours 1, 3, 5 et 7) Voie d'administration : s.-c.	Trois sujets/sexe/ groupe Administration unique ou répétée par voie s.-c. pour évaluer l'irritation localisée au point d'injection	L'administration unique ou répétée par voie s.-c. de la préparation lyophilisée (06-B) ou de la préparation liquide (06-C) de Benlysta à 25 mg/kg chez des singes cynomolgus a entraîné une irritation cutanée minime; les découvertes microscopiques n'ont pas été attribuées à Benlysta. La dose sans effet nocif observé était de 25 mg/kg.
Autre étude – immunogénicité			

Description de l'étude	Espèces/dose (mg/kg)/voie d'administration	Plan de l'étude	Résultats/conclusion
Étude de toxicocinétique et d'immunogénicité sur l'injection sous-cutanée (s.-c.) de BENLYSTA pendant 22 semaines chez des singes cynomolgus	Singes cynomolgus Doses : 0 (excipient [groupe témoin]); 1 mg/kg, 2 fois par semaine; 1 mg/kg, 4 fois par semaine; Voie d'administration : s.-c.	Cinq sujets/sexe/ groupe Injections s.-c. de Benlysta pendant 13 semaines, suivies d'une période de rétablissement de 9 semaines	Les injections s.-c. de Benlysta pendant 13 semaines, suivies d'une période de rétablissement de 9 semaines, ont été bien tolérées. Aucun effet lié à Benlysta n'a été observé sur les signes cliniques, le poids corporel ou la consommation alimentaire. BENLYSTA a significativement réduit la numération des lymphocytes B dans le sang périphérique (CD20+) dans les deux groupes posologiques (un effet pharmacologique attendu). La dose sans effet nocif observé était de 1 mg/kg.

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS – PERFUSION INTRAVEINEUSE

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

BENLYSTA

Poudre lyophilisée de belimumab pour perfusion intraveineuse

120 mg dans un flacon de 5 mL

400 mg dans un flacon de 20 mL

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **Benlysta** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **Benlysta**.

Mises en garde et précautions importantes

Réactions allergiques et réactions liées à la perfusion ou à l'injection, y compris l'anaphylaxie

Benlysta peut provoquer une réaction liée à la perfusion ou à l'injection ou une réaction allergique (ou d'hypersensibilité). Il peut arriver que ces réactions soient sévères et qu'elles entraînent la mort du (de la) patient(e). Elles sont plus susceptibles de se produire le jour du traitement, mais elles peuvent survenir plus tardivement. Communiquez avec votre professionnel de la santé immédiatement si vous présentez un des symptômes figurant dans la liste de la section EFFETS SECONDAIRES, Réactions allergiques et réactions liées à la perfusion ou à l'injection.

Infections graves
Les patients recevant Benlysta peuvent présenter un risque plus élevé de contracter des infections. Certaines infections peuvent être graves et causer la mort. Téléphonez immédiatement à votre professionnel de la santé si vous vous sentez malade ou si vous présentez un des symptômes figurant dans la liste de la section EFFETS SECONDAIRES, Infection.

Leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP)
La LEMP est une affection grave du cerveau ayant été signalée chez des patients recevant Benlysta et d'autres médicaments qui affaiblissent le système immunitaire. La mort est survenue. Les signes et les symptômes de la LEMP comprennent, entre autres, la perte de mémoire, la difficulté à penser, la confusion, les troubles de la vision, la difficulté à avaler, à parler ou à marcher ou les convulsions. Téléphonez immédiatement à votre professionnel de la santé si vous présentez de nouveaux symptômes ou une aggravation des symptômes ci-dessus. Voir la section EFFETS SECONDAIRES, Leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) ci-dessous.

Idées suicidaires, tentatives de suicide ou automutilation

Si vous pensez à vous faire du mal ou à vous suicider, informez-en votre professionnel de la santé immédiatement. Voir la section EFFETS SECONDAIRES, Problèmes de santé mentale et suicide ci-dessous.

Consultez également le tableau EFFETS SECONDAIRES GRAVES ET MESURES À PRENDRE ci-dessous.

Pour quoi utilise-t-on Benlysta?

Benlysta est un médicament vendu sur ordonnance pour le traitement des adultes atteints de lupus (lupus érythémateux disséminé, ou LED) et pour les adultes atteints d'une inflammation des reins apparentée au lupus (néphrite lupique active), qui reçoivent déjà d'autres médicaments contre cette maladie.

L'emploi de Benlysta n'est pas approuvé chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans.

On ignore si l'emploi de Benlysta est sûr et efficace chez les personnes atteintes d'un lupus évolutif sévère touchant le système nerveux central. On ne sait pas non plus si l'emploi de Benlysta est efficace chez les personnes de race noire atteintes de LED.

Comment Benlysta agit-il?

Benlysta contient du *belimumab* qui appartient à un groupe de médicaments appelé *anticorps monoclonaux*.

Le lupus est une maladie du système immunitaire (le système de défense de l'organisme contre les infections). Les personnes atteintes d'un lupus évolutif présentent souvent des taux sanguins élevés d'une protéine nommée BLyS. La protéine BLyS joue un rôle dans le fonctionnement des globules blancs appelés lymphocytes B. En présence de lupus, l'activité anormale des lymphocytes B peut entraîner des lésions touchant plusieurs systèmes et organes. Benlysta se lie à la protéine BLyS et en limite l'activité. Lorsqu'il a été administré en association avec d'autres médicaments contre le lupus, Benlysta a davantage diminué l'activité de la maladie et l'inflammation des reins apparentée au lupus que ne l'avaient fait les autres médicaments administrés seuls.

Quels sont les ingrédients de Benlysta?

Ingrédient médicinal : belimumab

Ingrédients non médicinaux : acide citrique monohydraté, citrate de sodium dihydraté, polysorbate 80 et saccharose

Benlysta est disponible sous les formes posologiques suivantes :

Benlysta pour perfusion intraveineuse est présenté sous forme de poudre blanche à blanc cassé, dans des flacons de verre munis d'un bouchon en caoutchouc siliconé sans latex et d'un sceau d'aluminium amovible. Chaque flacon de 5 mL contient 120 mg de belimumab et chaque flacon de 20 mL en contient 400 mg.

Un professionnel de la santé se chargera de reconstituer la poudre et de diluer la préparation dans une solution. Il vous administrera la solution obtenue par perfusion intraveineuse (au moyen d'une aiguille introduite dans une de vos veines).

Ne pas utiliser Benlysta si :

- vous avez une réaction allergique (hypersensibilité) à Benlysta (également appelé belimumab);
- vous avez une réaction allergique à l'un des ingrédients de Benlysta (voir la section Quels sont les ingrédients de Benlysta?).

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre Benlysta, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si :

- vous avez déjà eu une réaction allergique (ou d'hypersensibilité) à d'autres médicaments ou lors d'injections. Vous pourriez recevoir des médicaments pour aider à prévenir de telles réactions avant de recevoir Benlysta;
- vous avez une infection active ou de longue date ou contractez souvent des infections. Votre professionnel de la santé décidera s'il peut vous administrer Benlysta;
- vous avez reçu un diagnostic de cancer;
- vous avez des pertes de mémoire, de la difficulté à penser, à parler ou à marcher, une perte de la vision ou des problèmes similaires;
- vous avez eu des problèmes de santé mentale comme une dépression ou des idées suicidaires. Des cas de dépression, d'idées suicidaires et de tentatives de suicide ont été signalés pendant un traitement par Benlysta. Si vous êtes déprimé(e) ou pensez à vous faire du mal ou à vous suicider, communiquez avec votre professionnel de la santé ou rendez-vous tout de suite à l'hôpital. Vous trouverez peut-être utile d'en parler à un parent ou à un ami proche. Vous pourriez lui demander de lire ce feuillet, et de vous avertir s'il remarque des changements dans votre humeur ou votre comportement qui l'inquiètent;
- vous avez récemment reçu un vaccin (dans les 30 derniers jours) ou vous pensez avoir besoin d'un vaccin. Si vous suivez un traitement par Benlysta, vous ne devez pas recevoir un vaccin vivant;
- vous êtes enceinte, pensez l'être ou prévoyez le devenir. On ignore quels peuvent être les effets de Benlysta chez les femmes enceintes. Votre professionnel de la santé et vous devrez tenir compte des risques et des bienfaits possibles du traitement par Benlysta pendant la grossesse. Veuillez suivre les recommandations de votre professionnel de la santé en matière de contraception si vous êtes traitée par Benlysta et pendant au moins quatre mois suivant l'administration de la dernière dose.
  Il existe un registre pour les femmes atteintes de lupus qui reçoivent Benlysta pendant leur grossesse. Le but du registre est de récolter des renseignements concernant votre santé et celle de votre bébé. Vous pouvez demander à votre professionnel de la santé comment participer à ce registre ou vous pouvez obtenir plus de renseignements et vous inscrire en composant le 1-877-311-8972 ou en visitant le www.mothertobaby.org/ongoing-study/benlysta-belimumab (en anglais seulement).
- vous allaitez. Il est probable que Benlysta puisse passer dans le lait maternel humain. Votre professionnel de la santé et vous devez décider si vous prendrez Benlysta pendant l'allaitement;
- vous avez un bébé durant le traitement par Benlysta; informez-en son professionnel de la santé parce que son calendrier de vaccination pourrait être modifié.

Autres mises en garde :

L'association de Benlysta avec d'autres médicaments qui agissent sur les lymphocytes B pourrait diminuer l'efficacité de votre système immunitaire et accroître votre risque de contracter une infection grave.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits les médicaments alternatifs.

Les produits suivants pourraient interagir avec Benlysta : médicaments biologiques ou anticorps monoclonaux qui peuvent influer sur votre système immunitaire.

Comment prendre Benlysta :

Dose habituelle :

- Votre professionnel de la santé vous administrera Benlysta au moyen d'une aiguille introduite dans une de vos veines (voie intraveineuse, ou i.v.). La perfusion de la dose totale du médicament dure environ une heure.
- Votre professionnel de la santé choisira la dose appropriée de Benlysta à vous administrer selon votre poids. La dose habituelle est de 10 mg par kilogramme (kg) de poids corporel.
- Vous recevrez les trois premières doses de Benlysta une fois toutes les deux semaines. Par la suite, vous recevrez Benlysta une fois toutes les quatre semaines.
- Votre professionnel de la santé pourrait décider de vous administrer un antihistaminique et un antipyrétique (médicament qui combat la fièvre) avant le début du traitement par Benlysta. Un professionnel de la santé surveillera de près votre état pendant et après la perfusion. En cas de réaction, vous recevrez le traitement approprié.

Surdosage :

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de Benlysta, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous oubliez de vous présenter à votre rendez-vous pour recevoir Benlysta, demandez au professionnel de la santé de vous indiquer quand vous devez recevoir la prochaine dose.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à Benlysta?

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez Benlysta. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires très fréquents survenus au cours des études sur Benlysta (administré en perfusion intraveineuse ou en injection sous-cutanée) comprenaient les suivants :

- nausées, diarrhée, fièvre, maux de tête, infections, douleur*/rougeur*/démangeaisons/enflure*/ecchymose* au point d'injection.
  ** injection sous-cutanée seulement*

Les effets secondaires fréquents survenus au cours des études sur Benlysta (administré en perfusion intraveineuse ou en injection sous-cutanée) comprenaient les suivants :

- congestion ou écoulement nasal, mal de gorge, bronchite, troubles du sommeil, douleurs dans les jambes ou les bras, dépression, vomissements, maux d'estomac ou de ventre, infections de la vessie ou des reins ou douleur quand vous urinez, mal de dents, douleur, soudaine hausse de pression artérielle, trouble de la parole, douleurs articulaires, infection à levures chez les femmes, battements de cœur rapides, excès de gras dans le foie, indigestion, prise de poids, yeux secs, réaction allergique, changements dans les analyses de laboratoire, y compris baisse de la

numération des globules blancs (leucopénie, neutropénie), présence de globules blancs dans l'urine (leucocyturie) et faible taux de potassium (hypokaliémie).

Réactions allergiques et réactions liées à la perfusion ou à l'injection : Benlysta peut provoquer une réaction liée à la perfusion ou à l'injection ou une réaction allergique (ou d'hypersensibilité). Ces réactions peuvent toucher de 1 à 10 patients sur 100. Il peut arriver que ces réactions soient sévères et qu'elles entraînent la mort du patient. Elles sont plus susceptibles de se produire le jour du traitement, mais elles peuvent survenir plus tardivement, même de 5 à 10 jours après l'administration d'une dose du médicament (ou encore avant ou après cette période). Les symptômes d'une réaction liée à la perfusion ou à l'injection et d'une réaction d'hypersensibilité (aussi appelées anaphylaxie) sont similaires et peuvent comprendre les suivants : difficultés respiratoires ou essoufflement, respiration sifflante, enflure de la langue, de la gorge ou du visage, démangeaisons, éruption cutanée, fièvre, tension artérielle basse (pouvant causer des sensations ébrieuses [étourdissements] lorsque vous vous mettez en position debout), tension artérielle élevée, fréquence cardiaque ralentie, douleur musculaire, douleur articulaire, étourdissements, nausées, fatigue et maux de tête. Informez votre professionnel de la santé si vous présentez l'un ou l'autre de ces signes ou symptômes. Veuillez consulter le tableau ci-dessous pour obtenir de plus amples renseignements.

Infection : Benlysta est un médicament qui exerce des effets sur votre système immunitaire. Les patients recevant Benlysta peuvent présenter un risque plus élevé d'être malades ou de contracter des infections, y compris infection des voies respiratoires, infection rénale, infection du nez et de la gorge, infection intestinale, etc. Ces infections peuvent toucher plus d'un patient sur 10 traités par Benlysta. Au cours des essais cliniques sur Benlysta, les cas de décès chez les patients atteints d'infections graves ont été plus nombreux dans le groupe Benlysta que dans le groupe placebo. Téléphonez immédiatement à votre professionnel de la santé si vous vous sentez malade ou si vous manifestez l'un des symptômes suivants, qui pourrait être un signe précoce d'une infection grave :

- fièvre;
- sensation de grande fatigue;
- toux, problèmes respiratoires;
- symptômes pseudo-grippaux;
- chaleur, rougeur ou douleur à la peau;
- diarrhée, vomissements;
- sensation de brûlure quand vous urinez.

Vous ne devez pas entreprendre un traitement par Benlysta si vous avez une infection à moins que votre professionnel de la santé ne vous dise que vous pouvez recevoir le traitement.

Leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) : La leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) est une affection grave du cerveau pouvant être mortelle. Votre risque d'être atteint d'une LEMP pourrait être plus élevé si vous êtes traité(e) par des médicaments qui affaiblissent le système immunitaire, y compris Benlysta. Téléphonez immédiatement à votre professionnel de la santé si vous présentez des pertes de mémoire, de la difficulté à penser, de la confusion, de la difficulté à avaler, à parler ou à marcher, une perte de la vision, des convulsions ou des problèmes similaires ayant duré pendant plusieurs jours. Si vous aviez ces symptômes avant de recevoir Benlysta, avisez votre professionnel de la santé s'ils ont changé. Il est conseillé que votre professionnel de la santé vous dirige vers un neurologue ou un autre spécialiste approprié.

Cancer : Benlysta peut affaiblir votre immunité. Les médicaments qui affaiblissent le système immunitaire peuvent également accroître le risque de présenter certains cancers.

Problèmes de santé mentale et suicide : Pendant le traitement par Benlysta, les symptômes de problèmes de santé mentale peuvent inclure les suivants :
• penser au suicide ou à la mort;
• imaginer de vous faire du mal à vous-même ou aux autres;
• tenter de vous suicider ou agir sous le coup d'autres impulsions dangereuses;
• troubles du sommeil (insomnie);
• apparition ou aggravation d'une anxiété;
• apparition ou aggravation d'une dépression;
• autres changements inhabituels de votre comportement ou de votre humeur.

Avisez votre professionnel de la santé si ces sensations changent ou s'aggravent durant votre traitement par Benlysta.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	**Consultez votre professionnel de la santé.**		**Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement**
	Seulement si l'effet est grave	**Dans tous les cas**	
TRÈS COURANT			
Infections, qui pourraient devenir graves et causer le décès : • fièvre • frissons • douleur ou sensation de brûlure pendant que vous urinez, ou mictions fréquentes (avoir souvent envie d'uriner) • diarrhée sanglante • toux avec mucus		X	
COURANT			
Dépression : • apparition ou aggravation d'une dépression • apparition ou aggravation d'une anxiété • troubles du sommeil (insomnie) • autres changements inhabituels de votre comportement ou de votre humeur			X

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	**Consultez votre professionnel de la santé.**		**Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement**
	Seulement si l'effet est grave	**Dans tous les cas**	
PEU COURANT			
Réactions allergiques ou réactions liées à la perfusion ou à l'injection sévères : • réactions allergiques sévères, parfois accompagnées d'un œdème (enflure) du visage ou de la bouche, causant des difficultés à respirer • œdème du visage, des lèvres et de la langue • éruptions cutanées, pouvant être accompagnées de démangeaisons et de boursouflures (bosses) cutanées, ou urticaire • baisse de la tension artérielle (pouvant causer des étourdissements lorsque vous vous mettez en position debout) • fréquence cardiaque ralentie • difficultés respiratoires, essoufflement			X
Idées suicidaires ou tentatives de suicide : • penser au suicide ou à la mort • imaginer de vous faire du mal ou de faire du mal à d'autres • tenter de vous suicider ou agir sous le coup d'autres impulsions dangereuses			X

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	**Consultez votre professionnel de la santé.**		**Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement**
	Seulement si l'effet est grave	**Dans tous les cas**	
RARE			
Leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) : • perte de mémoire, difficulté à penser, confusion, difficulté à parler, à avaler ou à marcher, perte de la vision, convulsions		X	

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur;

ou

- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Entreposage :

Conserver les flacons de Benlysta au réfrigérateur, à une température de 2 à 8 °C. Les flacons doivent être gardés à l'abri de la lumière directe dans leur boîte d'origine jusqu'à leur utilisation. Ne pas congeler. Éviter d'exposer à la chaleur.

Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir plus sur Benlysta :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patients. Ce document est disponible sur le

site Web de Santé Canada (https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html), le site Web du fabricant (www.gsk.ca), ou peut être obtenu en téléphonant au 1-800-387-7374.

Le présent dépliant a été rédigé par GlaxoSmithKline Inc.

Dernière révision : 01 avril 2025

©2025 Groupe de sociétés GSK ou son concédant de licence.
Les marques de commerce sont détenues ou utilisées sous licence par le groupe de sociétés GSK.

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS – AUTO-INJECTEUR

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

BENLYSTA

Belimumab injection

Auto-injecteur pour injection sous-cutanée, 200 mg/mL

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **Benlysta** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **Benlysta**.

Mises en garde et précautions importantes

Réactions allergiques et réactions liées à la perfusion ou à l'injection, y compris l'anaphylaxie

Benlysta peut provoquer une réaction liée à la perfusion ou à l'injection ou une réaction allergique (ou d'hypersensibilité). Il peut arriver que ces réactions soient sévères et qu'elles entraînent la mort du (de la) patient(e). Elles sont plus susceptibles de se produire le jour du traitement, mais elles peuvent survenir plus tardivement. Communiquez avec votre professionnel de la santé immédiatement si vous présentez un des symptômes figurant dans la liste de la section EFFETS SECONDAIRES, Réactions allergiques et réactions liées à la perfusion ou à l'injection.

Infections sévères
Les patients recevant Benlysta peuvent présenter un risque plus élevé de contracter des infections. Certaines infections peuvent être graves et causer la mort. Téléphonez immédiatement à votre professionnel de la santé si vous vous sentez malade ou si vous présentez un des symptômes figurant dans la liste de la section EFFETS SECONDAIRES, Infection.

Leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP)
La LEMP est une affection grave du cerveau ayant été signalée chez des patients recevant Benlysta et d'autres médicaments qui affaiblissent le système immunitaire. La mort est survenue. Les signes et les symptômes de la LEMP comprennent, entre autres, la perte de mémoire, la difficulté à penser, la confusion, les troubles de la vision, la difficulté à avaler, à parler ou à marcher ou les convulsions. Téléphonez immédiatement à votre professionnel de la santé si vous présentez de nouveaux symptômes ou une aggravation des symptômes ci-dessus. Voir la section EFFETS SECONDAIRES, Leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) ci-dessous.

Idées suicidaires, tentatives de suicide ou automutilation
Si vous pensez à vous faire du mal ou à vous suicider, informez-en votre professionnel de la santé immédiatement. Voir la section EFFETS SECONDAIRES, Problèmes de santé mentale et suicide ci-dessous.

Consultez également le tableau EFFETS SECONDAIRES GRAVES ET MESURES À PRENDRE ci-dessous.

Pour quoi utilise-t-on Benlysta?

Benlysta est un médicament vendu sur ordonnance pour le traitement des adultes atteints de lupus (lupus érythémateux disséminé, ou LED) et pour les adultes atteints d'une inflammation des reins apparentée au lupus (néphrite lupique active), qui reçoivent déjà d'autres médicaments contre cette maladie.

L'emploi de Benlysta n'est pas approuvé chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans.

On ignore si l'emploi de Benlysta est sûr et efficace chez les personnes atteintes d'un lupus évolutif sévère touchant le système nerveux central. On ne sait pas non plus si l'emploi de Benlysta est efficace chez les personnes de race noire atteintes de LED.

Comment Benlysta agit-il?
Benlysta contient du *belimumab* qui appartient à un groupe de médicaments appelé *anticorps monoclonaux*.

Le lupus est une maladie du système immunitaire (le système de défense de l'organisme contre les infections). Les personnes atteintes d'un lupus évolutif présentent souvent des taux sanguins élevés d'une protéine nommée BLyS. La protéine BLyS joue un rôle dans le fonctionnement des globules blancs appelés lymphocytes B. En présence de lupus, l'activité anormale des lymphocytes B peut entraîner des lésions touchant plusieurs systèmes et organes. Benlysta se lie à la protéine BLyS et en limite l'activité. Lorsqu'il a été administré en association avec d'autres médicaments contre le lupus, Benlysta a davantage diminué l'activité de la maladie et l'inflammation des reins apparentée au lupus que ne l'avaient fait les autres médicaments administrés seuls.

Quels sont les ingrédients de Benlysta?

Ingrédient médicinal : belimumab

Ingrédients non médicinaux : chlorhydrate de L-arginine, chlorure de sodium, eau pour injection, L-histidine, monochlorhydrate de L-histidine et polysorbate 80.

Benlysta est disponible sous les formes posologiques suivantes :

<u>Auto-injecteur</u>
Seringue de verre unidose de 1 mL dans un auto-injecteur, renfermant 200 mg de belimumab.

L'auto-injecteur est conçu pour une injection sous-cutanée (sous la peau) seulement, et ne doit pas être utilisé pour une perfusion intraveineuse (pas par administration à l'aide d'une aiguille insérée dans une veine). Voir la section Comment prendre Benlysta.

Ne pas utiliser Benlysta si :

- vous avez une réaction allergique (hypersensibilité) à Benlysta (également appelé belimumab);
- vous avez une réaction allergique à l'un des ingrédients de Benlysta (voir la section Quels sont les ingrédients de Benlysta?).

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre Benlysta, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si :

- vous avez déjà eu une réaction allergique (ou d'hypersensibilité) à d'autres médicaments ou lors d'injections. Vous pourriez recevoir des médicaments pour aider à prévenir de telles réactions avant de recevoir Benlysta;
- vous avez une infection active ou de longue date ou contractez souvent des infections. Votre professionnel de la santé décidera s'il peut vous administrer Benlysta;
- vous avez reçu un diagnostic de cancer;
- vous avez des pertes de mémoire, de la difficulté à penser, à parler ou à marcher, une perte de la vision ou des problèmes similaires;
- vous avez eu des problèmes de santé mentale comme une dépression ou des idées suicidaires. Des cas de dépression, d'idées suicidaires et de tentatives de suicide ont été signalés pendant un traitement par Benlysta. Si vous êtes déprimé(e) ou pensez à vous faire du mal ou à vous suicider, communiquez avec votre professionnel de la santé ou rendez-vous tout de suite à l'hôpital. Vous trouverez peut-être utile d'en parler à un parent ou à un ami proche. Vous pourriez lui demander de lire ce feuillet, et de vous avertir s'il remarque des changements dans votre humeur ou votre comportement qui l'inquiètent;
- vous avez récemment reçu un vaccin (dans les 30 derniers jours) ou vous pensez avoir besoin d'un vaccin. Si vous suivez un traitement par Benlysta, vous ne devez pas recevoir un vaccin vivant;
- vous êtes enceinte, pensez l'être ou prévoyez le devenir. On ignore quels peuvent être les effets de Benlysta chez les femmes enceintes. Votre professionnel de la santé et vous devrez tenir compte des risques et des bienfaits possibles du traitement par Benlysta pendant la grossesse. Veuillez suivre les recommandations de votre professionnel de la santé en matière de contraception si vous êtes traitée par Benlysta et pendant au moins quatre mois suivant l'administration de la dernière dose.
  Il existe un registre pour les femmes atteintes de lupus qui reçoivent Benlysta pendant leur grossesse. Le but du registre est de récolter des renseignements concernant votre santé et celle de votre bébé. Vous pouvez demander à votre professionnel de la santé comment participer à ce registre ou vous pouvez obtenir plus de renseignements et vous inscrire en composant le 1-877-311-8972 ou en vous visitant le www.mothertobaby.org/ongoing-study/benlysta-belimumab (en anglais seulement).
- vous allaitez. Il est probable que Benlysta puisse passer dans le lait maternel humain. Votre professionnel de la santé et vous devez décider si vous prendrez Benlysta pendant l'allaitement. Si vous avez un bébé durant le traitement par Benlysta, informez-en son professionnel de la santé parce que son calendrier de vaccination pourrait être modifié.

Autres mises en garde :

L'association de Benlysta avec d'autres médicaments qui agissent sur les lymphocytes B pourrait diminuer l'efficacité de votre système immunitaire et accroître votre risque de contracter une infection grave.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits et les médicaments alternatifs.

Les produits suivants pourraient interagir avec Benlysta : médicaments biologiques ou anticorps monoclonaux qui peuvent influer sur votre système immunitaire.

Comment prendre Benlysta :

Benlysta est offert en auto-injecteur.

Vous ou votre aidant recevrez une formation sur les signes et symptômes de réactions allergiques (voir la section Effets secondaires graves et mesures à prendre).

Votre professionnel de la santé vous montrera, à vous ou à votre aidant, comment injecter Benlysta. Il pourra alors décider que vous ou votre aidant pouvez injecter Benlysta. N'essayez pas de vous injecter Benlysta vous-même avant que votre professionnel de la santé vous ait enseigné la bonne façon de faire les injections. Veuillez lire le MODE D'EMPLOI DE L'AUTO-INJECTEUR Benlysta qui se trouve dans votre boîte de Benlysta.

Benlysta doit être injecté sous la peau dans la région de l'abdomen ou du haut de la jambe (cuisse). Vous devez injecter Benlysta dans une région différente de votre corps à chaque injection. Ne l'injectez pas toujours exactement au même endroit. (Si vous êtes atteint(e) de néphrite lupique, vous aurez peut-être besoin d'administrer votre dose en 2 injections; espacez les injections d'au moins 5 centimètres [2 pouces].) Vous ne devez pas faire d'injections dans les endroits où la peau est sensible, meurtrie, rouge ou dure. Chaque auto-injecteur permet une seule injection; après l'injection, jetez toute portion inutilisée.

Utilisez toujours ce médicament exactement comme votre professionnel de la santé vous l'a indiqué. Si vous avez des questions ou ne comprenez pas le MODE D'EMPLOI, adressez-vous à votre professionnel de la santé.

Dose habituelle :

<u>Lupus (lupus érythémateux disséminé)</u>
La dose recommandée est de 200 mg (1 injection) par semaine, injectée sous la peau le même jour chaque semaine.

<u>Néphrite lupique</u>
Pour commencer le traitement, la dose recommandée est de 400 mg (2 injections) par semaine, injectée sous la peau le même jour chaque semaine pendant 4 semaines. Par la suite, la dose recommandée est de 200 mg (1 injection) par semaine.

Surdosage :

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de Benlysta, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous oubliez une dose de Benlysta, injectez-la dès que possible. Par la suite, vous pouvez continuer de faire vos injections le jour habituel ou commencer un nouvel horaire à partir du jour de l'injection de la dose oubliée.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à Benlysta?

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez Benlysta. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires très fréquents survenus au cours des études sur Benlysta (administré en perfusion intraveineuse ou en injection sous-cutanée) comprenaient les suivants :

- nausées, diarrhée, fièvre, maux de tête, infections, douleur*/rougeur*/démangeaisons/enflure*/ecchymose* au point d'injection.
  ** injection sous-cutanée seulement*

Les effets secondaires fréquents survenus au cours des études sur Benlysta (administré en perfusion intraveineuse ou en injection sous-cutanée) comprenaient les suivants :

- congestion ou écoulement nasal, mal de gorge, bronchite, troubles du sommeil, douleurs dans les jambes ou les bras, dépression, vomissements, maux d'estomac ou de ventre, infections de la vessie ou des reins ou douleur quand vous urinez, mal de dents, douleur, soudaine hausse de pression artérielle, trouble de la parole, douleurs articulaires, infection à levures chez les femmes, battements de cœur rapides, excès de gras dans le foie, indigestion, prise de poids, yeux secs, réaction allergique, changements dans les analyses de laboratoire, y compris baisse de la numération des globules blancs (leucopénie, neutropénie), présence de globules blancs dans l'urine (leucocyturie) et faible taux de potassium (hypokaliémie).

Réactions allergiques et réactions liées à la perfusion ou à l'injection : Benlysta peut provoquer une réaction liée à la perfusion ou à l'injection ou une réaction allergique (ou d'hypersensibilité). Ces réactions peuvent toucher de 1 à 10 patients sur 100. Il peut arriver que ces réactions soient sévères et qu'elles entraînent la mort du patient. Elles sont plus susceptibles de se produire le jour du traitement, mais elles peuvent survenir plus tardivement, même de 5 à 10 jours après l'administration d'une dose du médicament (ou encore avant ou après cette période). Les symptômes d'une réaction liée à la perfusion ou à l'injection et d'une réaction d'hypersensibilité (aussi appelées anaphylaxie) sont similaires et peuvent comprendre les suivants : difficultés respiratoires ou essoufflement, respiration sifflante, enflure de la langue, de la gorge ou du visage, démangeaisons, éruption cutanée, fièvre, tension artérielle basse (pouvant causer des sensations ébrieuses [étourdissements] lorsque vous vous mettez en position debout), tension artérielle élevée, fréquence cardiaque ralentie, douleur musculaire, douleur articulaire, étourdissements, nausées, fatigue et maux de tête. Informez votre professionnel de la santé si vous présentez l'un ou l'autre de ces signes ou symptômes. Veuillez consulter le tableau ci-dessous pour obtenir de plus amples renseignements.

Infection : Benlysta est un médicament qui exerce des effets sur votre système immunitaire. Les patients recevant Benlysta peuvent présenter un risque plus élevé d'être malades ou de contracter des infections, y compris infection des voies respiratoires, infection rénale, infection du nez et de la gorge, infection intestinale, etc. Ces infections peuvent toucher plus d'un patient sur 10 traités par Benlysta. Au cours des essais cliniques sur Benlysta, les cas de décès chez les patients atteints d'infections graves ont été plus nombreux dans le groupe Benlysta que dans le groupe placebo. Téléphonez

immédiatement à votre professionnel de la santé si vous vous sentez malade ou si vous manifestez l'un des symptômes suivants, qui pourrait être un signe précoce d'une infection grave :

- fièvre;
- sensation de grande fatigue;
- toux, problèmes respiratoires;
- symptômes pseudo-grippaux;
- chaleur, rougeur ou douleur à la peau;
- diarrhée, vomissements;
- sensation de brûlure quand vous urinez.

Vous ne devez pas entreprendre un traitement par Benlysta si vous avez une infection à moins que votre professionnel de la santé ne vous dise que vous pouvez recevoir le traitement.

Leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) : La leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) est une affection grave du cerveau pouvant être mortelle. Votre risque d'être atteint d'une LEMP pourrait être plus élevé si vous êtes traité(e) par des médicaments qui affaiblissent le système immunitaire, y compris Benlysta. Téléphonez immédiatement à votre professionnel de la santé si vous présentez des pertes de mémoire, de la difficulté à penser, de la confusion, de la difficulté à avaler, à parler ou à marcher, une perte de la vision, des convulsions ou des problèmes similaires ayant duré pendant plusieurs jours. Si vous aviez ces symptômes avant de recevoir Benlysta, avisez votre professionnel de la santé s'ils ont changé. Il est conseillé que votre professionnel de la santé vous dirige vers un neurologue ou un autre spécialiste approprié.

Cancer : Benlysta peut affaiblir votre immunité. Les médicaments qui affaiblissent le système immunitaire peuvent également accroître le risque de présenter certains cancers.

Problèmes de santé mentale et suicide : Pendant le traitement par Benlysta, les symptômes de problèmes de santé mentale peuvent inclure les suivants :

- penser au suicide ou à la mort;
- imaginer de vous faire du mal à vous-même ou aux autres;
- tenter de vous suicider ou agir sous le coup d'autres impulsions dangereuses;
- troubles du sommeil (insomnie);
- apparition ou aggravation d'une anxiété;
- apparition ou aggravation d'une dépression;
- autres changements inhabituels de votre comportement ou de votre humeur.

Avisez votre professionnel de la santé si ces sensations changent ou s'aggravent durant votre traitement par Benlysta.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	**Consultez votre professionnel de la santé.**		**Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement**
	Seulement si l'effet est grave	**Dans tous les cas**	
TRÈS COURANT			
Infections, qui pourraient devenir graves et causer le décès : • fièvre • frissons • douleur ou sensation de brûlure pendant que vous urinez, ou mictions fréquentes (avoir souvent envie d'uriner) • diarrhée sanglante • toux avec mucus		X	
COURANT			
Dépression : • apparition ou aggravation d'une dépression • apparition ou aggravation d'une anxiété • troubles du sommeil (insomnie) • autres changements inhabituels de votre comportement ou de votre humeur			X

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	**Consultez votre professionnel de la santé.**		**Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement**
	Seulement si l'effet est grave	**Dans tous les cas**	
PEU COURANT			
Réactions allergiques ou réactions liées à la perfusion ou à l'injection sévères : • réactions allergiques sévères, parfois accompagnées d'un œdème (enflure) du visage ou de la bouche, causant des difficultés à respirer • œdème du visage, des lèvres et de la langue • éruptions cutanées, pouvant être accompagnées de démangeaisons et de boursouflures (bosses) cutanées, ou urticaire • baisse de la tension artérielle (pouvant causer des étourdissements lorsque vous vous mettez en position debout) • fréquence cardiaque ralentie • difficultés respiratoires, essoufflement			X
Idées suicidaires ou tentatives de suicide : • penser au suicide ou à la mort • imaginer de vous faire du mal ou de faire du mal à d'autres • tenter de vous suicider ou agir sous le coup d'autres impulsions dangereuses			X

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	**Consultez votre professionnel de la santé.**		**Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement**
	Seulement si l'effet est grave	**Dans tous les cas**	
RARE			
Leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) : • perte de mémoire, difficulté à penser, confusion, difficulté à parler, à avaler ou à marcher, perte de la vision, convulsions		X	

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur;

ou

- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Entreposage :

Si vous utilisez Benlysta à la maison, il est important que vous le conserviez au réfrigérateur à une température de 2 à 8 °C. Sortez Benlysta du réfrigérateur 30 minutes avant de l'utiliser. Ne congelez pas Benlysta. Laissez Benlysta dans sa boîte d'origine pour le protéger de la lumière. Ne l'agitez pas. Ne l'utilisez pas s'il est tombé sur une surface dure. Ne retirez le capuchon de l'auto-injecteur qu'au

moment de l'injection. Jetez de façon sécuritaire tout médicament qui est périmé ou qui n'est plus nécessaire.

Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir plus sur Benlysta :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patients. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html), le site Web du fabricant (www.gsk.ca), ou peut être obtenu en téléphonant au 1-800-387-7374.

Le présent dépliant a été rédigé par GlaxoSmithKline Inc.

Dernière révision : 01 avril 2025

©2025 Groupe de sociétés GSK ou son concédant de licence.
Les marques de commerce sont détenues ou utilisées sous licence par le groupe de sociétés GSK.

BENLYSTA (belimumab injection)

MODE D'EMPLOI – Auto-injecteur

Pour administration une fois par semaine

Auto-injecteur Benlysta (belimumab injection)

VEUILLEZ D'ABORD LIRE LES SECTIONS CI-DESSOUS

Vous devez lire ce MODE D'EMPLOI en plus du feuillet RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS qui se trouve dans votre emballage Benlysta. Communiquez avec votre professionnel de la santé si vous avez des questions sur Benlysta.

Votre professionnel de la santé vous enseignera comment utiliser l'auto-injecteur Benlysta, comme il est indiqué dans ce mode d'emploi. L'auto-injecteur doit servir **seulement** à l'injection sous-cutanée (**sous la peau**). Adressez-vous à votre professionnel de la santé si vous avez des questions sur la façon d'utiliser l'auto-injecteur Benlysta.

Vous devez utiliser l'auto-injecteur en suivant ce mode d'emploi, sinon il pourrait ne pas fonctionner correctement. Vous devez aussi recevoir une formation sur la façon d'utiliser l'auto-injecteur.

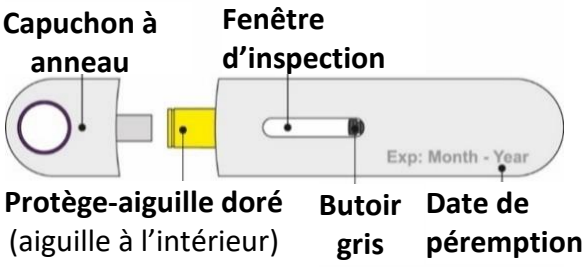
Renseignements importants sur l'entreposage

- Ne le sortez du réfrigérateur que 30 minutes avant l'utilisation.
- Laissez dans la boîte pour protéger de la lumière.
- Gardez hors de la portée des enfants.
- Conservez à l'abri de la chaleur et de la lumière du soleil.
- **Ne** congelez **pas**. Si l'auto-injecteur a été congelé, **ne** l'utilisez **pas**, même s'il est décongelé.
- N'utilisez pas l'auto-injecteur et **ne** le remettez **pas** au réfrigérateur s'il est resté à la température ambiante pendant plus de 12 heures.

Mises en garde importantes

- L'auto-injecteur doit être utilisé une seule fois et ensuite être jeté.
- **Ne** partagez votre auto-injecteur Benlysta avec **aucune** autre personne.
- **Ne** l'agitez **pas**.
- **Ne** l'utilisez **pas** s'il est tombé sur une surface dure.
- Attendez **juste avant** l'injection pour enlever le capuchon à anneau.

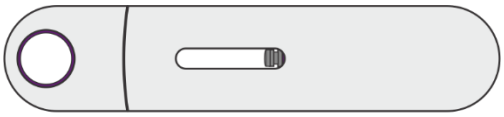
Figure A. Parties de l'auto-injecteur Benlysta



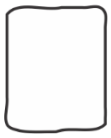
1. **Rassemblez les fournitures.**

- Sortez du réfrigérateur un plateau scellé renfermant un auto-injecteur.
- Remettez les autres auto-injecteurs (le cas échéant) au réfrigérateur.
- Trouvez une surface propre et bien éclairée où vous serez à l'aise, et placez les fournitures suivantes de manière à les avoir à portée de la main :
  - Auto-injecteur Benlysta;
  - Tampon imbibé d'alcool (non inclus);
  - Tampon de gaze ou d'ouate (non inclus);
  - Contenant vide à couvercle hermétique (non inclus) pour la mise au rebut de l'auto-injecteur.
- Ne faites pas l'injection si vous n'avez pas toutes les fournitures énumérées ci-dessus (voir aussi la Figure B).

Figure B. Fournitures nécessaires pour l'injection



Auto-injecteur Benlysta



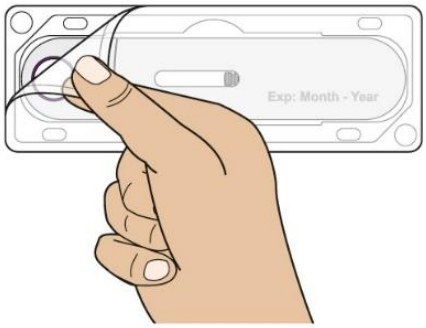
Tampon d'alcool
(non inclus)

Tampon d'ouate ou de gaze
(non inclus)

Sortez l'auto-injecteur

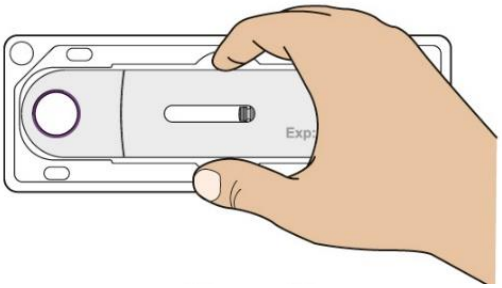
- Enlevez la pellicule en la tirant à partir de l'angle du plateau (voir Figure C).

Figure C. Enlevez la pellicule du plateau



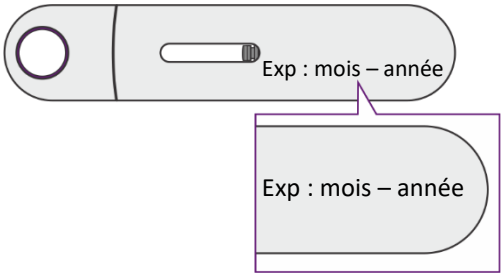
- Saisissez l'auto-injecteur à mi-hauteur (au niveau de la fenêtre d'inspection) et retirez-le délicatement du plateau (voir Figure D).

Figure D. Retirez l'auto-injecteur du plateau



Vérifiez la date de péremption

Figure E. Vérifiez la date de péremption



- **N'**utilisez **pas** l'auto-injecteur si la date de péremption est dépassée.

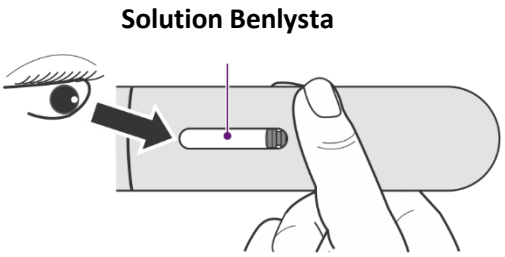
2. Préparez et inspectez l'auto-injecteur

- Laissez l'auto-injecteur reposer à la température ambiante pendant 30 minutes (voir la Figure F).
- **Ne** réchauffez **pas** l'auto-injecteur de quelque autre façon que ce soit. Par exemple, ne le mettez pas dans un four à micro-ondes, dans l'eau chaude ni sous la lumière directe du soleil.
- **N'**enlevez **pas** le capuchon à anneau pendant cette étape.

Figure F. Attendez 30 minutes

- En regardant dans la fenêtre d'inspection, vérifiez si la solution Benlysta est incolore ou légèrement jaune (voir la Figure G).
- Il est normal de voir une ou plusieurs bulles d'air dans la solution.
- N'utilisez pas l'auto-injecteur si la solution semble trouble, décolorée ou contient des particules.

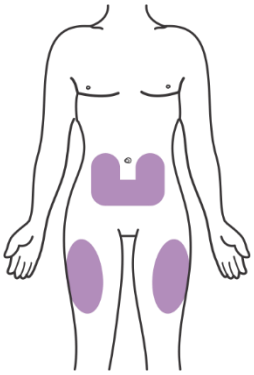
Figure G. Inspectez la solution Benlysta



3. Choisissez et nettoyez le point d'injection.

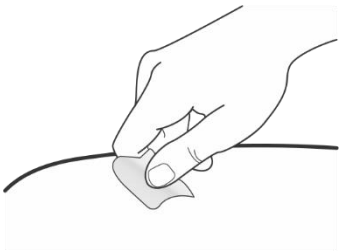
- Choisissez un point d'injection (abdomen ou cuisse) dans les régions illustrées à la Figure H.
- N'utilisez pas toujours le même point d'injection et évitez les régions où la peau est sensible, meurtrie, rouge ou dure.
- Dans le cas où vous auriez besoin d'administrer votre dose en 2 injections, espacez les injections d'au moins 5 centimètres (2 pouces) si vous injectez dans la même région.
- **N'**injectez **pas** à moins de 5 centimètres (2 pouces) du nombril.

Figure H. Choisissez un point d'injection



- Lavez-vous les mains.
- Nettoyez le point d'injection avec un tampon imbibé d'alcool. Laissez la peau sécher à l'air (voir la Figure I).
- Ne retouchez pas à cette région de la peau avant de faire l'injection.

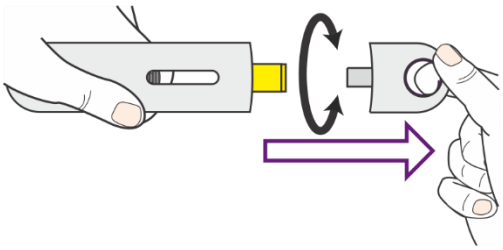
Figure I. Nettoyez le point d'injection



4. Préparez l'injection.

- Enlevez le capuchon à anneau juste avant de faire l'injection.
- Enlevez le capuchon à anneau en le tirant ou en le tournant. Vous pouvez le tourner dans le sens des aiguilles d'une montre ou dans le sens contraire (voir la Figure J).
- Ne remettez pas le capuchon à anneau sur l'auto-injecteur.

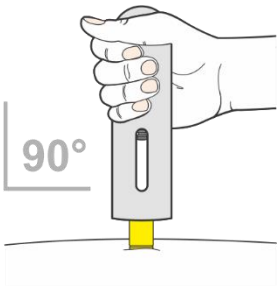
Figure J. Enlevez le capuchon à anneau



5. Mettez en place l'auto-injecteur Benlysta.

- Tenez l'auto-injecteur dans une position qui vous permet d'être à l'aise et de voir la fenêtre d'inspection. C'est important pour obtenir la confirmation que vous avez injecté une dose complète (voir Figure K).
- Au besoin, consolidez le point d'injection en lissant ou en étirant la peau.
- Positionnez l'auto-injecteur juste au-dessus du point d'injection (angle de 90 degrés). Assurez-vous que le protège-aiguille doré est bien à plat sur la peau.

Figure K. Mettez l'auto-injecteur en place



6. Injectez Benlysta et inspectez la peau

- Poussez fermement l'auto-injecteur vers le bas jusqu'à ce qu'il soit sur le point d'injection et maintenez-le en place (voir Figure L), ce qui va introduire l'aiguille et commencer l'injection.
- Vous entendrez un « premier clic » au début de l'injection et verrez que l'indicateur violet commence à bouger dans la fenêtre d'inspection (voir la Figure M).
- Tenez l'auto-injecteur enfoncé jusqu'à ce que l'indicateur violet ne bouge plus. Il pourrait y avoir un « deuxième clic » quelques secondes avant l'arrêt de l'indicateur violet (voir la Figure N).
- L'injection complète peut prendre jusqu'à 15 secondes.
- Lorsque l'injection est terminée, levez l'auto-injecteur.
- Il pourrait y avoir une petite quantité de sang au point d'injection. Au besoin, exercez une pression sur le point d'injection avec un tampon d'ouate ou de gaze.
- **Ne** frottez **pas** le point d'injection.

Figure L. Maintenez l'auto-injecteur vers le bas

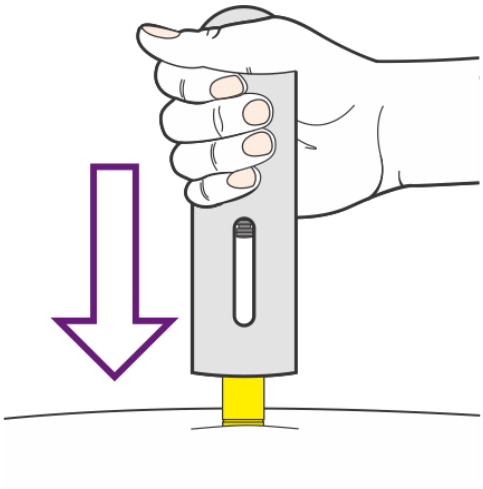


Figure M. Commencez l'injection

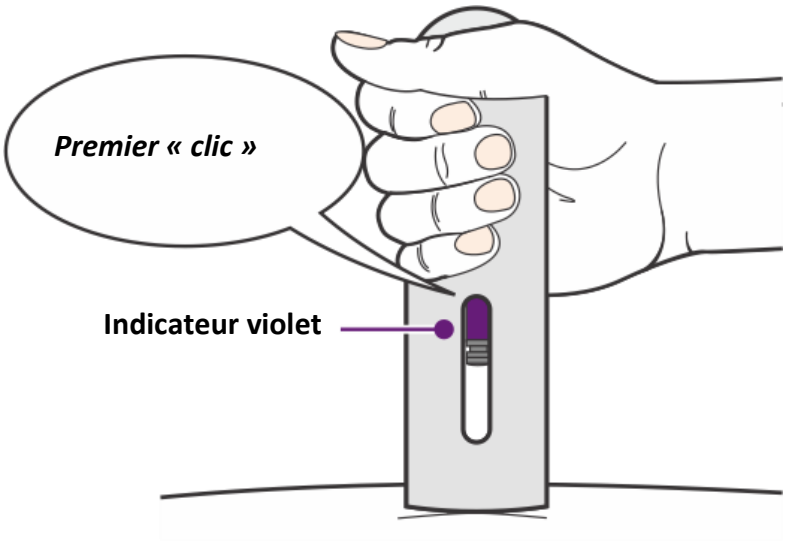
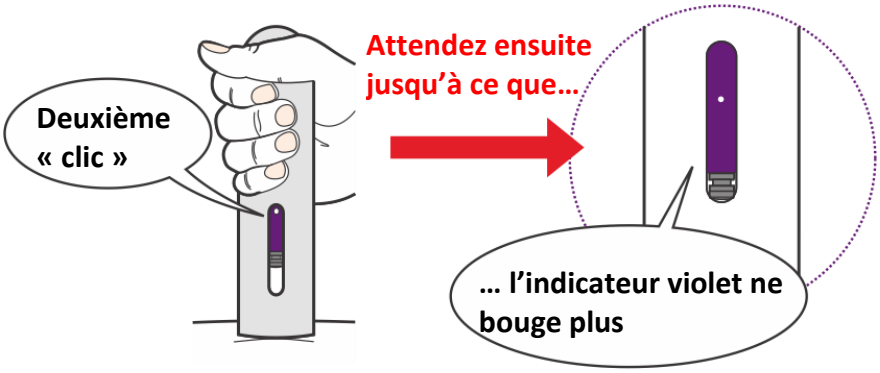


Figure N. Terminez l'injection



7. Mettez l'auto-injecteur au rebut

- Jetez l'auto-injecteur utilisé et le capuchon à anneau dans un contenant vide à couvercle hermétique.
- Demandez à votre professionnel de la santé quelle est la façon appropriée de mettre au rebut un auto-injecteur utilisé ou un contenant d'auto-injecteurs utilisés. Gardez toujours les auto-injecteurs utilisés et le contenant d'auto-injecteurs utilisés hors de la portée des enfants.
- Ne jetez pas l'auto-injecteur utilisé ni le contenant d'auto-injecteurs utilisés dans le bac de recyclage ni dans les ordures ménagères.

Dernière révision : 01 avril 2025

©2025 Groupe de sociétés GSK ou son concédant de licence.
Les marques de commerce sont détenues ou utilisées sous licence par le groupe de sociétés GSK.