

Benlysta de l'IV à la sous – cutanée

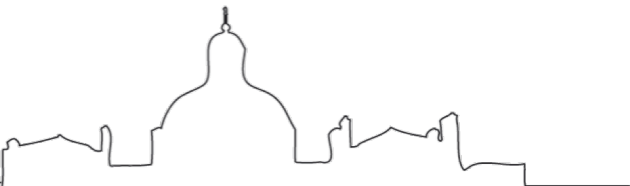
Le point en pratique clinique



Pr Zahir Amoura
Service de Médecine Interne 2
Centre national de référence Lupus et SAPL
zahir.amoura@aphp.fr

Conflit(s) d'intérêt(s)

- Intérêts financiers
 - Néant
- Liens durables ou permanents
 - Néant
- Interventions ponctuelles:
 - Activité de conseil : GSK , UCB, Astra Zeneca
 - Essais cliniques, travaux scientifiques : Amgen, BMS, GSK, Roche, Merck,Boehringer, Neovacs, Astra Zeneca, Lilly, Biogen,
- Intérêts indirects:
 - Invitations à des congrès nationaux ou internationaux : GSK , Grifols, LFB, BMS, Actelion , Roche,



Lupus Systémique : Traitement à Court Terme

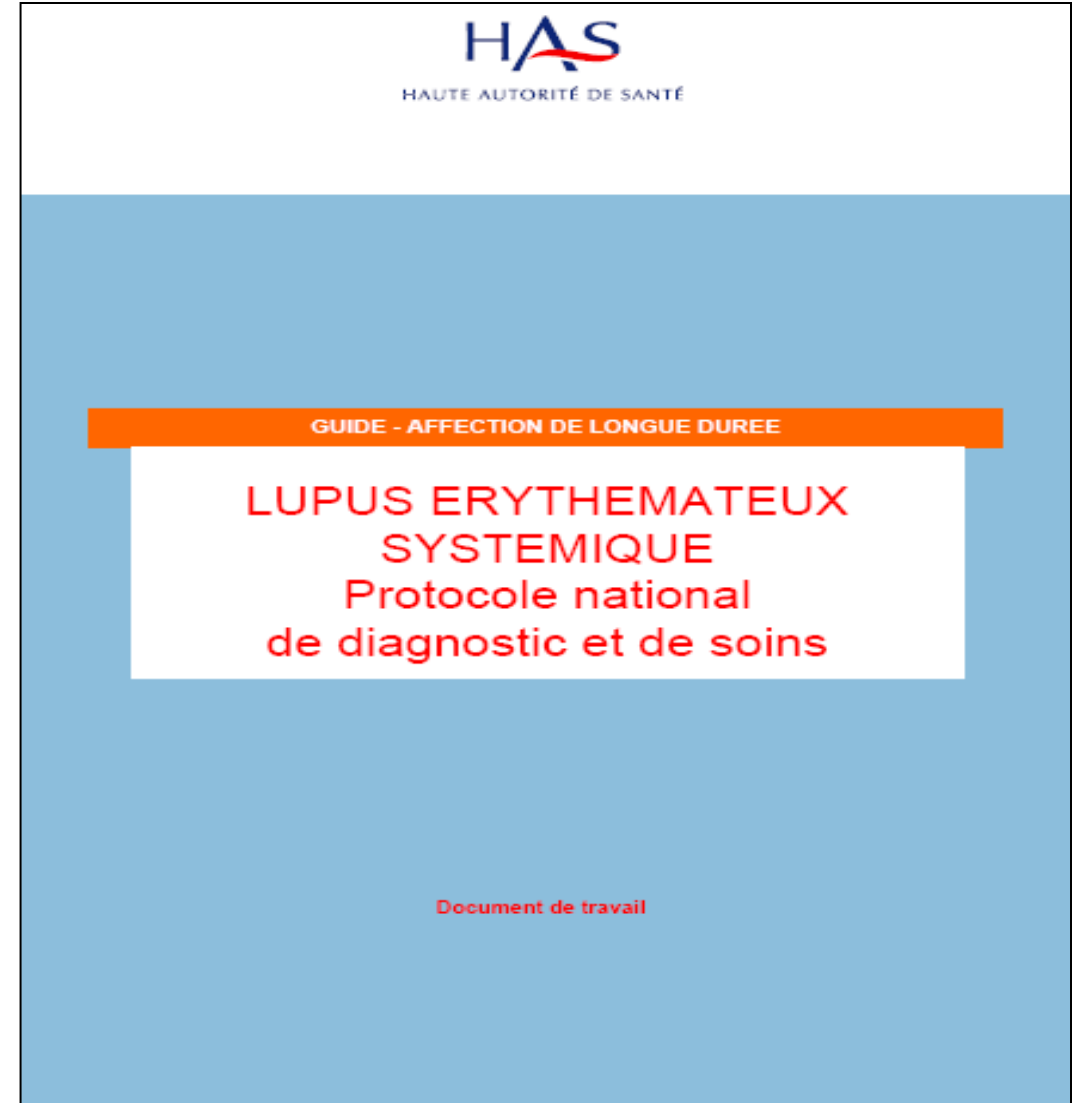
La Riposte Graduée

1^{ère} intention ?

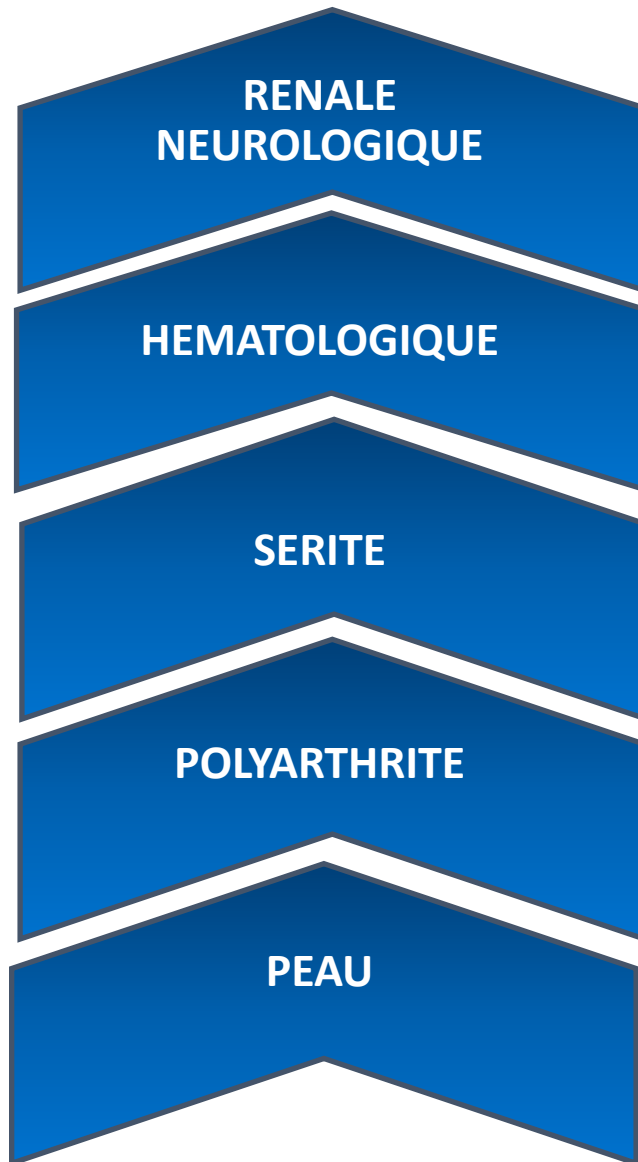
2^{ème} intention ?

3^{ème} intention ?
lupus réfractaire

+ contraintes
Maladie Chronique



La Riposte Graduée



1^{ère} intention

PREDNISONNE 1 mg/kg
EDX ou MMF puis MMF ou AZA

PREDNISONNE
1-2 mg/kg

BOLUS de METHYLPREDNISOLONE
PREDNISONNE 0.5 mg/kg

PLAQUENIL
AINS
PREDNISONNE

PLAQUENIL

2^{ème} intention

RITUXIMAB

METHOTREXATE

METHOTREXATE
THALIDOMIDE

LUPUS
REFRACTAIRES
(25%)



Belimumab IV chez l'adulte: trois études cliniques pivotales randomisées

Etude	Patients inclus	Critères d'inclusion	Résultats du critère principal
BLISS-52¹ <ul style="list-style-type: none"> BEL 1mg/kg +T standard BEL 10mg/kg +T standard Placebo + T standard 	867	<ul style="list-style-type: none"> Age ≥ 18 ans Diagnostic de lupus systémique défini selon les critères de l'ACR Lupus systémique actif défini par score SELENA-SLEDAI ≥ 6 (Bliss 52 et Bliss 76) ou Score SELENA-SLEDAI ≥ 8 (Bliss Asie) Sérologie lupique positive (AAN ≥ 1:80 et/ou anti-ADN natif ≥ 30 UI/ml) Traitement standard pour le lupus inchangé depuis au moins 30 jours 	SRI Placebo = 44% SRI Belimumab 10mg/kg = 58% P = 0.0006
BLISS-76² <ul style="list-style-type: none"> BEL 1mg/kg +T standard BEL 10mg/kg + T standard Placebo + T standard 	826		SRI Placebo = 33.5 % SRI Belimumab 10 mg/kg = 43.2 % P = 0.017
BLISS Asie³ <ul style="list-style-type: none"> BEL 10mg/kg + T standard Placebo + T standard 	702		SRI Placebo = 40.1% SRI Belimumab 10 mg/kg = 53.8% P < 0.0001

1. Navarra SV et al. Efficacy and safety of belimumab in SLE. Lancet 2011; 377 :6736

2. Furie R et al. A phase III randomised, placebo controlled of Belimumab that inhibits B Lymphocyte stimulation, Arthritis Rheum, 2011, 63; 3918-3930

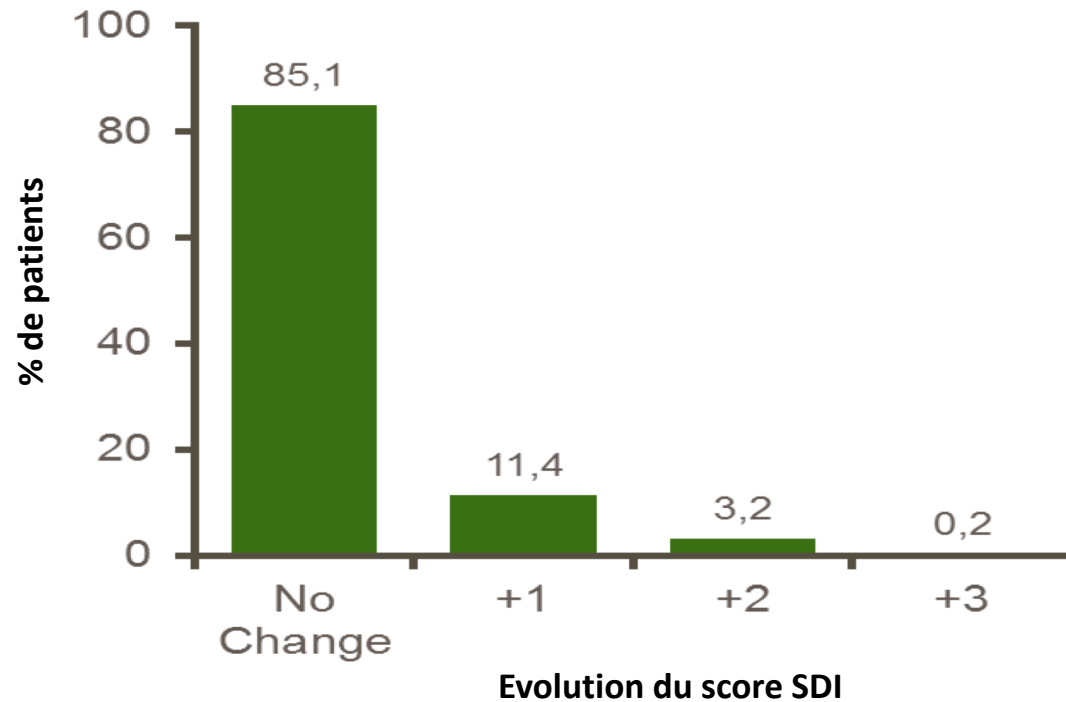
3. Zhang F et al. A pivotal phase III, randomised, placebo-controlled study of belimumab in patients with SLE located in China, Japan and South Korea; Ann Rheum Dis 2018;77:355–363

Belimumab IV chez l'adulte: trois études cliniques pivotales randomisées

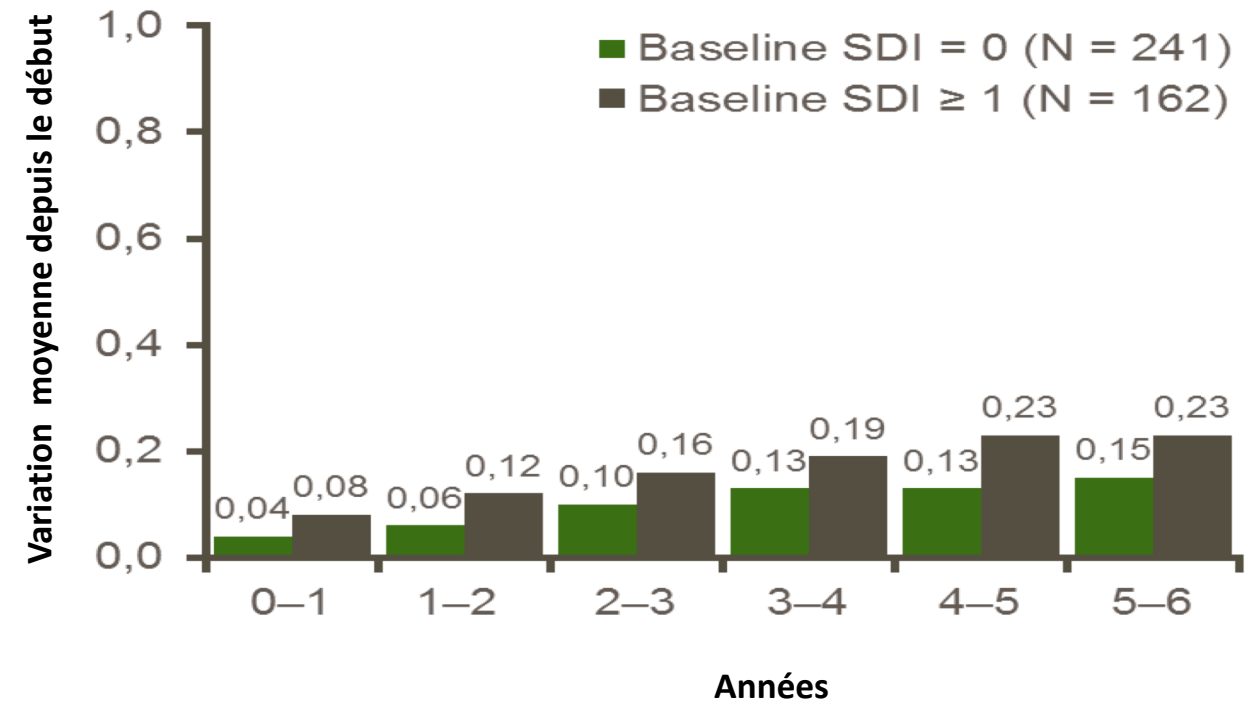
Etude	Critères d'inclusion	Résultats du critère principal
BLISS-52¹ <ul style="list-style-type: none"> • BEL 1mg/kg +T standard • BEL 10mg/kg +T standard • Placebo + T standard 	<ul style="list-style-type: none"> • Age ≥ 18 ans • Diagnostic de lupus systémique défini selon les critères de l'ACR • Lupus systémique actif défini par score SELENA-SLEDAI ≥ 6 (Bliss 52 et Bliss 76) ou Score SELENA-SLEDAI ≥ 8 (Bliss Asie) • Sérologie lupique positive (AAN $\geq 1:80$ et/ou anti-ADN natif ≥ 30 UI/ml) • Traitement standard 	SRI Placebo = 44% SRI Belimumab 10mg/kg = 58% P = 0.0006
BLISS-76² <ul style="list-style-type: none"> • BEL 1mg/kg +T standard • BEL 10mg/kg + T standard • Placebo + T standard 		SRI Placebo = 33.5 % SRI Belimumab 10 mg/kg = 43.2 % P = 0.017
BLISS Asie³ <ul style="list-style-type: none"> • BEL 10mg/kg + T standard • Placebo + T standard 		SRI Placebo = 40.1% SRI Belimumab 10 mg/kg = 53.8% P < 0.0001

Score SDI au niveau des études de suivi en ouvert à long terme de Bliss-52 et Bliss-76 poolées

Variation du score SDI entre début de l'étude et années 5-6 (N = 403)



Variation moyenne du score SDI depuis le début de l'étude



SDI = Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology damage index.

BENLYSTA IV

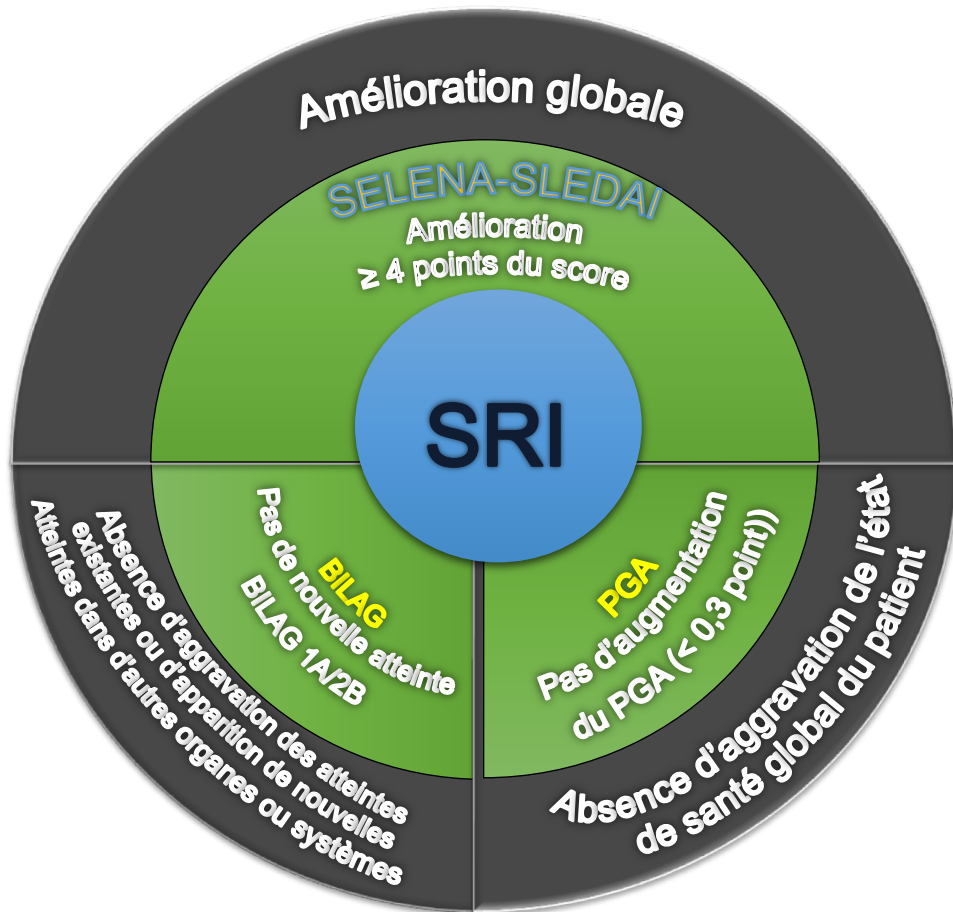
Analyse combinée des études contrôlées de phases 2-3

Effets indésirables d'intérêt particulier

Système classe organe		Placebo (N=675), %	Benlysta 10 mg/kg (N=674), %
Tous effets indésirables confondus	≥ 1 effet indésirable	92,7	93,0
	≥ 1 effet indésirable grave et/ou sévère	22,4	23,3
Réactions liées à la perfusion incluant les réactions d'hypersensibilité	Total	14,7	16,9
	Graves	0,4	0,9
	Ayant entraîné l'arrêt de Benlysta	0,3	1,0
Réactions d'hypersensibilité	Total	0,1	0,4
	Graves	0	0,3
	Ayant entraîné l'arrêt de Benlysta	0	0,3
Infections	≥ 1 infection	67,4	70,8
	≥ 1 infection grave	5,5	5,3
	≥ 1 infection sévère	3,4	2,7
	Ayant entraîné l'arrêt de Benlysta	1,2	0,6
	Ayant entraîné le décès	0,1	0,4
	- Cellulite	6,7	6,4
	- Sepsis	0,4	0,7
	- Infections fongiques	3,4	2,5
	- Infections à Herpes Simplex Virus	8,0	6,8
	- Infections respiratoires	49,5	53,0
	Infections respiratoires hautes	44,4	45,8
	Infections respiratoires basses	8,9	12,3
	Pneumonies	2,7	2,4
	- Infections opportunistes	0	0,3
Affections psychiatriques	Total	12,4	15,9
	Graves	0,4	1,2
	- Dépression	4,0	5,8
	Dépression grave	0,1	0,4
	- Suicide	0	0,1
	- Insomnie	5,5	7,0
	- Anxiété	2,8	2,2

SLE Responder Index (SRI)

Nouveau score composite = SLE Responder Index (SRI)



Patient répondeur

Réduction ≥ 4 -points du score SS

et

Pas de nouvelle poussée BILAG
1A/2B

et

Pas de détérioration du PGA
(augmentation < 0.3 point)

Belimumab IV : la vraie vie?

Clinical Reviews in Allergy & Immunology (2018) 54:331–343

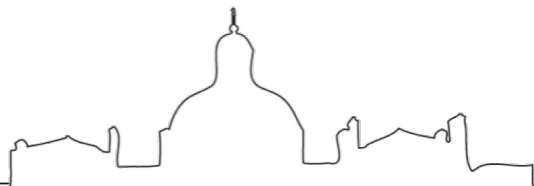
<https://doi.org/10.1007/s12016-018-8675-2>



CrossMark

Effectiveness, Tolerability, and Safety of Belimumab in Patients with Refractory SLE: a Review of Observational Clinical-Practice-Based Studies

Francesca Trentin¹ · Mariele Gatto¹ · Margherita Zen¹ · Larosa Maddalena¹ · Linda Nalotto¹ · Francesca Saccon¹ · Elisabetta Zanatta¹ · Luca Iaccarino¹ · Andrea Doria¹ 



Belimumab IV : la vraie vie?

Table 1 Summary of the OBSErve studies

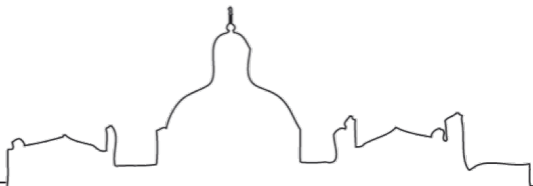
Study [reference]	OBSErve US [24]	OBSErve Spain [26]	OBSErve Canada [28]	OBSErve Germany [27]
No. of patients	501	64	52	102
Study design	Observational cohort study: <ul style="list-style-type: none">Retrospective chart-review 6 months prior and 12 months after 1st infusionProspective follow-up for 12 months	Multicenter retrospective medical chart-review study	Retrospective chart review cohort study following 6 months of belimumab therapy	Retrospective cohort study, 6 months before and after belimumab initiation.
Duration of follow-up	24 months	6 months		
Inclusion criteria	Age ≥ 18 years, ≥ 6 months of documented medical history, ≥ 6 months or 8 intravenous infusions of belimumab 10 mg/kg			Age ≥ 18 years, ≥ 6 months of documented medical history, at least 1 infusion of belimumab 10 mg/kg
Exclusion criteria	Current enrollment in a SLE-related trial			
Primary outcome	Physician-assessed overall clinical response at months 6, 12, 18, 24 <ul style="list-style-type: none">$\geq 20\%$ at month 6: 88.4%$\geq 50\%$ at month 6: 48.7%$\geq 20\%$ continued improvement (months 18-24): 54.9%$\geq 50\%$ continued improvement (months 18-24): 32.1%	Physician-assessed overall clinical response at month 6 <ul style="list-style-type: none">$\geq 20\%$ in 72% of patients$\geq 50\%$ in 52% of patients$\geq 80\%$ in 27% of patients	Physician-assessed overall clinical response at month 6 <ul style="list-style-type: none">$\geq 20\%$ in 80.8% of patients,$\geq 50\%$ in 57.7% of patients$\geq 80\%$ in 17.3% of patients	Physician-assessed overall clinical response at month 6 <ul style="list-style-type: none">$\geq 20\%$ in 78.0% of patients$\geq 50\%$ in 42.0% of patients$\geq 80\%$ in 9.4% of patients

Belimumab IV : la vraie vie en France ?

Séance Médecine interne, salle Chartreuse, Espace PELVOUX

Rémission et faible activité clinique sous traitement par belimumab dans le lupus systémique actif malgré les traitements standard

N. Sbeih, A. Mathian, M. Pha, M. Pineton de Chambrun , F. Cohen Aubart, J. Haroche, M. Hie , N. Benameur, D.L.T.H Boutin, P. Chérin, H.Devilliers, Z. Amoura.



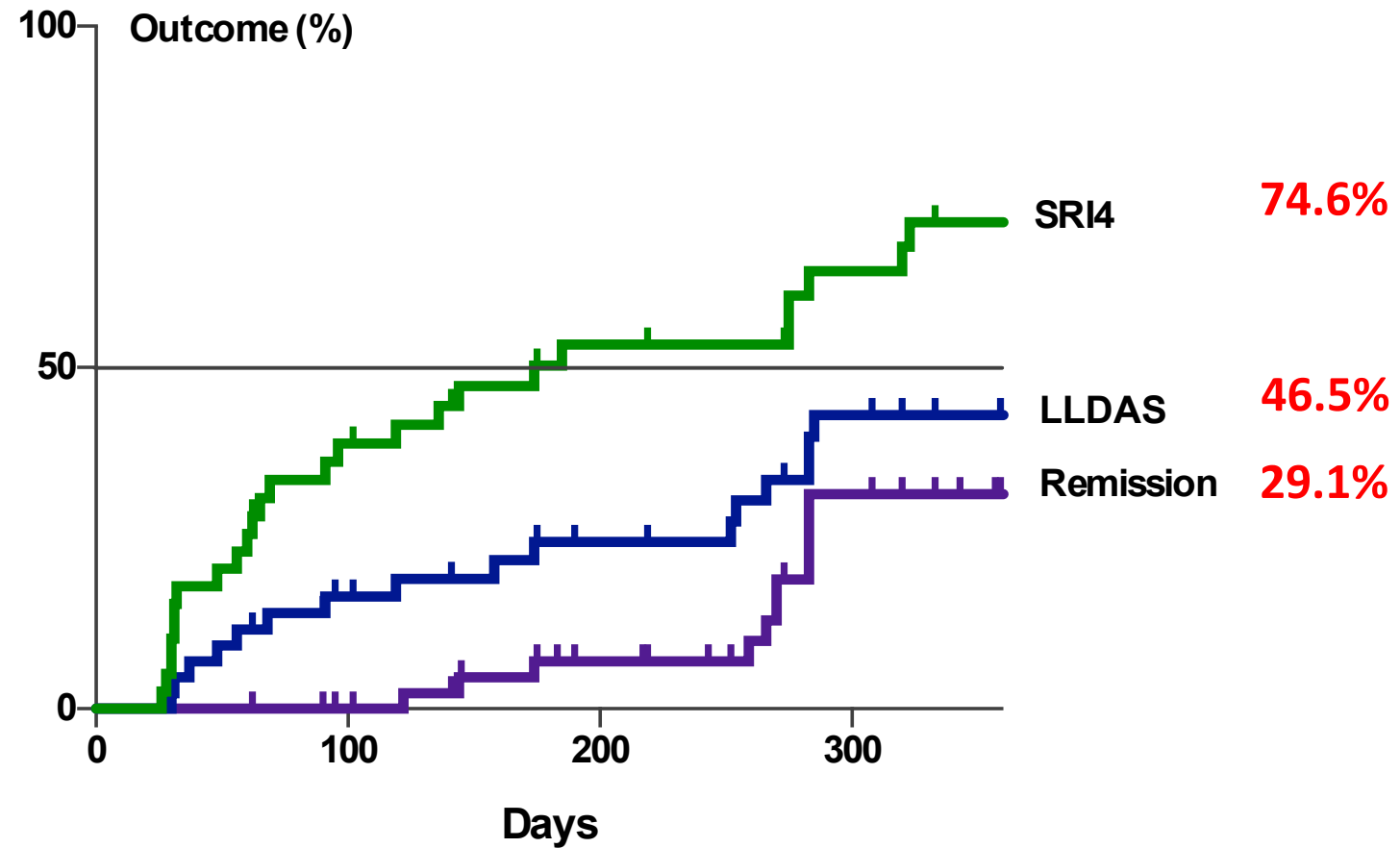
Caractéristiques patients et indications

	Patients (n=50)
Femmes	47 (90)
Age années, médiane (extrêmes)	37.6 (17.5-64.9)
Durée de la maladie années, médiane (extrêmes)	5.9 (0.7-7.1)
Tabagisme actif	18 (36)
Indications	Patients (n=50)
Articulaire	32 (64)
Cutanée	9 (18)
Articulaire et cutanée	7 (14)
Articulaire cutanée et péricardite	1 (2)
Articulaire et péricardite	1 (2)

Activité initiale et traitements associés

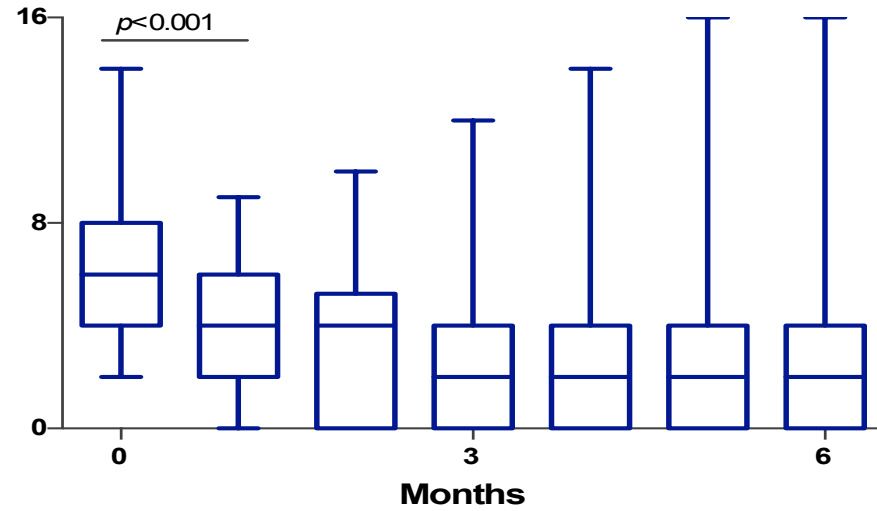
Patients (n=50)			
SELENA-SLEDAI médiane (extrêmes)	6 (2-14)		
≥ 1 BILAG A ou B	48 (96)		
Poussée	49 (98)		
PGA médiane (extrêmes)	0.6 (0.4-1.5)		
Traitements associés			
Hydroxychloroquine	45 (90)	[HCQ] > 750 ng/mL	38/45(84%)
Prednisone	45 (90)	Médiane (range)	10 mg/j (4-50)
Méthotrexate	30 (60)		
MMF ou AMF	5 (10)		
Azathioprine	4 (8)		
Colchicine	3 (6)		
Thalidomide	2 (4)		
Chloroquine	2 (4)		
Leflunomide	1 (2)		

SRI4, LLDAS et rémission à 12 mois

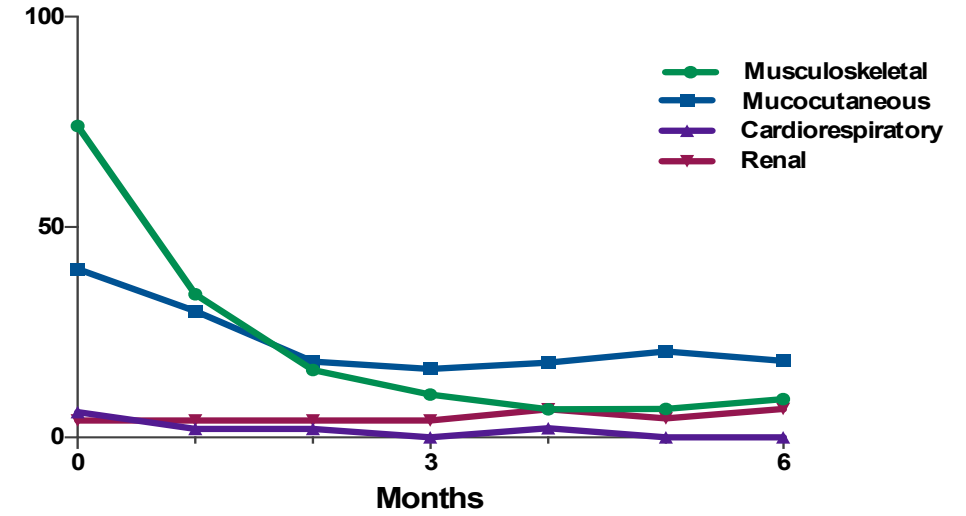


Activité du LS les 6 premiers mois de belimumab

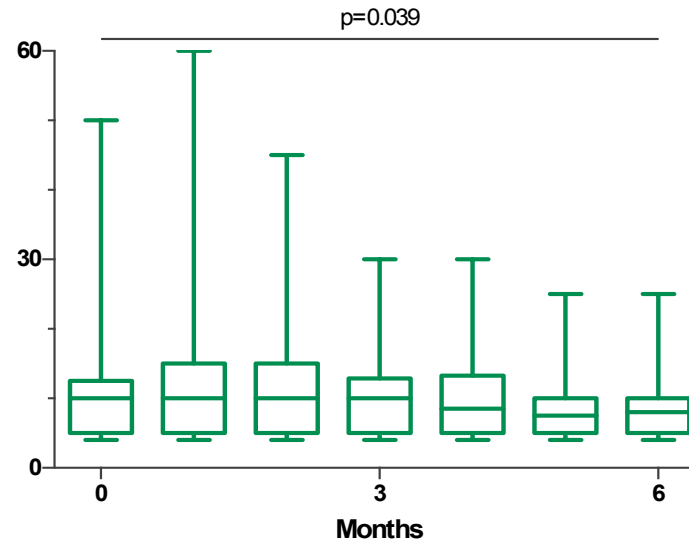
SELENA-SLEDAI



BILAG A/B (%)



Prednisone (mg/day)



Faible activité clinique (LLDAS) et rémission au cours du LS

Lupus low disease activity state (LLDAS)

- **SLEDAI2K ≤ 4**
(sans atteinte SNC, rénale, cardiopulmonaire, vascularite, fièvre, AH, atteinte digestive)
- **Absence nouvelle activité LS**
- **PGA ≤ 1**
- **Prednisone ≤ 7.5 mg/J**
- **Immunosuppresseurs/biothérapie maintenance bien tolérés**

APLC : Franklyn, 2016

Rémission

- **SLEDAI2k clinique = 0**
- **Prednisone ≤ 5 mg/J**
- **Immunosuppresseurs et anti-paludéens de synthèse autorisés**

DORIS : van Vollenhoven, 2017

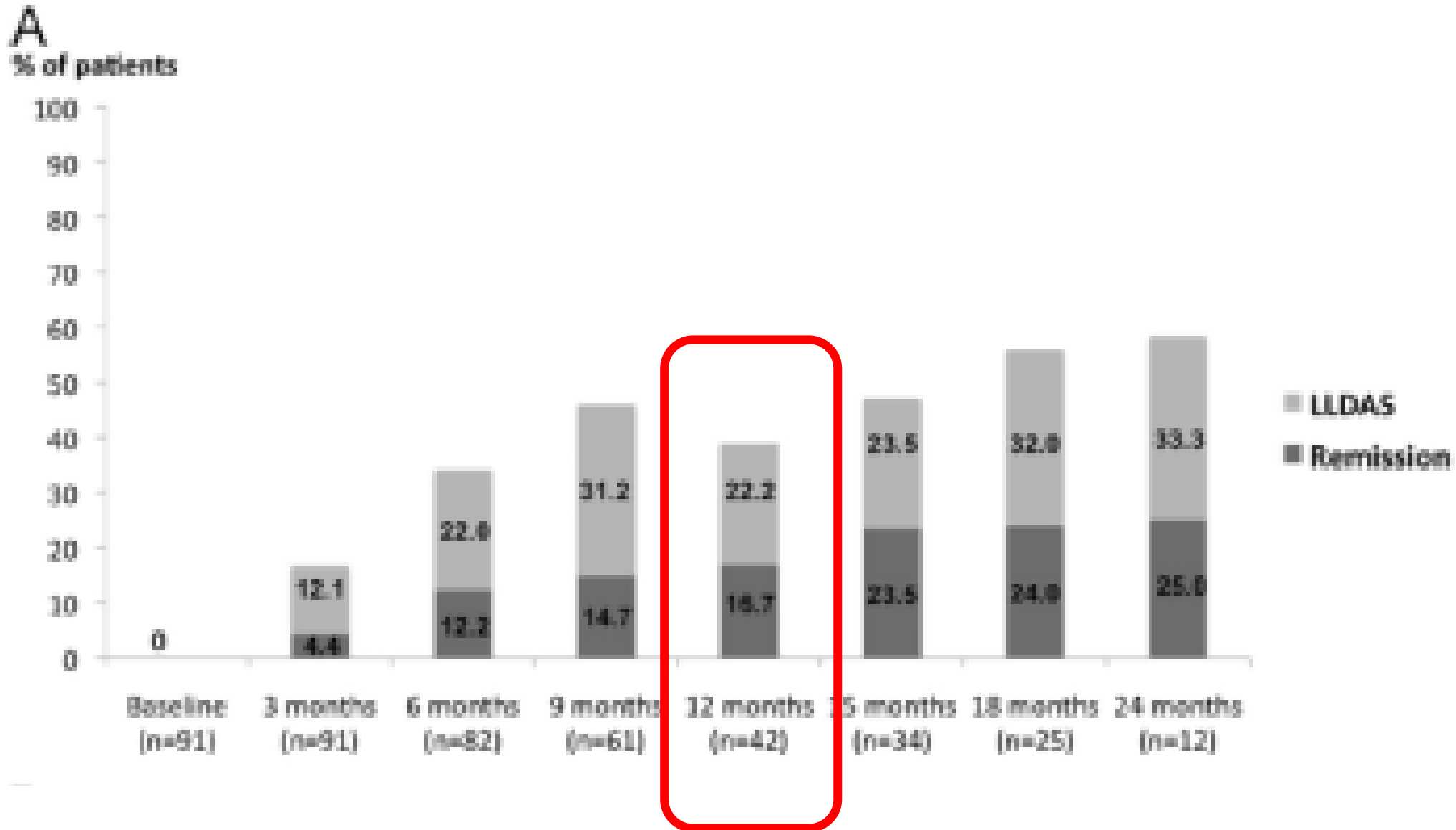
Low disease activity—irrespective of serologic status at baseline—associated with reduction of corticosteroid dose and number of flares in patients with systemic lupus erythematosus treated with belimumab: A real-life observational study

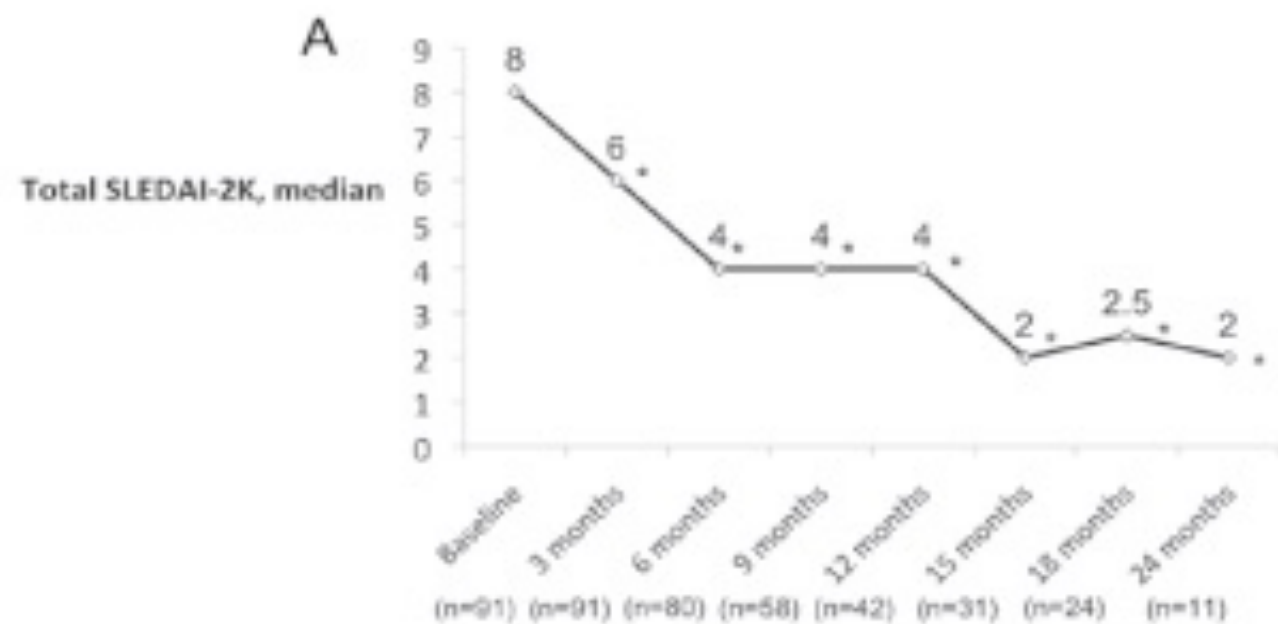
Antonis Fanouriakis, MD^{a,*}, Christina Adamichou, MD^b, Sofia Koutsoviti, MD^c, Stylianos Panopoulos, MD^d, Chrysanthi Staveri, MD^e, Anastasia Klagou, MD^f, Christina Tsalapaki, MD^g, Lamprini Pantazi, MD^h, Styliani Konsta, MDⁱ, Clio P. Mavragani, MD, PhD^j, Despoina Dimopoulou, MD^k, Styliani Ntali, MD^l, Georgios Katsikas, MDⁱ, Kyriaki A. Boki, MD^h, Dimitrios Vassilopoulos, MD^g, Pinelopi Konstantopoulou, MD^f, Stamatis-Nick Liossis, MD, PhD^e, Antonia Elezoglou, MD^c, Maria Tektonidou, MD^d, Prodromos Sidiropoulos, MD, PhD^b, Abdulsamet Erden, MD^m, Petros P. Sfikakis, MD^d, George Bertsias, MD, PhD^{b,1}, Dimitrios T. Boumpas, MD, PhD^{a,1}

Female gender, n (%)	86 (94.5)
Age at SLE diagnosis, mean (SD)	34.4 (13.4)
Age at belimumab initiation, mean (SD)	45.9 (12.5)
Duration of disease at belimumab initiation, years, median (range)	9.7 (0.2–36.2)
Cumulative prednisone dose the year prior to belimumab initiation, mg, median (range)	3067 (0–12,750)
Number of DMARDs prior to belimumab initiation, median (range)	3 (1–7)
DMARDs received prior to belimumab initiation, n (%)	
• HCQ	86 (94.5)
• AZA	61 (67.0)
• MTX	57 (62.6)
• MMF	20 (22.0)
• CsA	15 (16.5)
• LEF	14 (15.4)
• CYC	13 (14.3)
• RTX	12 (13.2)

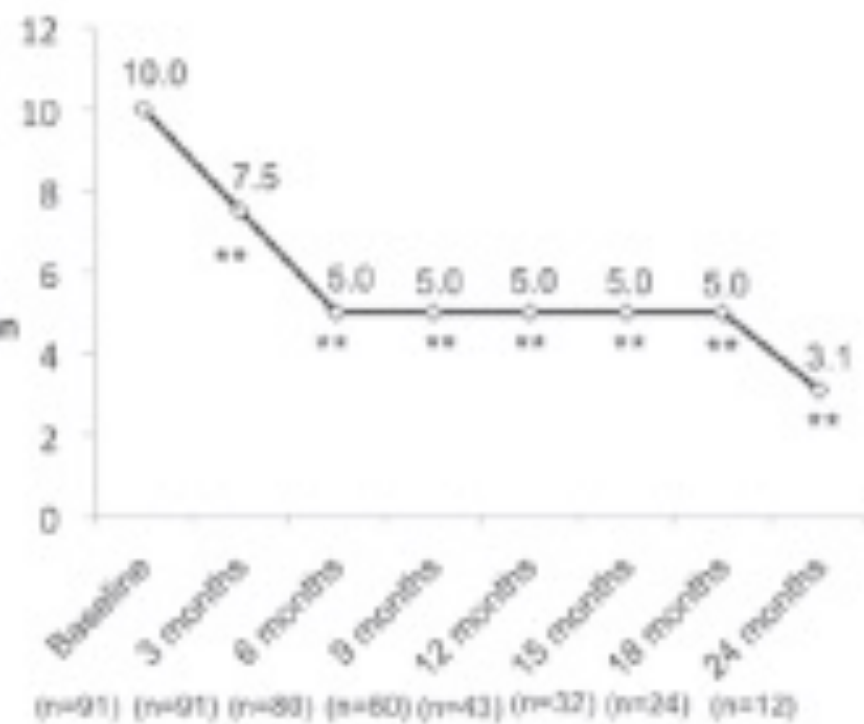
Organ manifestations at baseline, n (%)	
Clinical	
• Arthritis	69 (76.7)
• Rash	66 (72.5)
• Alopecia	43 (47.2)
• Mucosal ulcers	25 (27.5)
• Headache	12 (13.2)
• Leucopenia	12 (13.2)
• Vasculitis	9 (9.9)
• Pleurisy	6 (6.7)
• Fever	6 (6.6)
• Pericarditis	4 (4.4)
• Myositis	4 (4.4)
• Proteinuria > 500 mg/24 h	3 (3.3)
Serological	
• Low C3/C4	44 (48.3)
• High anti-dsDNA	33 (36.3)

^a SDI at baseline was available for 84 patients.





Daily prednisone
dose (mg), median



A. Fanouriakis et al. / *Seminars in Arthritis and Rheumatism* ■ (2018)

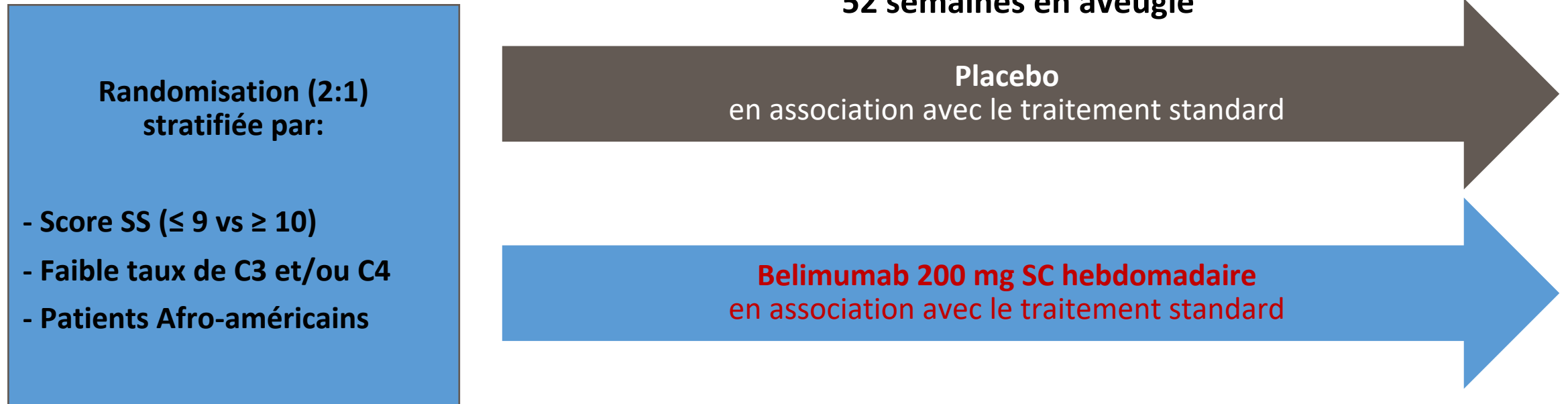
Belimumab SC: une étude clinique pivotale randomisée

Etude	Patients inclus	Critères d'inclusion	Résultats du critère principal
BLISS SC⁴ BEL 200mg SC + T standard Placebo + T standard	836	<ul style="list-style-type: none">• Age ≥ 18 ans• Diagnostic de lupus systémique défini selon les critères de l'ACR <p>Score SELENA-SLEDAI ≥ 8 (Bliss SC et Bliss Asie)</p> <ul style="list-style-type: none">• Sérologie lupique positive (AAN ≥ 1:80 et/ou anti-ADN natif ≥ 30 UI/ml)• Traitement standard pour le lupus inchangé depuis au moins 30 jours	SRI Placebo = 48.4% SRI Belimumab 200mg SC = 61.4% P = 0.0006

1 William Stohl, Belimumab reduces antibodies, normalizes complement and reduces B cell population; Arthritis Rheum, 2017, 69:1016–1027

Design de l'étude

- **Objectif: Evaluer l'efficacité et la sécurité du belimumab SC en association avec le traitement standard chez les patients avec un LS actif (SELENA-SLEDAI \geq 8 au screening)**
- **Etude randomisée en double aveugle, contrôlée, versus placebo, sur 177 sites dans 30 pays**



LED : Lupus Erythémateux Systémique; SC = sous cutanée; SELENA-SLEDAI = Safety of Estrogen in Lupus Erythematosus National Assessment-Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index

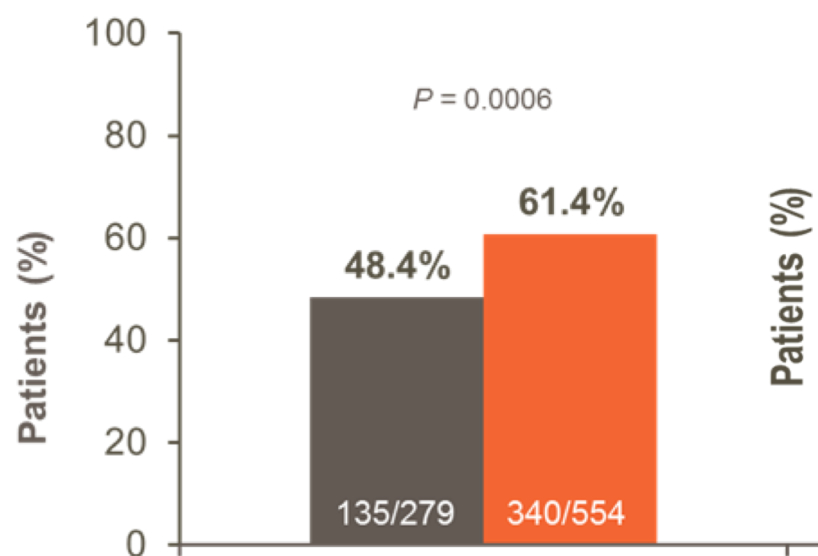
BEL112341 Clinical study report. GlaxoSmithKline. March 2016.

Avis de la Transparence: 04 avril 2018, www.has-sante.fr

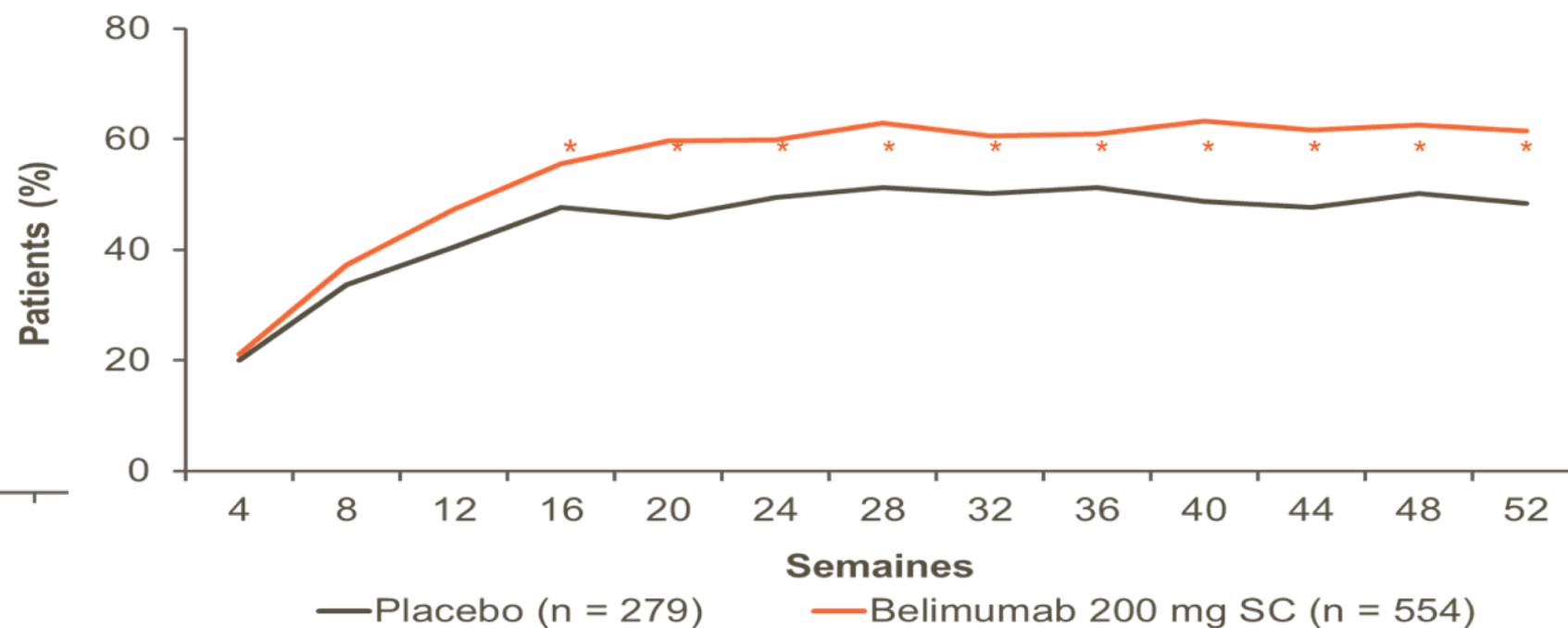
Traitement standard à l'inclusion

Traitements, n (%)	Placebo N = 280	Belimumab 200 mg SC N = 556
Corticoïdes seuls	31 (11.1)	59 (10.6)
Immunosuppresseur seul	7 (2.5)	10 (1.8)
Antimalariques seuls	16 (5.7)	44 (7.9)
Corticoïdes et immunosuppresseur seuls	50 (17.9)	88 (15.8)
Corticoïdes et antimalarique seuls	93 (33.2)	201 (36.2)
Immunosuppresseur et antimalarique seuls	13 (4.6)	13 (2.3)
Corticoïdes, immunosuppresseurs et antimalariques	67 (23.9)	133 (23.9)

Répondeurs SRI4 à 52 semaines



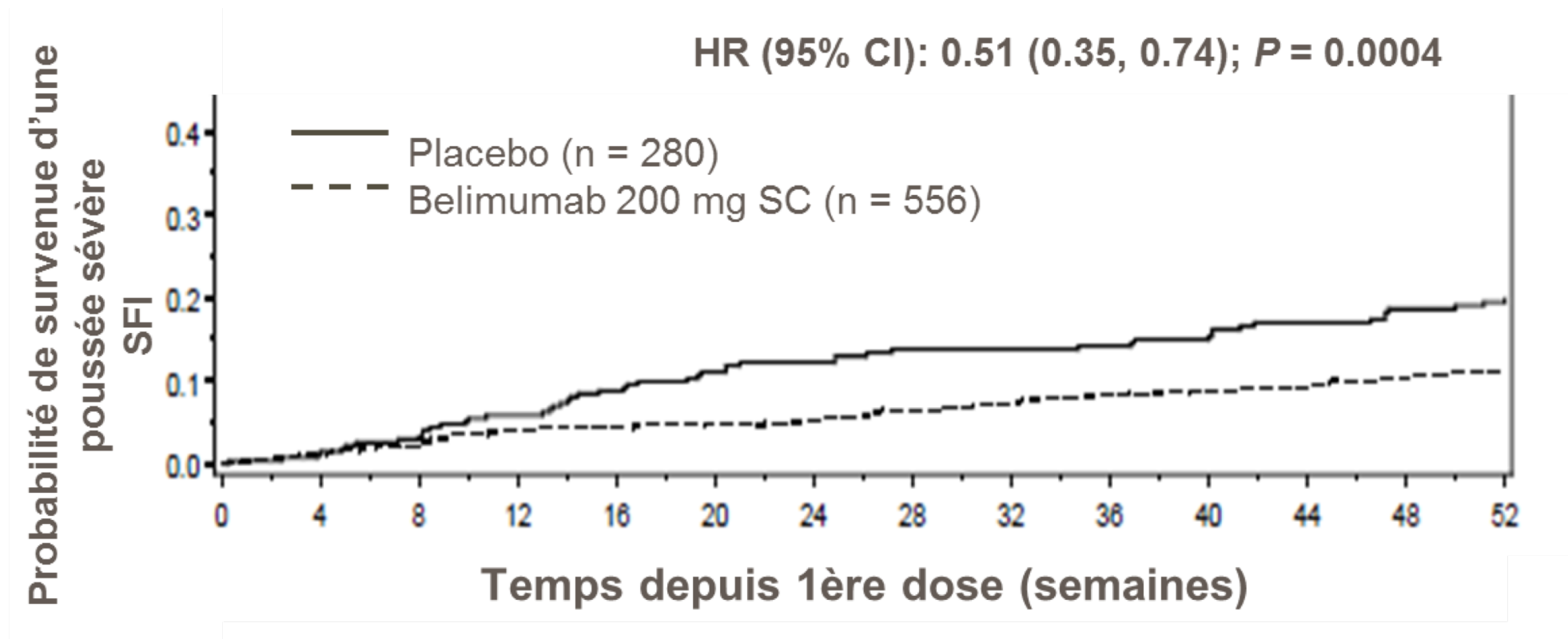
Répondeurs SRI4 lors de chaque visite



■ Placebo ■ Belimumab SC 200 mg

Temps de rémission avant une poussée sévère (critère secondaire)

Incidence des poussées sévères de 18.2% (51/280) dans le groupe placebo vs 10.6% (59/556) dans le groupe belimumab



HR, hazard ratio; EIQ : Ecart Interquartile, SFI : SLE Flare Index

BEL112341 Clinical study report. GlaxoSmithKline. March 2016 (Données internes au Laboratoire GSK)

Benlysta SC: en pratique

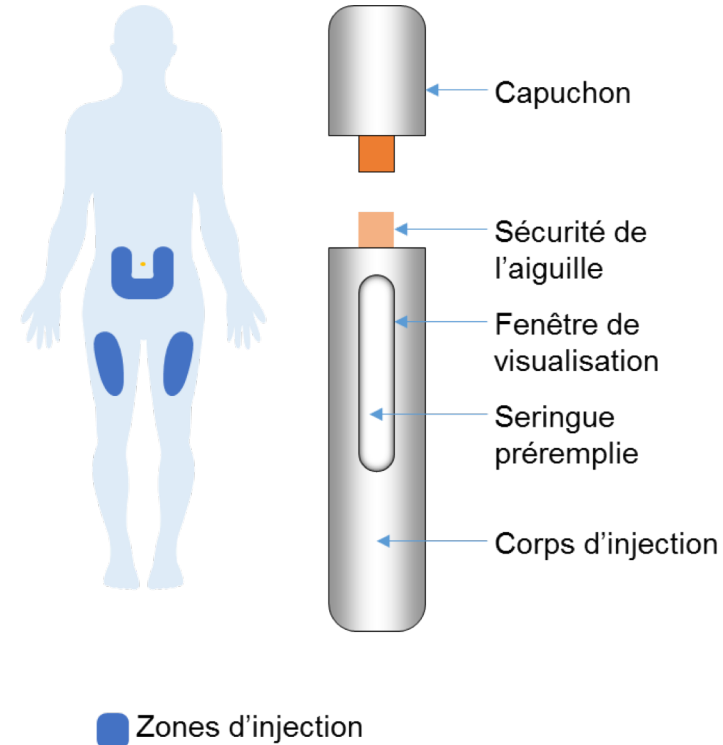
Indication

BENLYSTA, en association au traitement habituel, est indiqué uniquement chez les patients adultes atteints de lupus systémique actif **avec présence d'auto-anticorps et activité de la maladie élevée (définie par exemple par la présence d'anticorps anti-ADN natif et un complément bas)** malgré un traitement standard

Hors atteinte rénale et neurologique

Benlysta SC: en pratique

Stylo pré-rempli à 200 mg



	Précautions particulières de conservation	Durée de conservation
Benlysta 200 mg – Solution injectable en stylo prérempli (injection)	<ul style="list-style-type: none">• Conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).• Ne pas congeler.• A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.	<ul style="list-style-type: none">• 3 ans.

Benlysta SC: en pratique

- * Dose recommandée **indépendante du poids** = 200 mg par semaine en sous-cutanée
- * Auto-injections possibles
- * **Les 2 premières administrations doivent être effectuées en milieu hospitalier.**
Le professionnel de santé doit former le patient à la technique de l'injection SC et lui donner les informations sur les signes et symptômes des réactions d'hypersensibilité. Il définit si le patient peut s'auto-injecter ou si un soignant doit lui administrer Benlysta.
- * Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en médecine interne, rhumatologie, néphrologie ou dermatologie
- * Le traitement doit être instauré et surveillé par un médecin expérimenté dans le diagnostic et le traitement du lupus systémique

Benlysta SC: en pratique

- * Switch IV → SC entre 1 à 4 semaines après la dernière dose par voie intraveineuse**
- * Femmes en âge de procréer: Utilisation d'une contraception efficace pendant le traitement par BENLYSTA et jusqu'à au moins 4 mois après l'arrêt du traitement.**
- * Aucune adaptation posologique nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère, modérée ou sévère**

Prix = 257,74 euros pour un stylo de 200 mg

