



SOCIETÀ ITALIANA DI FARMACOLOGIA

SIF Pharma News

Benlysta

Estensione dell'indicazione per il trattamento del lupus
eritematoso sistemico pediatrico

Autore: Elisabetta Caiazzo

Revisore: Maria Antonietta Riemma

Luglio 2025

Il 19 giugno 2025, il Comitato per i Medicinali per Uso Umano (CHMP) ha espresso un parere positivo per l'estensione dell'indicazione del farmaco Benlysta (belimumab) come terapia aggiuntiva in pazienti pediatrici di età pari o superiore a 5 anni affetti da lupus eritematoso sistemico (LES) attivo, con un elevato grado di attività della malattia nonostante la terapia standard.

Descrizione del farmaco e meccanismo d'azione

Il principio attivo di Benlysta è belimumab, un anticorpo monoclonale ricombinante umano in grado di bloccare la proteina BLyS (*B Lymphocyte Stimulator*) la quale favorisce la sopravvivenza e l'attivazione dei linfociti B, la differenziazione dei monociti in macrofagi e la sintesi di citochine pro-infiammatorie. I livelli di BLyS sono elevati nei disturbi del sistema immunitario, come il lupus eritematoso sistemico (LES), contribuendo alla sopravvivenza e all'attivazione di linfociti B autoreattivi che producono autoanticorpi dannosi, responsabili dell'infiammazione e del danno tissutale. Il farmaco è già approvato come terapia aggiuntiva nei pazienti adulti con LES attivo con un alto grado di attività della malattia nonostante la terapia standard e per il trattamento della nefrite lupica attiva in combinazione con immunosoppressori.

Descrizione della patologia e delle alternative disponibili

Il LES è una malattia autoimmune multisistemica caratterizzata da fasi di remissione e riacutizzazione, con presenza di autoanticorpi contro antigeni nucleari. Questa condizione può interessare quasi tutti gli organi e tessuti, con manifestazioni cliniche estremamente variabili che vanno da sintomi lievi (come artralgie, *rash* cutaneo o astenia) a forme severe che coinvolgono organi vitali quali i reni (nefrite lupica), il sistema nervoso centrale e il sistema cardiovascolare. Le cause sono multifattoriali, incluse componenti genetiche, immunologiche e ambientali. La forma a esordio pediatrico (*childhood-onset SLE*, cSLE) è associata a una maggiore prevalenza di morbidità e tassi di sopravvivenza più bassi. Il trattamento è personalizzato e mira a controllare l'attività della malattia, prevenire i danni d'organo e migliorare la qualità della vita.

In Europa, le terapie approvate per il LES includono glucocorticoidi per le riacutizzazioni (da usare a basse dosi nel lungo periodo e sospendere se possibile), antimalarici come l'idrossiclorochina (terapia di base per l'effetto immunomodulante), e immunosoppressori/*Disease-Modifying Antirheumatic Drugs* (DMARDs, metotrexato, azatioprina, micofenolato, ciclofosfamide) nei casi con coinvolgimento d'organo come la nefrite lupica o le manifestazioni neurologiche e per ridurre l'uso di steroidi. Gli inibitori della calcineurina sono raccomandati, da soli o con micofenolato, nei pazienti con alto rischio renale.

Gli anticorpi monoclonali come belimumab e anifrolumab modulano il sistema immunitario, riducono l'infiammazione e prevengono il danno d'organo, migliorando la prognosi. Anifrolumab, che blocca il recettore dell'interferone alfa (IFNAR1), è approvato come terapia aggiuntiva per adulti con LES attivo da moderato a severo, anche in assenza di elevata attività di malattia.

Dati di efficacia e sicurezza nell'indicazione oggetto dell'estensione

Lo studio PLUTO è stato il primo studio randomizzato, in doppio cieco e controllato con placebo, a valutare efficacia e sicurezza di belimumab, in aggiunta alla terapia standard (farmaci immunosoppressori e/o corticosteroidi), nei pazienti pediatrici di età compresa tra 5 e 17 anni con malattia attiva. La percentuale di coloro che hanno raggiunto l'*endpoint* primario composito, l'indice di risposta SLE (SRI-4), è risultata maggiore nei pazienti trattati con Benlysta più terapia standard rispetto a quelli che hanno ricevuto placebo più terapia standard. L'aggiunta di belimumab ha

ridotto significativamente la percentuale di pazienti che hanno riportato almeno una riacutizzazione severa (17%) rispetto al gruppo placebo (35%), con una riduzione del rischio di *flare* severi del 64%. Inoltre, tra i pazienti che hanno presentato una riacutizzazione severa, il tempo mediano alla prima riacutizzazione è stato più lungo nel gruppo belimumab (150 giorni) rispetto al gruppo placebo (113 giorni). La farmacocinetica di belimumab nei pazienti pediatrici è risultata coerente con quella osservata negli adulti e non sono emersi nuovi segnali di sicurezza. L'incidenza complessiva degli eventi avversi (AE) è stata simile nei due gruppi (79,2% con belimumab vs 82,5% con placebo), ma gli eventi avversi gravi (SAE) sono risultati meno frequenti con belimumab (17%) rispetto al placebo (35%). Gli eventi avversi gravi più comuni, verificatisi in più di un paziente, sono stati la nefrite lupica e la cefalea. Le reazioni sistemiche post-infusione sono state di frequenza simile in entrambi i gruppi. AE di interesse speciale relativi a ideazione o comportamento suicidario si sono verificati solo nel gruppo placebo (3 pazienti). La sospensione del trattamento a causa di AE si è verificata nel 5,7% dei pazienti trattati con belimumab e nel 12,5% dei pazienti trattati con placebo. In sintesi, belimumab ha dimostrato un profilo di efficacia favorevole e una buona tollerabilità nella popolazione pediatrica con LES, con un rapporto rischio/beneficio paragonabile a quello osservato nei pazienti adulti.

Bibliografia

1. [Benlysta - opinion on variation to marketing authorization](#)
2. Brunner H, et al. Safety and efficacy of intravenous belimumab in children with systemic lupus erythematosus: results from a randomized, placebo-controlled trial. Ann Rheum Dis 2020 (PLUTO)