MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.00
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: BELIMUMABUM

INDICAȚIA: ***tratament asociat la terapiile existente la pacienţii cu vârsta de 5 ani şi peste cu lupus eritematos sistemic activ, cu autoanticorpi pozitivi, cu un grad înalt de activitate a bolii (de exemplu anticorpi anti-ADNdc pozitivi şi complement seric scăzut) în ciuda terapiei standard.***

Data depunerii dosarului	**25.05.2020**
Numărul dosarului	**8445**

Recomandare: Actualizarea protocolului de prescriere prin introducerea unui nou segment populațional

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.00
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

1. DATE GENERALE

1.1. DCI: Belimumabum

1.2.1. DC: Benlysta 120 mg pulbere pentru concentrat pentru soluţie perfuzabilă

1.2.2. DC: Benlysta 400 mg pulbere pentru concentrat pentru soluţie perfuzabilă

1.3 Cod ATC: L04AA26

1.4 Data eliberării APP: 13 Iulie 2011

1.5. Deținătorul de APP: GlaxoSmithKline (Ireland) Limited

1.6. Tip DCI: DCI cunoscută

1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului:

Forma farmaceutică	concentrat pentru soluţie perfuzabilă
Concentraţii	**120 mg; 400 mg**
Calea de administrare	**intravenoasa**
Mărimea ambalajelor	**Cutie cu 1 fl. din sticlă a 20 ml x 400 mg** **Cutie cu 1 fl. din sticlă a 5 ml x 120 mg**

1.8. Preț conform ordinului Ministrului Sănătății nr. 1165/2020 :

Preţul cu amănuntul pe ambalaj *(pentru concentrat pentru soluţie perfuzabilă **120mg**)*	**730,29 Lei**
Preţul cu amănuntul pe unitatea terapeutică ***(pentru concentrat pentru soluţie perfuzabilă 120mg)***	**730,29 Lei**
Preţul cu amănuntul pe ambalaj ***(pentru concentrat pentru soluţie perfuzabilă 400 mg)***	**2.264,16 Lei**
Preţul cu amănuntul pe unitatea terapeutică ***(pentru concentrat pentru soluţie perfuzabilă 400 mg)***	**2.264,16 Lei**

1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP-ului :

Indicaţie terapeutică	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului
Benlysta este indicat ca tratament asociat la terapiile existente la pacienţii cu vârsta de 5 ani şi peste cu lupus eritematos sistemic activ, cu autoanticorpi pozitivi, cu un grad înalt de activitate a bolii (de exemplu anticorpi anti-ADNdc pozitivi şi	10 mg/kg Benlysta în zilele 0, 14 şi 28, şi apoi la intervale de 4 săptămâni.	Tratament cronic. Se recomandă întreruperea tratamentului cu Benlysta dacă nu există nicio îmbunătăţire în controlul bolii după 6 luni de tratament.

complement seric scăzut) în ciuda terapiei standard.

Grupe speciale de pacienţi

Vârstnici (cu vârsta peste 65 de ani)

Datele obţinute la pacienţi cu vârsta ≥65 ani sunt limitate. Benlysta trebuie utilizat cu grijă la pacienţii vârstnici. Nu este necesară ajustarea dozelor.

Insuficienţă renală

Belimumab a fost studiat la un număr limitat de pacienţi cu LES cu insuficienţă renală. Pe baza informaţiilor disponibile, nu este necesară ajustarea dozelor la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară, moderată sau severă. Totuşi, se recomandă precauţie în cazul pacienţilor cu insuficienţă renală severă datorită lipsei datelor.

Insuficienţă hepatică

La pacienţii cu insuficienţă hepatică nu au fost efectuate studii specifice cu Benlysta. Este puţin probabil ca pacienţii cu insuficienţă hepatică să necesite ajustarea dozelor.

Copii şi adolescenţi

Siguranţa şi eficacitatea Benlysta la copii cu vârsta sub 5 ani nu au fost stabilite. Nu există date disponibile.

Compensare actuală

Conform Hotărârii de Guvern (H.G.) nr. 720/2008 pentru *aprobarea Listei cuprinzând denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii, cu sau fără contribuţie personală, pe bază de prescripţie medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum şi denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naţionale de sănătate*, republicată în Monitorul Oficial Nr. 479 din 5 iunie 2020 medicamentul cu DCI Belimumabum este menționat în SUBLISTA C aferentă DCI-urilor corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii în regim de compensare 100% SECŢIUNEA C1, DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii în tratamentul ambulatoriu al unor grupe de boli în regim de compensare 100% din preţul de referinţă, în G17 Colagenoze majore (lupus eritematos sistemic, sclerodermie, poli/dermatomiozită, vasculite sistemice), poziția 5.

Condițiile de rambursare si protocolul terapeutic corespunzătoare medicamentului Belimumabum ca terapie pentru indicația menționată la pct. 9, prevăzute în Ordinul ministrului sănătății și al președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. 1.301/500/2008 *pentru aprobarea protocoalelor terapeutice privind prescrierea medicamentelor aferente denumirilor comune internaţionale prevăzute în Lista cuprinzând denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii, cu sau fără contribuţie personală, pe bază de prescripţie medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate*, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, cu modificările și completările ulterioare (Ordin care cuprinde toate modificările aduse actului oficial publicate în M.Of., inclusiv cele prevăzute în: O. nr. 866/649/2020 publicat în M.Of. nr. 446 bis/27.05.2020), sunt:

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.00
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

Indicaţii terapeutice

Tratament asociat la terapiile existente la pacienţii adulţi cu lupus eritematos sistemic (LES) activ, cu autoanticorpi pozitivi, cu un grad înalt de activitate a bolii (de exemplu anticorpi anti-ADNdc pozitivi şi complement seric scăzut) în ciuda terapiei standard.

Criterii de includere a pacienţilor cu LES în tratamentul cu Belimumab

Pentru includerea unui pacient cu LES în terapia biologică cu belimumab este necesară îndeplinirea cumulativă a următoarelor criterii:

1. vârsta peste 18 ani;

2. diagnostic cert de LES care îndeplineşte criteriile de clasificare SLICC;

3. LES cu activitate intensă (SELENA-SLEDAI ≥ 10, calculat pe baza evaluărilor efectuate cu maximum 30 zile înainte de indicarea terapiei cu belimumab) în ciuda tratamentului medicamentos standard efectuat timp de minim 12 săptămâni înaintea deciziei privind indicaţia de belimumab, cu cel puţin unul dintre următoarele medicamente (cu excepţia cazurilor de intoleranţă sau reacţii adverse majore), în monoterapie sau în terapie combinată, indicate diferenţiat, în funcţie de forma de manifestare şi de severitatea bolii:

- hidroxiclorochină 200 - 400 mg/zi (nu este acceptată utilizarea doar a hidroxiclorochinei înainte de indicaţia de belimumab);

- azatioprină 1 - 2,5 mg/kg corp/zi;

- micofenolat mofetil 1 - 3 g/zi;

- ciclosporina A 2,5 - 5 mg/kg corp/zi;

- metotrexat 15 - 20 mg/săptămână;

- leflunomida 10 - 20 mg/zi;

- ciclofosfamidă puls-terapie (0,5 - 1 g/puls) sau oral (1 - 2 mg/kg corp/zi).

4. LES în tratament cortizonic (cel puţin 10 mg/zi echivalent prednison).

5. Autoimunitate de tip lupic (oricare dintre cei de mai jos), evaluare efectuată cu maximum 30 zile înainte de indicarea terapiei cu belimumab):

- anticorpi anti-nucleari (ANA) în orice titru anormal (peste valoarea de referinţă a laboratorului);

- anticorpi anti-ADNdc în orice titru anormal (peste valoarea de referinţă a laboratorului sau dublul limitei superioare a normalului pentru metoda ELISA);

- anticorpi anti-Sm în orice titru anormal (peste valoarea de referinţă a laboratorului);

6. Complement scăzut (oricare dintre: C3, C4, CH50) sub valoarea de referinţă a laboratorului (evaluări efectuate cu maximum 30 zile înainte de indicarea terapiei cu belimumab).

7. Evaluarea activităţii bolii de către medic (PGA) de cel puţin 2 (evaluare efectuata cu maximum 30 zile înainte de indicarea terapiei cu belimumab).

Contraindicaţii şi criterii de excludere din tratamentul cu belimumab

1. LES cu afectare renală severă curentă: proteinurie > 2 g/24 de ore şi/sau clearance al creatininei ≤ 30 mL/minut (pacientul poate avea afectare renală severă în antecedente).

2. LES cu afectare neurologică severă curentă.

3. LES sever cu afectare de organ, în cursul tratamentului cu alte terapii biologice (de ex. rituximab), este permisă utilizarea de belimumab după perioada de wash-out.

4. LES în cursul tratamentului cu terapii experimentale; este permisă utilizarea de belimumab după perioada de wash-out.

5. pacienţi cu infecţii severe (actuale, netratate) precum (dar nu limitativ): stări septice, abcese, tuberculoză activă, infecţii oportuniste, hepatite virale B sau C, infecţia cu HIV sau orice alte infecţii considerate semnificative în opinia medicului curant.

6. pacienţi cu hipogammaglobulinemie (IgG seric < 400 mg/dL) sau deficienţă de IgA (IgA seric < 10 mg/dL).

7. pacienţi cu transplant de organ sau transplant de măduvă sau celule stem hematopoietice.

8. hipersensibilitate sau alergie la belimumab sau la orice component din preparat.

9. sarcina şi alăptarea.

10. pacienţi cu stări de imunodeficienţă severă.

11. administrarea vaccinurilor cu germeni vii concomitent cu belimumab sau în ultimele 30 de zile.

12. afecţiuni maligne prezente sau afecţiuni maligne în ultimii 5 ani, fără avizul medicului oncolog.

13. orice contraindicaţii menţionate de rezumatul caracteristicilor produsului;

14. atenţionări: pacienţii care se prezintă cu semne neurologice noi sau cu deteriorarea semnelor şi simptomelor preexistente în cursul tratamentului cu belimumab trebuie evaluaţi pentru leucoencefalopatie progresivă multifocală; se recomandă precauţie dacă belimumab se administrează concomitent cu ciclofosfamidă.

15. lipsa/retragerea consimţământului pacientului faţă de tratament.

16. pierderea calităţii de asigurat.

Criterii de continuare a terapiei cu belimumab

Tratamentul se continuă ulterior după primele 24 săptămâni, atâta timp cât există beneficiul terapeutic obţinut la prima evaluare şi nu există reacţii adverse care să impună oprirea acestuia.

Pentru continuarea terapiei biologice cu belimumab este necesară îndeplinirea simultană la fiecare 24 săptămâni a următoarelor criterii:

1. scăderea SELENA-SLEDAI cu cel puţin 4 puncte faţă de iniţiere.

2. reducerea necesarului de glucocorticoizi cu cel puţin 50% faţă de doza iniţială dinaintea începerii tratamentului cu belimumab.

3. reducerea evaluării activităţii bolii de către medic (PGA) cu cel puţin o unitate faţă de iniţiere.

4. absenţa puseelor de boală severe de la evaluarea precedentă.

Tratamentul cu belimumab se întrerupe dacă nu sunt îndeplinite criteriile de continuare sau dacă apar reacţii adverse severe la belimumab care să îndeplinească criteriile de excludere sau contraindicaţiile faţă de tratamentul cu belimumab.

Screeningul anterior iniţierii terapiei cu belimumab

Deşi nu sunt relatate cazuri de activare a tuberculozei sau de reactivare a hepatitei cu virusurile hepatitice B şi C, radiografia pulmonară, determinarea serologiei virusurilor B (antigen HBs, anticorpi anti-HBc, anticorpi anti-HBs) şi C (anticorpi anti-HCV) sunt recomandate înaintea începerii tratamentului cu belimumab.

Administrarea tratamentului cu belimumab

Tratamentul cu belimumab trebuie iniţiat şi supravegheat de către un medic cu experienţă în diagnosticarea şi tratarea LES, care lucrează într-o secţie/compartiment de reumatologie sau medicină internă, ce posedă dotările şi personalul calificat necesare pentru supravegherea terapiei cu belimumab.

Belimumab se administrează intravenos prin perfuzie pe parcursul unei perioade de 1 oră şi trebuie reconstituit şi diluat înainte de administrare. Schema de doze recomandată este de 10 mg/kg corp belimumab în zilele 0, 14 şi 28, şi apoi la intervale de 4 săptămâni. Premedicaţia, incluzând un antihistaminic în asociere sau nu cu un antipiretic, poate fi administrată înainte de perfuzia cu belimumab.

Administrarea belimumab poate conduce la reacţii de hipersensibilitate severe care pot pune viaţa în pericol şi la reacţii cauzate de perfuzie. Riscul cel mai mare al reacţiilor de hipersensibilitate se manifestă mai frecvent la primele 2 doze, dar el trebuie luat în consideraţie la fiecare administrare. Pacienţii cu antecedente de alergii sau reacţii de hipersensibilitate la medicamente pot avea un risc mai mare de reacţii de hipersensibilitate la belimumab. Perfuziile cu belimumab trebuie administrate de către personal medical calificat instruit pentru administrarea tratamentului prin perfuzie, în centre în care sunt imediat disponibile resurse pentru gestionarea acestor reacţii. Pacienţii trebuie să rămână sub supraveghere clinică pentru o perioadă prelungită de timp (câteva ore), luând în considerare posibilitatea unui debut întârziat al reacţiei.

Prescrierea tratamentului cu belimumab

Medicul de specialitate (reumatologie, care are dreptul de a prescrie tratament specific în conformitate cu Hotărârea Guvernului nr. 720/2008 pentru aprobarea Listei cuprinzând denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii, cu sau fără contribuţie personală, pe bază de prescripţie medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum şi denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naţionale de sănătate, cu modificările şi completările ulterioare, va completa o foaie de observaţie clinică generală/fişă medicală care va conţine evaluările clinice şi de laborator sau imagistice necesare, datele fiind introduse în aplicaţia informatică a Registrului Român de Boli Reumatice (RRBR).

Se recomandă înregistrarea următoarelor date, atât la iniţierea terapiei, cât şi pe parcursul evoluţiei bolii sub tratament:

- informaţii demografice şi generale despre pacient;

- diagnosticul cert de LES, care îndeplineşte criteriile SLICC (2012);

- istoricul bolii (debut, evoluţie, scheme terapeutice anterioare: preparate, doze, data iniţierii şi data opririi tratamentului, evoluţie sub tratament);

- antecedente semnificative şi comorbidităţi;

- evaluarea activităţii bolii conform cu SELENA-SLEDAI;

- evaluarea activităţii bolii de către medic (PGA);

- evaluarea puseelor de activitate a bolii conform cu SELENA-SLEDAI FI;

- rezultatele testelor pentru hepatitele virale B şi C, avizul medicului gastroenterolog sau infecţionist în cazul unui rezultat pozitiv;

- alte teste de laborator relevante;

- justificarea recomandării tratamentului cu belimumab (verificarea îndeplinirii criteriilor de protocol);

- preparatul biologic recomandat: denumirea comună internaţională şi denumirea comercială, precizând doza şi schema terapeutică;

- apariţia şi evoluţia în caz de reacţii adverse post-terapeutice, complicaţii, comorbidităţi.

Scala analogă vizuală (VAS) pentru evaluarea globală a activităţii bolii de către medic (PGA) este completată direct pe fişă, acesta semnând şi datând personal.

Pentru iniţierea terapiei biologice cu belimumab se recomandă obţinerea unei a doua opinii de la un medic primar în specialitatea reumatologie dintr-un centru universitar (Bucureşti, Iaşi, Cluj, Târgu Mureş, Constanţa, Craiova, Timişoara) privind diagnosticul, gradul de activitate a bolii şi necesitatea instituirii tratamentului biologic cu belimumab. Pentru medicul care oferă a doua opinie se aplică aceleaşi reguli ca pentru medicul care iniţiază şi supraveghează tratamentul cu belimumab.

Medicul curant are obligaţia să discute cu pacientul starea evolutivă a bolii, prognosticul şi riscurile de complicaţii, justificând indicaţia de tratament biologic. Vor fi detaliate atât beneficiile previzibile, cât şi limitele şi riscurile potenţiale ale acestei terapii, vor fi discutate diversele variante de tratament disponibil (preparate şi scheme terapeutice), precum şi monitorizarea necesară, astfel încât pacientul să fie complet informat asupra tuturor aspectelor legate de tratamentul biologic recomandat. Medicul curant va solicita pacientului să semneze o declaraţie de consimţământ informat privind tratamentul recomandat, care va include în clar denumirea comună internaţională şi numele comercial al preparatului recomandat şi va fi semnată şi datată personal de către pacient. Consimţământul este obligatoriu la iniţierea tratamentului biologic precum şi pe parcursul acestuia, dacă pacientul trece în grija altui medic curant. Medicul curant are obligaţia de a păstra originalul consimţământului informat.

2. INFORMAȚII PRIVIND RAMBURSAREA MEDICAMENTULUI ÎN STATELE MEMBRE ALE UNIUNII EUROPENE

Conform declarației pe proprie răspundere depuse de către solicitant, medicamentul cu DCI Belimumabum este rambursat în **11** state membre ale Uniunii Europene : Austria, Danemarca, Finlanda, Franța, Germania, Lituania, Luxemburg, Marea Britanie, Olanda, Slovacia si Slovenia, nivelul de rambursare în statele membre menționate fiind de 100% în majoritatea.

3. CRITERII PENTRU MUTAREA/ADAUGAREA UNUI DCI COMPENSAT

2.1 Creare adresabilitate pacienți

- *Pacienţi cu vârsta de 5 ani şi peste cu lupus eritematos sistemic activ, cu autoanticorpi pozitivi, cu un grad înalt de activitate a bolii (de exemplu anticorpi anti-ADNdc pozitivi şi complement seric scăzut) în ciuda terapiei standard.*

Siguranţa şi eficacitatea Benlysta au fost evaluate în cadrul unui studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, cu durata de 52 de săptămâni (PLUTO) care a inclus 93 de pacienţi copii şi adolescenţi cu diagnostic clinic de LES conform criteriilor ACR de clasificare. Pacienţii aveau LES activ, definit printr-un scor SELENA-SLEDAI ≥6 şi prezentau autoanticorpi pozitivi la momentul includerii, la fel ca în studiile la adulţi. Pacienţii urmau un regim terapeutic stabil pentru LES (tratament standard), iar criteriile de includere şi excludere a acestora în/din studiu au fost similare cu cele din studiile efectuate la adulţi. Pacienţii care aveau nefrită lupică activă severă, lupus activ sever al sistemului nervos central (SNC), imunodeficienţă primară, deficienţă de IgA sau infecţii acute sau cronice care necesită tratament au fost excluşi din studiu. Acest studiu a fost derulat în S.U.A., America de Sud, Europa şi Asia. Vârsta mediană a pacienţilor a fost de 15 ani (interval 6-17 ani). În grupul cu vârsta cuprinsă între 5 şi 11 ani (n=13) scorul SELENA-SLEDAI variază de la 4 la 13, şi grupul cu vârsta cuprinsă între 12 şi 17 ani (n=79) scorul SELENA-SLEDAI variază de la 4 la 20. Majoritatea (94,6%) pacienţilor a fost de sex feminin. Studiul nu a fost prevăzut cu puterea necesară realizării unei comparaţii statistice, toate datele având caracter descriptiv.
Criteriul principal de evaluare a eficacităţii a fost Indicele de răspuns LES (SLE Responder Index, SRI) la săptămâna 52, la fel ca în studiile cu administrare intravenoasă la adulţi. Proporţia pacienţilor copii şi adolescenţi care au obţinut răspuns SRI a fost mai mare în grupul tratat cu Benlysta decât în cel cu placebo.

În rândul pacienţilor care au manifestat un puseu sever, durata mediană până la primul puseu sever a fost de 159,5 zile în grupul tratat cu Benlysta şi de 82 de zile în grupul tratat cu placebo. Puseuri severe au fost observate la 22,6% dintre pacienţii din grupul tratat cu Benlysta comparativ cu 42,5% dintre pacienţii din grupul tratat cu placebo, de-a lungul celor 52 de săptămâni de observaţie (diferenţa observată în funcţie de = 19,9%; rata de risc = 0,38, ÎÎ 95%: 0,18, 0,82). Aceste date au fost concordante cu rezultatele din studiile cu administrare intravenoasă la adulţi.

Pe baza criteriilor de evaluare a răspunsului LES juvenil elaborate de Paediatric Rheumatology International Trials Organisation/American College of Rheumatology (PRINTO/ ACR), proporţia pacienţilor copii şi adolescenţi care a demonstrat îmbunătăţiri a fost mai mare în grupul cu Benlysta decât în grupul cu placebo.

Tabel nr. 1: Rata de răspuns PRINTO/ACR la săptămâna

	Proporţia pacienţilor cu îmbunătăţire de min. 50% la nivelul a 2 dintre cele 5 componente* şi cu agravare de peste 30% a cel mult uneia dintre celelalte componente		**Proporţia pacienţilor cu îmbunătăţire de min. 30% la nivelul a 3 dintre cele 5 componente* şi cu agravare de peste 30% a cel mult uneia dintre celelalte componente**	
	Placebo n=40	**Benlysta 10 mg/kg n=53**	**Placebo n=40**	**Benlysta 10 mg/kg n=53**
Răspuns, n (%)	14/40 (35,0)	32/53 (60,4)	11/40 (27,5)	28/53 (52,8)
Diferenţă observată comparativ cu placebo		25,38		25,33
Risc relativ estimat (IÎ 95%) comparativ cu placebo		2,74 (1,15, 6,54)		2.92 (1,19, 7,17)

**Cele 5 componente PRINTO/ACR au fost modificarea procentuală la săptămâna 52 a: evaluării globale a părintelui (Parent's Global Assessment, Parent GA), scorului PGA, scorului SELENASLEDAI, proteinuriei/24 ore şi a scorului domeniului funcţiei fizice din cadrul chestionarului PedsQL*
GC (Paediatric Quality of Life Inventory – Generic Core Scale).

2.2. Nivel de compensare similar

Nivel de compensare similar: În prezent, medicamentul cu DCI Belimumabum este compensat în baza HG nr. 720/2008 cu modificările şi completările ulterioare, fiind inclus în *Sublista C DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii în regim de compensare 100%, SECŢIUNEA C1, DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii în tratamentul ambulatoriu al unor grupe de boli în regim de compensare 100% din preţul de referinţă, în G17 Colagenoze majore (lupus eritematos sistemic, sclerodermie, poli/dermatomiozită, vasculite sistemice)*, poziția 5. Deținătorul autorizației de punere pe piață a solicitat menținerea nivelului actual de compensare pentru noul segment populațional introdus, şi anume, copii începând cu vârsta de 5 ani.

2.3. Dovada compensării în statele membre ale Uniunii Europene

Compensarea în statele membre ale Uniunii Europene: Medicamentul cu DCI Belimumabum este rambursat în **11** de state membre ale Uniunii Europene.

4. CONCLUZII

Conform O.M.S. 861/2014, cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu **DCI Belimumabum** întrunește criteriile de emitere a deciziei pentru **mutare/adăugare** în *Lista care cuprinde denumirile comune*

internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate.

5. RECOMANDĂRI

Recomandăm actualizarea Ordinului Ministrului Sănătății și al Președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. 1301/500/2008 cu modificările si completările ulterioare, prin completarea protocolului de prescriere al **DCI Belimumabum** cu indicația: *„indicat ca tratament asociat la terapiile existente la pacienţii cu vârsta de 5 ani şi peste cu lupus eritematos sistemic activ, cu autoanticorpi pozitivi, cu un grad înalt de activitate a bolii (de exemplu anticorpi anti-ADNdc pozitivi şi complement seric scăzut) în ciuda terapiei standard”* astfel încât medicamentul să se administreze si acestui segment populațional.

Referințe:

1. **Smith EMD, Lythgoe H, Midgley A, Beresford MW, Hedrich CM.** *“Juvenile-onset systemic lupus erythematosus: Update on clinical presentation, pathophysiology and treatment options”* Clin Immunol. 2019 Dec;209:108274. doi: 10.1016/j.clim.2019.108274. Epub 2019 Oct 31.
2. *Rezumatul Caracteristicilor Produsului Benlysta 120 mg pulbere pentru concentrat pentru soluţie perfuzabilă, Benlysta 400 mg pulbere pentru concentrat pentru soluţie perfuzabilă* https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20200626148502/anx_148502_ro.pdf, accesat noiembrie 2020
3. **N. Ruperto, et al.**, *„The Pluto study: intravenous belimumab in children with systemic lupus erythematosus”* Annals of the Rheumatic Diseases 78 (2019) 764–765.
4. **J.S. Hui-Yuen, et al.**, *„Safety and efficacy of belimumab to treat systemic lupus erythematosus in academic clinical practices”*, J. Rheumatol. 42 (12) (2015) 2288–2295.
5. **L. Iaccarino, et al.**, *„Effects of belimumab on flare rate and expected damage progression in patients with active systemic lupus erythematosus”*, Arthritis Care Res (Hoboken) 69 (1) (2017) 115–123.
6. **I. Parodis, et al.**, *„Smoking and pre-existing organ damage reduce the efficacy of belimumab in systemic lupus erythematosus”*, Autoimmun. Rev. 16 (4) (2017) 343–351.

Director DETM

Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu