



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

BELIMUMABUM

INDICAȚIA:

TRATAMENT ASOCIAT LA TERAPIILE EXISTENTE LA PACIENȚII ADULȚI CU LUPUS ERITEMATOS SISTEMIC (LES) ACTIV, CU AUTOANTICORPI POZITIVI, CU UN GRAD ÎNALT DE ACTIVITATE A BOLII (DE EXEMPLU ANTICORPI ANTI-ADNDC POZITIVI ȘI COMPLEMENT SERIC SCĂZUT) ÎN CIUDA TERAPIEI STANDARD

Data depunerii dosarului

24519

Număr dosar

13.04.2017

PUNCTAJ: 80



MINISTERUL SĂNĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE
Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București
Tel: +40-21.317.11.02
Fax: +40-21.316.34.94

1. DATE GENERALE

- 1.1. DCI: BELIMUMABUM
- 1.2. DC: BENLYSTA 120 mg, BENLYSTA 400 mg
- 1.3. Cod ATC: L04AA26
- 1.4. Data eliberării APP: 13.07.2011
- 1.5. Deținătorul de APP: Glaxo Group Limited
- 1.6. Tip DCI: nou
- 1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului

Forma farmaceutică	Pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
Concentrații	Benlysta 120 mg – fiecare flacon conține belimumab 120 mg; după reconstituire, soluția conține 80 mg/ml Benlysta 400 mg – fiecare flacon conține belimumab 400 mg; după reconstituire, soluția conține 80 mg/ml
Calea de administrare	intravenoasă
Mărimea ambalajului	Benlysta 120 mg - Cutie x 1 flacon din sticlă tip I (capacitate de 5ml) închis cu un dop din cauciuc clorobutitic siliconat fără latex și cu un sigiliu din aluminiu Benlysta 400 mg - Cutie x 1 flacon din sticlă tip I (capacitate de 20ml) închis cu un dop din cauciuc clorobutitic siliconat fără latex și cu un sigiliu din aluminiu

1.8. Preț (Lei)- publicat în CaNaMed versiunea aprobată în 13.03.2017

Prețul cu amănuntul pe ambalaj	Benlysta 120 mg – 698.08 lei Benlysta 400 mg – 2161.78 lei
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	Benlysta 120 mg – 698.08 lei Benlysta 400 mg – 2161.78 lei

1.9. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP-ului medicamentului Benlysta [1]

Indicație terapeutică	Doza recomandată	Doza zilnică medie (DDD)	Durata medie a tratamentului conform RCP
Benlysta este indicat ca tratament asociat la terapiile existente la pacienții adulți cu lupus eritematos sistemic (LES) activ, cu autoanticorpi pozitivi, cu un grad înalt de activitate a bolii (de exemplu anticorpi anti-ADNdc pozitivi și complement seric scăzut) în ciuda terapiei standard.	10 mg/kg Benlysta în zilele 0, 14 și 28, și apoi la intervale de 4 săptămâni	25 mg	Tratament cronic. Se recomandă întreruperea tratamentului cu Benlysta dacă nu există nicio îmbunătățire în controlul bolii după 6 luni de tratament.





MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

Vârstnici (>65 ani)

- *eficacitatea și siguranța Benlysta la vârstnici nu au fost stabilite,*
- *datele obținute la pacienți cu vârsta >65 ani sunt limitate la <1,6% din populația studiată,*
- *utilizarea Benlysta la pacienții vârstnici nu este recomandată decât dacă se așteaptă ca beneficiile să depășească riscurile,*
- *dacă este necesară administrarea Benlysta la pacienții vârstnici, nu este necesară ajustarea dozelor.*

Insuficiență renală

- *Belimumab a fost studiat la un număr limitat de pacienți cu LES cu insuficiență renală,*
- *conform informațiilor disponibile, nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții cu insuficiență renală ușoară, moderată sau severă,*
- *se recomandă precauție în cazul pacienților cu insuficiență renală severă datorită lipsei datelor.*

Insuficiență hepatică

- ◆ *la pacienții cu insuficiență hepatică nu au fost efectuate studii specifice cu Benlysta,*
- ◆ *este puțin probabil ca pacienții cu insuficiență hepatică să necesite ajustarea dozelor.*

Copii și adolescenți Siguranța și eficacitatea Benlysta la copii și adolescenți (cu vârsta mai mică de 18 ani) nu au fost stabilite din lipsa datelor disponibile.

2. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

2.1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR) - HAS

Medicamentul cu DCI Belimumab a fost evaluat de experții din cadrul HAS pentru indicația *tratament asociat la terapiile existente pentru pacienții adulți diagnosticați cu lupus eritematos sistemic (LES) activ, care prezintă autoanticorpi pozitivi și un grad înalt de activitate a bolii (de exemplu anticorpi anti-ADNc pozitivi și complement seric scăzut) în ciuda terapiei standard.*

Medicamentul cu DCI Belimumabum a fost evaluat inițial în anul 2012 [2], Comisia de Transparență concluzionând că prezintă un **beneficiu terapeutic important** și o **ameliorare minoră a beneficiului terapeutic adițional** (ASMR IV) în indicația evaluată, după terapia standard cu antimalarice sistemice, AINS, corticosteroizi și/sau imunosupresoare, în funcție de sistemele specifice implicate.

S-a decis reevaluarea medicamentului Benlysta în următorii 2 ani și înrolarea unui număr semnificativ de pacienți francezi în studiile clinice controlate cu placebo, desfășurate pe termen lung și menționate în Planul de Management al Riscului cu scopul de a evalua infecțiile potențiale și riscul cancerigen.

În aplicația depusă în anul 2014, compania a actualizat informațiile privind eficacitatea și siguranța medicamentului belimumab și a solicitat reevaluarea beneficiului terapeutic suplimentar din perspectiva reducerii dozelor de corticosteroizi, a oboselii și a puseelor acute.

Benlysta este singurul tratament indicat în LES după eșecul terapiei standard; nu există comparatori relevanți clinic pentru această indicație.



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

Lupusul eritematos sistemic este o boală rară și reprezintă o problemă de sănătate publică, discutată și în inclusă în Programul pentru Boli Rare 2011-2014.

Impactul medicamentului Belimumab asupra morbidității și mortalității pacienților tratați este redus și nu a fost determinat un efect asupra calității vieții. Transpunerea rezultatelor studiilor clinice în practica zilnică este discutabilă, mai ales din cauza excluderii pacienților cu afectare renală severă și/sau neurologică și a problemelor privind profilul de siguranță pe termen lung (mai ales riscul de cancer) al acestui anticorp monoclonal. Considerând aceste aspecte s-a precizat că produsul Benlysta răspunde numai parțial la problema de sănătate publică reprezentată de LES. Raportul eficacitate-reacții adverse pentru Belimumab a fost considerat modest.

Eficacitatea medicamentului cu DCI Belimumab în Lupusul Eritematos Sistemic

Informațiile privind eficacitatea și siguranța medicamentului belimumab au fost evaluate în două studii clinice de fază III, comparative, controlate cu placebo, randomizate (BLISS 52 și BLISS76), la pacienții cu LES forma activă, ale căror caracteristici inițiale sunt definite conform criteriilor de diagnostic ale Colegiului American de Reumatologie (ACR):

- valoarea scorului SELENA-SLEDAI (cuantifică gravitatea bolii) ≥ 6 , pe parcursul screening-ului,
- anticorpi antinucleari pozitivi, titrul ANA $\geq 1:80$,
- concentrația anticorpilor anti-dsDNA ≥ 30 unități/ml la două măsurători independente anterior randomizării,
- tratați pentru lupus (cu cel puțin unul dintre următoarele tratamente: AINS, antimalarice, corticosteroizi, imunosupresoare) cu o terapie care nu s-a modificat cel puțin în ultimele 30 de zile; tratamentul a putut fi modificat pe parcursul studiului conform reglementărilor din protocolul terapeutic; pacienții care au avut nevoie de schimbarea terapiei standard pentru LES cu alta care nu era autorizată prin protocol, au fost declarați nonrespondenți.

1684 pacienți au fost înrolați în studiul clinic și s-au format 3 grupuri: belimumab 10mg/kg, belimumab 1mg/kg (doză care nu a fost aprobată în autorizația de punere pe piață) și placebo. Administrarea tratamentelor s-a făcut prin perfuzie i.v. cu durata de o oră la fiecare 28 de zile până la 48 de săptămâni în studiul clinic BLISS 52 și până la 72 de săptămâni în BLISS 76.

Obiectivul principal urmărit a fost **indicele de răspuns** pentru lupus (SRI), indicator compus măsurat la 52 de săptămâni în ambele studii, definit prin procentul de pacienți care îndeplinesc simultan următoarele 3 condiții:

- 1) reducerea cu cel puțin 4 puncte a scorului SELENA-SLEDAI,
- 2) absența oricărei noi afectări a unui sistem sau organ definită printr-un indice BILAG A sau doi indici BILAG B,



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

3) lipsa agravării stării generale de sănătate diagnosticată de medicul specialist, definită printr-o creștere de peste 0.30 pe scala PGA (Physicians Global Assessment).

Valorile SRI la 52 de săptămâni au fost mai mari după administrarea medicamentului Belimumab în doză de 10mg/kg comparativ cu placebo:

- 57,6% versus 43,6%, respectiv o diferență de 14,03%, $p=0.0006$ (BLISS 52),
- 43,2% versus 33,8%, o diferență de 9,41%, $p=0.0207$ (BLISS 76),
- analiza cumulată a celor două studii: 50,6% versus 38,8%, cu o diferență de 11,8%, $p<0.0001$.

Diferențele observate sunt în favoarea belimumabului dar deși statistic semnificative, au fost considerate modeste.

O analiză globală a celor două studii, realizată post hoc, la solicitarea EMA, a fost desfășurată în cadrul a 3 subgrupuri de pacienți cu afecțiune severă. Diferențele scorului SRI determinat la 52 de săptămâni au favorizat tratamentul cu belimumab versus placebo și au fost mai mari decât în populația totală:

- scorul SELENA- SLEDAI ≥ 10 : 18,9%,
- administrarea corticosteroizilor și niveluri inițiale scăzute C3/C4: 21.1%,
- niveluri scăzute C3/C4 și anutoanticorpi anti-dsDNA: 19.8%.

În baza acestor rezultate, indicația medicamentului belimumab aprobată în autorizația de punere pe piață a fost limitată la pacienții cu lupus activ, care prezentau autoanticorpi și un grad crescut al activității bolii după terapia standard.

Dosarul depus în vederea evaluării tehnice a mai cuprins un studiu clinic de fază II (LSBL02) randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo în care a fost evaluată eficacitatea belimumabului administrat în 3 doze: 1, 4 și 10mg/kg, ca tratament asociat terapiei standard la 449 pacienți adulți diagnosticați cu LES conform criteriilor ACR publicate în anul 1997, forma activă, definită prin:

- scor SELENA-SLEDAI ≥ 4 ,
- istoric de autoanticorpi antinucleari, măsurabili, anti-dsDNA, anti-Sm, anti-RNP, anti-Ro sau antifosfolipidici.

Pacienții înrolați urmau tratament stabil pentru lupus care a inclus (monoterapia sau asocierea): prednison 5-40 mg/zi, antimalarice, AINS, imunosupresoare (metotrexat, azatioprină, leflunomidă sau micofenolat mofetil).

Studiul a cuprins două faze:

- I. 48 săptămâni de tratament administrat în regim dublu-orb, pentru care s-a evaluat eficacitatea în săptămânile 24 și 52,
- II. 56-76 săptămâni, faza de extensie, pe parcursul căreia toți pacienții au primit 10mg/kg belimumab (n=345).

Alte obiective primare comune prin care s-a urmărit eficacitatea au fost:

- procentul variației scorului SELENA-SLEDAI la 24 de săptămâni,



MINISTERUL SĂNĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

- durata până la debutul primelor pusee ușoare/moderate sau severe ale lupusului, definite prin Indicele SFI în LES, LA 52 de săptămâni.

Nu s-a observat o diferență semnificativă între tratamentul cu belimumab și placebo în ceea ce privește cele două obiective primare de evaluare a eficacității pentru oricare dintre dozele analizate.

O analiză realizată post-hoc a demonstrat superioaritatea belimumabului (toate dozele au fost combinate) comparativ cu placebo la 52 de săptămâni în ceea ce privește variația scorului SELENA-SLEDAI la pacienții cu autoanticorpi pozitivi (titrul ANA>1:80 și/sau anticorpi anti-dsDNA \geq 30 UI/ml) și un scor inițial SELENA-SLEDAI \geq 8 (subgrup predefinit): -28.8% pentru belimumab relativ la -14.2% după placebo, p=0.04335.

Impactul medicamentului Belimumab asupra administrării corticosteroizilor

Studiile clinice BLISS 52 și BLISS 76

Procentul de pacienți pentru care doza medie de prednison a fost redusă cu \geq 25% din momentul inițial la \leq 7.5 mg/zi pe parcursul săptămânilor 40 ->52 a fost mai mare după belimumab, dar numai dacă acesta a fost administrat în doza de 1mg/kg, comparativ cu placebo (diferența de 8,61%, p=0.0252).

În urma studiului BLISS 76 nu s-a observat o diferență între belimumab și placebo din punct de vedere al cantității de corticosteroizi.

Analiza post-hoc a combinat rezultatele obținute în urma ambelor studii și a demonstrat o diferență în favoarea belimumab 10mg/kg față de placebo, pentru același obiectiv: 17,9% versus 12,3%, p=0.0451. S-au înregistrat diferențe și în ceea ce privește:

- media scăderii dozelor cumulate de corticosteroizi,
- media creșterii dozelor cumulate de corticosteroizi,
- modificarea dozelor medii cumulate de corticosteroizi față de valorile inițiale,
- modificarea dozelor zilnice medii de corticosteroizi relativ cu valorile inițiale.

În subgrupurile de pacienți diagnosticați cu forme severe, active, ale bolii, caracterizate printr-un indice SELENA-SLEDAI \geq 10, utilizarea corticosteroizilor și nivelurile inițiale reduse de C3/C4 sau/și autoanticorpi anti-dsDNA, s-a observat o diferență semnificativă comparativ cu placebo în procentul pacienților pentru care doza medie de prednison a fost redusă cu cel puțin 25% față de valoarea inițială până la un nivel \leq 7.5 mg/zi pe parcursul săptămânilor 50 până la 52, dar numai pentru pacienții care prezentau un scor SELENA-SLEDAI \geq 10.

863% dintre pacienții înrolați (1684) au fost tratați cu corticosteroizi, 58% dintre aceștia primind prednison sau un echivalent în doză > 7.5 mg/zi.





MINISTERUL SĂNĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE
Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București
 Tel: +40-21.317.11.02
 Fax: +40-21.316.34.94

Tabelul nr. I – Rezultatele analizei combinate BLISS 52/76

	Placebo N = 562	Belimumab 10 mg/kg N = 563
Analiza combinată		
Doza medie de corticosteroizi ± SD inițială, mg/zi	12,3±7,9	12,8±8,5
Reducerea prednisonului ≥25% comparativ cu valorile inițiale până la ≤ 7.5 mg/zi între săptămânile 40 și 52		
N	318	324
Răspuns (nr, %)	39 (12,3%)	58 (17,9%)
p (versus placebo)		0,0451
Analize post-hoc		
Reducerea medie în dozele cumulate totale de corticosteroizi, mg p (versus placebo)	542	741
		0.017
Creșterea medie a dozelor cumulate de corticosteroizi față de valorile inițiale, mg p (versus placebo)	1458	1272
		<0.001
Modificarea dozelor medii cumulate de corticosteroizi față de momentul inițial p (versus placebo)	916	531
		<0.001
Modificarea dozelor medii zilnice de corticosteroizi față de valorile inițiale p (versus placebo)	+ 2.51	+1.46
		<0.001
Analiza pe subgrupuri: scorul SELENA-SLEDAI ≥ 10		
Reducerea prednisonului ≥25% comparativ cu valorile inițiale până la ≤ 7.5 mg/zi între săptămânile 40 și 52		
N	298	296
Răspuns (nr, %)	6.6%	17,2%
p (versus placebo)		0,026
Analiza pe subgrupuri: doze de corticosteroizi și C3/C4 inițiale		
Reducerea prednisonului ≥25% comparativ cu valorile inițiale până la ≤ 7.5 mg/zi între săptămânile 40 și 52		
N	309	327
Răspuns (nr, %)	11.2%	17,2%
p (versus placebo)		0,0766
Analiza pe subgrupuri: C3/C4 inițiale și prezența autoanticorpilor anti-ADN		
Reducerea prednisonului ≥25% comparativ cu valorile inițiale până la ≤ 7.5 mg/zi între săptămânile 40 și 52		
N	287	305
Răspuns (nr, %)	12.1%	18,5%
p (versus placebo)		0,0964



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

Impactul medicamentului Belimumab asupra oboselii

În studiul clinic BLISS 52 media scorului FACIT-Fatigue în săptămâna 52 comparativ cu valorile inițiale a fost superioară pentru belimumab 10mg/kg (4.8 puncte, $p<0.001$) și 1mg/kg (3.9 puncte, $p<0.01$) comparativ cu placebo (2.1 puncte).

Variația media a scorului FACIT-Fatigue în studiul BLISS 76 la 52 de săptămâni, relativ cu valoarea inițială a fost mai mare decât pentru placebo (2.9) numai pentru belimumab 1mg/kg (5.7, $p<0.001$).

În ambele studii, diferențele observate în fiecare dintre aceste analize nu au atins pragul minim clinic relevant (≥ 3 puncte). Analiza post-hoc care a combinat rezultatele ambelor studii a demonstrat o variație medie superioară față de placebo: 4.70 versus 2.46, $p=0.0006$.

Pacienții cu afecțiune severă activă caracterizați printr-un scor SELENA-SLEDAI ≥ 10 , utilizarea corticosteroizilor și un nivel redus C3/C4 sau nivel redus C3/C4 și autoanticorpi anti-dsAND, s-a observat o diferență semnificativă în favoarea belimumabului 10mg/kg comparativ cu placebo; această diferență a fost clinic relevantă numai în subgrupul pacienților care au folosit corticosteroizi și prezintă un raport inițial C3/C4 redus: 4.98 versus 1.82 sau o diferență de 3.16 puncte ($p<0.0001$).

Impactul medicamentului Belimumab asupra puseelor de lupus

Durata medie până la debutul primei pusee a fost prelungită în grupul belimumab 10mg/kg, fiind de 119 zile, $p=0.0036$ și 126 zile, $p=0.0026$ în brațul belimumab 1mg/kg comparativ cu 84 zile, pentru placebo. Procentul pacienților care prezintă pusee severe a fost mai mic în grupul belimumab 10mg/kg relativ cu placebo (13.8% versus 23%, $p=0.0055$).

În studiul clinic BLISS 76 nu a fost observată nicio diferență semnificativă după 52 de săptămâni de tratament cu belimumab sau placebo, pentru acest criteriu.

Analiza post-hoc în care au fost comparate rezultatele ambelor studii a demonstrat o extindere a timpului mediu până la debutul primei pusee pentru pacienții tratați cu belimumab 10mg/kg față de cei din brațul placebo: 110 față de 84 zile, $RR=0.84$, $p=0.012$. Nu s-a observat o diferență semnificativă în ceea ce privește numărul mediu al puseelor severe la 52 de săptămâni între belimumab (0.79 pusee) și placebo (1.01).

15.6% dintre pacienții tratați cu belimumab 10mg/kg au fost diagnosticați cu lupus sever pe parcursul celor 52 de săptămâni de tratament față de 23.7% pacienți tratați cu placebo, $p=0.0011$.





MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

Tabelul nr. II – Analiza combinată a rezultatelor BLISS 52 ȘI 76 referitoare la puseele de lupus

Analiza combinată	Placebo N = 562	Placebo N = 562
N	557	556
Nr mediu de pusee acute severe per pacient în perioada inițială și în săptămâna 52 ± SD	1.01+0.09	0.79±0.09
p		0.0754
Perioada medie până la prima criză acută severă RR		0.70
p		0.00244
Riscul puseelor severe de lupus pe parcursul celor 52 de săptămâni de tratament	23.7%	15.6%
p		0.0011
Scor SELENA-SLEDAI ≥10	N= 298	N= 296
Nr mediu de pusee acute severe per pacient în perioada inițială și în săptămâna 52	1.32	0.84
p		0.0124
Perioada medie până la prima criză acută severă HR		0.58 (0.41;0.81)
p		0.0017
Pacienți care prezintă o criză severă pe parcursul a 52 de săptămâni de tratament	28.9%	17.9%
p		0.0017
C3/C4 mic și utilizarea inițială a corticosteroizilor	N=309	N=327
Nr mediu de pusee acute severe per pacient în perioada inițială și în săptămâna 52	3.83	2.68
p		<0.0001
Perioada medie până la prima criză acută severă HR		0.63 (0.45;0.87)
p		0.0047
Pacienți care prezintă o criză severă pe parcursul a 52 de săptămâni de tratament	28.5%	19.0%
p		0.0047
C3/C4 mic și autoanticorpi anti-dsDNA prezenți	N=287	N=305
Nr mediu de pusee acute severe per pacient în perioada inițială și în săptămâna 52	3.99	2.73
p		<0.0001
Perioada medie până la prima criză acută severă HR		0.61 (0.44;0.85)
p		0.0038
Pacienți care prezintă o criză severă pe parcursul a 52 de săptămâni de tratament	29.6%	19%
p		0.0038



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

Informații privind siguranța și efectele adverse produse de Belimumab

Cele mai frecvent raportate evenimente adverse în studiile clinice BLISS 52 și 76 au fost:

- diaree – 12.2% versus 9.9% (placebo),
- greață – 15.1% vs. 12.6%,
- infecții – 70% vs. 67%,
- febră - 9.6% vs. 7.9%,
- reacții la locul injectării inclusiv reacții de hipersensibilitate – 16.9% vs. 14.7%,
- afecțiuni psihiatrice (insomnie, depresie, anxietate),
- leucopenie,
- extremități dureroase.

Datele privind siguranța pe termen lung au fost colectate din studiul clinic de fază II LBSL99 cu design deschis a cărui fază extinsă noncomparativă oferă date privind siguranța pe durata a 7 ani. Pacienții înrolați au primit belimumab 10mg/kg la fiecare 28 de zile, doză aprobată în autorizația de punere pe piață.

După 7 ani, 190 dintre pacienți erau încă înrolați în studiu din cei 296 care au fost incluși inițial în brațul belimumab. Incidența reacțiilor adverse a fost calculată pentru o perioadă de un an și s-a observat că s-a păstrat constantă de-a lungul studiului.

Tabelul nr. III – Variația incidenței evenimentelor adverse produse de belimumab pe parcursul a 7 ani

Tipul EA	Nr. pacienților care prezintă un EA în intervalul de timp (rata de incidență per 100 pacienți-an)						
	0-1 ani N=424	1-2 ani N=339	2-3 ani N=274	3-4 ani N=248	4-5 ani N=223	5-6 ani N=208	6-7 ani N=190
Toate EA	413 (110)	322 (107)	260 (100,8)	237 (101,2)	211 (97,8)	191 (96,7)	172 (103)
EA Severe	70 (18,7)	52 (17,4)	49 (19,0)	31 (13,2)	41 (19,0)	32 (16,2)	30 (18,0)
Întreruperea tratamentului din cauza EA	24 (6,4)	8 (2,7)	5 (1,9)	8 (3,4)	6 (2,8)	6 (3,0)	5 (3,0)
Toate infecțiile	313 (83,7)	237 (79,2)	192 (74,4)	181 (77,3)	145 (67,2)	126 (63,8)	128 (76,6)
Infecțiile Severe	22 (5,9)	14 (4,7)	8 (3,1)	8 (3,4)	6 (2,8)	8 (4,0)	5 (3,0)
EA cauzate de injectare	87 (23,3)	32 (10,7)	14 (5,4)	14 (6,0)	8 (3,7)	6 (3,0)	2 (1,2)
EA severe la locul inj.	0	0	1 (0,4)	0	0	0	0
Tumori maligne	1 (0,3)	3 (1,7)	3 (1,2)	4 (1,7)	4 (1,9)	5 (2,5)	2 (1,2)
Mortalitate	3 (0,8)	0	1 (0,4)	1 (0,4)	0	0	2 (1,2)

Comisia de Transparență a decis că medicamentul Belimumab prezintă un **beneficiu terapeutic important** și un **beneficiu adițional minor (ASMR IV)** estimat astfel din cauza eficacității modeste, datelor



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

insuficiente pentru afecțiunile severe cu afectare renală și neurologică precum și incertitudinea privind siguranța pe termen lung a medicamentului Belimumab utilizat ca tratament în LES cu grad înalt de activitate a bolii persistent după tratamentul sistemic cu antimalarice, AINS, corticosteroizi și imunosupresoare, în funcție de implicarea organului specific [2].

DCI Belimumab este rambursat în Franța pentru utilizare intraspitalicească ca terapie de linia a doua la pacienții diagnosticați cu afecțiunea menționată anterior după eșecul sau intoleranța la tratamentul standard.

2.2. ETM bazată pe cost-eficacitate

2.2.1. NICE

Medicamentul Belimumab a fost evaluat de autoritățile competente din Marea Britanie și **s-a decis rambursarea** medicamentului ca tratament asociat în lupusul eritematos sistemic activ cu autoanticorpi pozitivi, pentru pacienții adulți numai dacă [4]:

- activitatea serologică a bolii a fost demonstrată (definită ca anti-ADN și complement redus) și un scor SELENA-SLEDAI (Safety of Estrogen in Lupus National Assessment-Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index) ≥ 10 , după administrarea terapiei standard,
- continuarea terapiei cu Belimumab mai mult de 24 de săptămâni numai dacă s-a constatat o ameliorare a scorului SELENA-SLEDAI cu cel puțin 4 puncte,
- compania oferă discount-ul de preț agreat în cadrul Schemei de Access pentru Pacienți.

O altă condiție a recomandării pozitive pentru rambursare a fost solicitarea Comitetului de Evaluare de colectare a datelor privind eficacitatea, siguranța și calitatea vieții cu ajutorul registrului BILAG pentru a elimina incertitudinile dintr-o evaluare viitoare a acestei tehnologii.

LES este o afecțiune debilitantă care afectează în principal femeile tinere inclusiv capacitatea acestora de a munci sau a avea copii. Pacienții diagnosticați cu LES au o durată de viață mai mică decât majoritatea populației. Există puține terapii autorizate pentru această boală și o nevoie crescută de tratamente inovatoare. La 10% până la 15% dintre pacienții care prezintă LES boala are o activitate crescută chiar în timpul administrării tratamentului standard. Comitetul a considerat comparatori relevanți pentru Belimumab, Rituximabul și standardul terapeutic.

Terapia cu Belimumab poate reduce necesitatea utilizării corticoterapiei și a efectelor adverse cauzate de aceasta. Reacțiile adverse produse de Belimumab nu au făcut obiectul evaluării NICE.

Studiile clinice care au stat la baza evaluării au fost BLISS 52 și 76, descrise anterior în raport.

Deși BLISS 76 a fost mai reprezentativ pentru populația Marii Britanii decât BLISS 52, rezultatele obținute în urma studiului clinic BLISS 52 și din analiza combinată sunt relevante.

Populația țintă a cuprins subgrupul utilizat în vederea autorizării pentru punerea pe piață și studiile clinice BLISS, care prezenta un scor SELENA-SLEDAI ≥ 10 și dovezi a activității bolii serologice.





MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

Comparativ cu standardul terapeutic actual, belimumab este mai eficace din punct de vedere clinic. Au fost menționate următoarele incertitudini referitoare la pacienții înrolați, tipul standardului terapeutic și efectele belimumabului asupra tuturor manifestărilor posibile ale LES.

Compania a prezentat un model economic în care obiectivele pe termen scurt rezultate din studiile BLISS au fost asociate cu rezultatele produse pe termen lung, folosind date din cohorta Johns Hopkins. Cu toate că pe durata maximă a tratamentului conform modelului propus de companie a fost de 6 ani s-a demonstrat o ameliorare a cost-eficacității medicamentului belimumab, nu există dovezi care să susțină că acest orizont de timp este suficient de robust pentru a fi considerat în momentul luării deciziilor.

S-a considerat că rata anuală a întreruperilor tratamentului ar fi putut fi subestimată ceea ce ar produce o supraestimare a scorului ICER. Valorile de 13% (întreruperi) pentru primii 5 ani și 30% pentru următorii nu au fost considerate relevante.

În lipsa unor dovezi privind eficacitatea belimumabului pe termen lung în practica clinică, estimarea numărului pacienților care au întrerupt tratament a fost dificil de evaluat. S-a considerat mai potrivită rata de 11.7%.

Incertitudinile au vizat și ipoteza menținerii efectului tratamentului de-a lungul timpului. Dacă efectul scade, valoarea ICER crește. Pacienții care nu au răspuns după 24 de săptămâni cu belimumab s-a presupus că în săptămâna 52 aceștia au raportat același beneficiu mediu observat în grupul tratat cu standardul terapeutic. S-a considerat că producătorul a supraestimat efectul tratamentului cu belimumab.

Totuși, modelul economic cuprinde suficiente informații incerte care au împiedicat concluzionarea, în baza scorului real ICER, că belimumab reprezintă o tehnologie cost-eficientă pentru resursele Sistemului Național de Sănătate, comparativ cu standardul terapeutic actual.

Nu există date care să permită un calcul robust al eficacității clinice relative a belimumabului comparativ cu rituximab, ceea ce împiedică obținerea unor rezultate referitoare la cost-eficacitatea belimumabului comparativ cu rituximabul la pacienții adulți diagnosticați cu lupus eritematos activ, sistemic cu autoanticorpi prezenți.

Cu toate că reducerea afectării organelor poate produce un câștig în ceea ce privește supraviețuirea, există incertitudini privind validitatea ameliorărilor supraviețuirii. Beneficiile produse ca urmare a întârzierii deteriorării unor organe ar fi putut fi subestimate (din cauza unor inconsistențe în evaluările realizate).

Datele prezentate nu au demonstrat ameliorarea calității vieții pacienților.

Compania producătoare a acceptat să ofere un discount simplu pentru prețul belimumabului în cadrul unei scheme de access pentru pacienți. Nu au fost discutate aspecte privind tratamentul de ultimă instanță.

Datele trebuie colectate din Registrul BILAG pentru un interval de timp cuprins între minimum 3 și 5 ani pentru a obține o bază de date semnificativă pentru practica clinică.



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

2.2.2. SMC

Medicamentul cu DCI Belimumab a fost evaluat de experții Consorțiului Scoțian al Medicamentului inițial în martie 2012 [5], când rezultatele evaluării au indicat că în asociere cu tratamentul standard, Benlysta prezintă un beneficiu terapeutic modest în lupusul eritematos sistemic (LES) activ, cu autoanticorpi pozitivi, cu un grad înalt de activitate a bolii (de exemplu anticorpi anti-ADNdc pozitivi și complement seric scăzut), care nu justifică costurile necesare administrării tratamentului. A fost precizat că modelul economic nu s-a dovedit suficient de robust pentru a fi acceptat de autoritățile din cadrul SMC.

Compania producătoare a redepus dosarul în vederea reevaluării medicamentului belimumab, în aprilie 2017 [6].

Informații privind eficacitatea comparativă a medicamentului Belimumab

Belimumab este un anticorp monoclonal IgG1 λ uman cu specificitate pentru proteina umană solubilă stimuloare a limfocitului B uman (BLyS – B Lymphocyte Stimulator, cunoscută și ca BAFF și TNFSF13B). Belimumab blochează legarea BLYS solubilă, care este un factor de supraviețuire al limfocitelor B, la receptorii săi de pe limfocitele B. Belimumab nu se leagă direct de limfocitele B, ci prin legarea de BLYS, belimumab inhibă supraviețuirea limfocitelor B, incluzând limfocite B autoreactive, și limitează diferențierea limfocitelor B în plasmocite producătoare de imunoglobuline. Valorile BLYS sunt crescute la pacienții cu LES și alte boli autoimune. Există o legătură între valorile de BLYS și activitatea bolii LES. Contribuția relativă a valorilor BLYS la fiziopatologia LES nu este pe deplin înțeleasă

LES este o boală autoimună cronică caracterizată prin artralgie, artrită, iritații cutanate, inflamarea țesuturilor seroase ale corpului, anomalii hematologice, disfuncția SNC și inflamare renală.

Medicamentul Belimumab trebuie administrat pacienților care prezintă scor SELENA-SLEDAI ≥ 10 (valoarea 0 semnificând lipsa activității bolii, peste 10, activitate crescută și ≥ 20 , boală foarte activă). Conform autorizației pentru punerea pe piață pacienții trebuie reevaluați după 6 luni în vederea discontinuării tratamentului dacă nu se observă o reducere a scorului SELENA-SLEDAI cu cel puțin 4 puncte.

Dtaele privind eficacitatea belimumabului provin din studiile clinice BLISS-76 și BLISS-52 versus terapia standard.

Au fost considerați eligibili pacienții cu vârsta ≥ 18 ani care prezentau la înrolare un scor SELENA-SLEDAI ≥ 6 care au urmat același tratament în ultimele 30 de zile.

Pacienții au fost stratificați în funcție de scorul SELENA-SLEDAI, proteinurie și rasă, apoi au fost randomizați în mod egal pentru a primi belimumab 10mg/kg, 1mg/kg sau placebo intravenos, în perfuzii cu durata de o oră în zilele 0, 14 și 28 și la fiecare 28 de zile până în săptămâna 72 în studiul clinic BLISS-76 și până în săptămâna 48 în studiul clinic BLISS-52. Tratamentul din cadrul studiului a fost administrat în asociere cu standardul terapeutic, un regim stabil de tratament care a inclus prednison (sau echivalentul acestuia) până la 40 mg/zi cu medicamente antimalarice, antiinflamatoare nonsteroidiene și/sau imunosupresoare.



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

Inițierea tratamentului imunosupresiv nu a fost permisă pe parcursul studiului dar terapia cu un nou medicament cu efect împotriva malariei și creșterea dozelor medicamentelor imunosupresoare sau antimalarice a fost permisă până în săptămâna 16. Ulterior, doza nu a mai putut fi crescută.

În ambele studii, obiectivul principal privind eficacitatea a fost răspunsul în săptămâna 52, evaluat folosind indicii SRI. Răspunsul a fost definit ca reducerea cu cel puțin 4 puncte a scorului SELENA-SLEDAI fără modificarea indexului BILAG (*British Isles Lupus Assessment Group*) A, variația cu cel mult o unitate a scorului BILAG B și fără deteriorarea scorului PGA (o creștere cu mai puțin de 0.3) în săptămâna 52 față de valorile inițiale.

Studiul clinic BLISS-76 a fost desfășurat în 136 de centre din Europa, America de Nord și Centrală și a înrolat 819 pacienți. Răspunsul SRI în săptămâna 52 a fost 43% respectiv 34% pentru pacienții tratați cu belimumab 10mg/kg respectiv placebo, OR=1.52 (95%CI [1.07;2.15], p=0.021).

Nu au fost atinse toate obiectivele secundare.

Răspunsul SRI în săptămâna 76 nu a fost statistic diferit între grupurile de tratament: 38% versus 32% pentru belimumab 10mg/kg respectiv placebo. Modificarea calității vieții până în săptămâna 24 nu a diferit semnificativ între grupuri. Procentul pacienților care au înregistrat o reducere a dozei de prednisolon cu mai mult de 25% și mai puțin de 7,5 mg/zi pe parcursul săptămânilor 40 până la 52 a fost 18% versus 13% pentru 10mg/kg belimumab versus placebo.

BLISS-52 a fost desfășurat în 90 de centre din America Latină, Asia și Europa de Est și a inclus 865 pacienți. Rata de răspuns SRI (obiectivul principal) în săptămâna 52 a fost semnificativ mai mare în brațul belimumab 10mg/kg comparativ cu placebo: 58% versus 44%, OR=1.83 (95%CI [1.30;2.59], p=0.0006).

Rata răspunsului SRI a fost semnificativ mai mare la pacienții tratați cu belimumab 10m/kg comparativ cu placebo, 52% versus 32%, p < 0.0001. Acest subgrup a inclus 53% dintre pacienții aflați în intenție de tratament din grupurile belimumab 10mg/kg și placebo, fiind mai mare decât grupul țintă considerat inițial și a inclus 53% pacienți la care scorul SELENA-SLEDAI a fost de cel puțin 10.

Rezultatele analizei cumulate obținute din cele două studii clinice a indicat un scor SRI în săptămâna 52 de 63% în grupul belimumab 10mg/kg și 38% în grupul placebo, corespunzător unei valori OR=2.7 (95% CI [1.8;4.1], p<0.0001). Dozele de steroizi au fost reduse semnificativ (sub 7,5 mg/zi) pe în intervalul săptămânilor 40 până la 52: 16% și 7% pentru pacienții tratați cu belimumab 10mg/kg și placebo, OR=2.43 (95%CI [1.05;5.65]).

Informații suplimentare provenite dintr-un studiu clinic de fază III, randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo NCT01484496 în care au fost înrolați pacienți adulți cu anticorpi antinucleari pozitivi și/sau anti-dsDNA cu scor SELENA-SLEDAI ≥ 8 (scorul mediu inițial a fost 10.5 în brațul belimumab și 10.3 în brațul placebo). Au fost excluși pacienții care prezentau afectare severă renală sau a sistemului nervos central.

839 pacienți au fost randomizați în raport 2:1 la belimumab 200 mg administrat subcutanat, săptămânal, timp de 52 de săptămâni. Doza și calea de administrare nu au fost aprobate în cadrul autorizației de punere pe piață. S-a constatat că un număr mai mare de pacienți au înregistrat răspuns



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

SRI (definit ca în studiile pivot) în săptămâna 52: 61% comparativ cu 48%, OR-1.68 (95%CI [1.25;2.25], p=0.0006).

Există unele informații referitoare la beneficiul pe termen lung. Dintre cei 449 pacienți înrolați într-un studiu de fază II, 296 au continuat și 31% dintre aceștia au continuat tratamentul cu belimumab și au prezentat răspuns la 7 ani.

Informații privind siguranța comparativă a medicamentului belimumab

Rezultatele analizei generale a tuturor studiilor cu belimumab au indicat că incidența reacțiilor adverse a fost similară între grupurile de tratament belimumab și placebo. Majoritatea pacienților au raportat cel puțin un eveniment advers ca urmare a tratamentului. Cele mai frecvente evenimente adverse au fost migrene, infecții ale tractului respirator superior, artralgie, greață, infecții ale tractului urinar, diaree, oboseală și pirexie.

Evenimentele adverse care au prezentat un interes special au fost infecții (infecții severe la 3.3% și 3.7% dintre pacienți), reacții la locul injectării și malignitate. Incidența infecțiilor a fost 70% respectiv 67% în grupurile belimumab 10mg/kg și placebo. Majoritatea reacțiilor depistate la locul injectării au fost apărut fie la prima fie după a doua administrare și incidența acestora a scăzut ulterior. Reacții de hipersensibilitate s-au înregistrat la 0.9% și 0.4% dintre pacienții tratați cu belimumab și placebo. Fiind un imunomodulator, belimumabul prezintă un risc potențial de malignitate. Rata de malignitate raportată pe parcursul duratei relativ scurte a studiilor a fost similară cu rata inițială pentru pacienții diagnosticați cu LES.

În urma tratamentului cu belimumab pentru LES, a fost raportată și leucoencefalopatie progresivă multifocală.

Informații privind eficacitatea clinică a medicamentului Belimumab

În două studii pivot, belimumab a demonstrat un beneficiu minor în tratamentul LES, măsurat prin rata de răspuns SRI. Aceasta a fost evaluată în săptămâna 52 și datele controlate pe termen lung sunt limitate. Majoritatea obiectivelor secundare în studiul clinic BLISS-76 nu au fost îndeplinite., inclusiv ratele de răspuns SRI măsurate în săptămâna 76. Nu s-a observat o diferență în ceea ce privește calitatea vieții vieții între grupurile de tratament dar Agenția Europeană a Medicamentelor (EMA) a precizat că belimumabul prezintă un efect benefic asupra asteniei. Ameliorarea scorului asteniei a fost mai pronunțată în subgrupul pacienților la care boala prezenta o activitate crescută. Pacienții înrolați în studiul clinic BLISS-52 au provenit din Asia, America Latină și Europa de Est au raportat mai multe rezultate pozitive dar acestea au fost considerabile mai puțin generalizabile populației scoțiene.

EMA a solicitat analize suplimentare ale studiilor deoarece beneficiul terapeutic identificat a fost considerat modest. Rezultatele obținute au indicat că pacienții care prezintă un grad crescut de activitate al bolii (SELENA-SLEDAI ≥ 10) au răspuns mai bine la belimumab.

Experții clinicieni consultați de SMC au considerat că belimumab reprezintă un avans terapeutic, fiind singurul tratament aprobat pentru pacienții cu LES forma cu activitate crescută în ciuda terapiei



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

standard. Ei consideră că belimumabul poate fi utilizat la pacienții cu boală simptomatică foarte activă care nu a reacționat la tratamentul maxim tolerat, dar care nu afectează funcția renală sau sistemul nervos central. Reacțiile de hipersensibilitate pot fi cauzate de tratamentul cu belimumab. Pacienții trebuie să rămână sub supraveghere clinică pentru o perioadă prelungită de timp (câteva ore) după cel puțin primele două injecții.

Informații de farmacoeconomie pentru medicamentul Belimumab

Compania a depus o analiză de cost-utilitate comparând belimumabul cu terapia standard la pacienții adulți diagnosticați cu LES activ și autoanticorpi pozitivi cu dovadă a activității serologice a bolii (complement redus, anti-dsDNA pozitiv) și scor SELENA-SLEDAI ≥ 10 . În analiza de sensibilitate a fost realizată și o combinație cu rituximabul. Datele combinate rezultate din studiile BLISS au fost selectate specific pentru acest subgrup.

A fost utilizat un model decizional analitic, o micro-simulare care a inclus interacțiunea dintre caracteristicile pacientului, activitatea bolii, medicație (utilizarea corticosteroizilor), riscul afectării dezvoltării organelor (un pacient cu LES poate dezvolta afectarea potențială a 12 organe diferite) și mortalitatea. Orizontul de timp a fost considerat durata de viață a pacienților.

În model s-au inclus caracteristicile inițiale ale pacienților, probabilitatea răspunsului în săptămâna 24 (pentru pacienții care au demonstrat o reducere a scorului SELENA-SLEDAI de 4 puncte), variația scorului SELENA-SLEDAI până în săptămâna 52, probabilitatea discontinuării, efectul scorului SELENA-SLEDAI asupra utilității (fără afectarea organelor) și costurile tratamentului pentru LES.

Pentru tratamentul cu belimumab s-a presupus o prelungire a acestuia timp de 6 ani, cu precizarea că acesta va fi întrerupt dacă nu se observă o ameliorare de cel puțin 4 puncte după săptămâna 24. Rata anuală a întreruperilor pentru pacienții care au răspuns la tratament a fost 8% în primul an și 11.7% în următorii.

Un al doilea model, bazat pe datele obținute din cohorta americană, a fost utilizat pentru a prezice efectele pe termen lung ale scorului SELENA-SLEDAI asupra afectării organelor. Deoarece caracteristicile inițiale ale cohorței americane au fost diferite de ale pacienților înrolați în studiile clinice BLISS (boala nu a fost atât de severă la pacienții americani comparativ cu cei înrolați în studiile cu belimumab), producătorul a ajustat constanta în analiza de regresie pentru a obține o mai bună fitare a datelor. Reacțiile adverse nu au fost incluse în model.

Calitatea vieții a fost estimată printr-o analiză de regresie (în care s-au considerat următorii factori: vârsta, originea și scorul SELENA-SLEDAI) obținută în baza studiilor BLISS. Costurile considerate au fost costuri cu medicamentele și administrarea, pentru managementul LES și tratarea afectării organelor. Utilizarea resurselor a variat în funcție de severitatea bolii, fiind determinată printr-o analiză de regresie liniară. Literatura de specialitate a fost cercetată în vederea identificării costului deteriorării organelor.

Modelul a prezis o activitate scăzută a bolii pentru pacienții tratați cu belimumab comparativ cu cei care au primit numai terapia standard, ceea ce a determinat reducerea dozei de steroizi, a scăzut riscul de



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

afectare al organelor și a contribuit la o diferență în riscul de mortalitate. Conform rezultatelor obținute, pacienții tratați cu belimumab trăiesc mai mult comparativ cu cei care au primit terapia standard. Deși s-a observat reducerea duratei afectării pentru organe asupra cărora belimumabul produce un efect mai mare (cardiovascular, pulmonar și renal), durata afectării altor organe și sisteme a fost mai mare din cauza creșterii speranței de viață.

În urma negocierilor a fost implementată o Schemă pentru Accesul Pacienților în cadrul căreia producătorul a oferit un discount simplu aplicat costului medicamentului. În cadrul PAS, belimumab în asociere cu standardul terapeutic a produs o valoare a scorului ICER de £ 26,756 per QALY comparativ cu terapia standard, în baza unei diferențe între costuri de £ 18,332 și un câștig incremental al QALY de 0.685.

Medicamentul a fost **autorizat pentru rambursare în Scoția**, în urma reautorizării pentru pacienții adulți diagnosticați cu LES activ, cu autoanticorpi pozitivi și grad crescut de activitate (de exemplu anti-dsDNA pozitiv și complement scăzut) care nu au răspuns la tratamentul standard, dar numai dacă prezintă un scor SELENA-SLEDAI ≥ 10 .

Precizăm că restricțiile impuse de experții NICE și SMC nu au fost considerate în prezentul raport de evaluare ca fiind limitative față de indicația aprobată în RCP-ul medicamentului Benlysta, în baza următoarelor considerente:

- belimumabul a fost autorizat centralizat în baza informațiilor obținute din studiile clinice BLISS-52 și 76 în care, conform EPAR-ului, majoritatea pacienților diagnosticați cu lupus eritematos sistemic activ, cu autoanticorpi pozitivi, prezentau un grad înalt de activitate a bolii și un scor SELENA-SLEDAI ≥ 10 , după administrarea terapiei standard,
- în RCP se menționează că terapia cu Belimumab nu trebuie continuată mai mult de 24 de săptămâni decât dacă se observă o ameliorare a scorului SELENA-SLEDAI cu cel puțin 4 puncte.

2.2.3. IQWIG/GBA

Medicamentul Belimumabum a fost evaluat tehnic de Institutul german pentru Calitate și Eficiență în Sănătate din Germania [7] în vederea determinării beneficiului suplimentar comparativ cu tratamentul standard optim (clorochină/hidroxiclорochină, medicamente AINS, glucocorticoizi, azatioprină) administrat în asociere cu tratamentul standard specific pentru LES, la pacienții adulți care prezintă autoanticorpi pozitivi și un grad crescut de activitate după terapia standard.

Conform specificațiilor Comitetului Federal Comun (GBA), comparatorul relevant trebuie să poată fi utilizat într-o manieră optimă, respectiv terapia standard trebuie individualizată și, dacă este necesar, ajustată în funcție de toleranță, efect și activitatea bolii pe parcursul tratamentului. Contrar precizărilor referitoare la comparatorul relevant, emise de GBA, tratamentul standard utilizat în studiile clinice BLISS52 și BLISS76 nu a fost optim mai ales în ceea ce privește administrarea glucocorticosteroizilor care a fost



MINISTERUL SĂNĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

restricționată pe parcursul tratamentului. În cadrul protocolului s-a urmărit minimizarea mascării efectelor medicamentului belimumab prin efectul tratamentului standard.

S-a considerat că design-ul acestor studii a fost util în vederea aprobării dar nu este potrivit pentru evaluarea beneficiului adițional deoarece ajustarea terapiei standard a fost posibilă într-o măsură mai mică.

Spre deosebire de studiile BLISS, trialul LBSL02, exclus în mod explicit de producător, a fost considerat relevant în evaluarea beneficiului suplimentar deoarece utilizarea terapiei poate fi ajustată pe parcursul studiului conform necesității reale. În consecință, studiul clinic este potrivit pentru evaluarea beneficiului adițional al belimumabului, ca tratament asociat terapiei standard și prezintă un beneficiu complementar față de terapia standard optimă. Experții din cadrul Institutului au considerat justificarea companiei pentru excluderea studiului LBSL02, inadecvată.

Concluzia experților a fost că producătorul nu a depus studii relevante în vederea evaluării beneficiului terapeutic al medicamentului Belimumab. Conform datelor înregistrate, compania care a solicitat evaluarea nu a demonstrat beneficiul adițional al medicamentului belimumab comparativ cu un medicament comparator relevant. Nu s-a putut identifica un beneficiu adițional, lipsesc grupurile de pacienți pentru care să fie identificat un beneficiu adițional cu relevanță terapeutică.

Decizia cu privire la beneficiul adițional aparține GBA.

Comitetul Federal Comun din Germania a considerat că medicamentul Belimumabum aduce un **beneficiu terapeutic adițional considerabil** comparativ cu terapia curentă standard pentru LES [8]. Probabilitatea beneficiului terapeutic adițional pentru Belimumab a fost încadrată în categoria "indicație".

În urma examinării celor două studii BLISS (52 și 76) s-a observat că rezultatele meta-analizei indică incertitudine în ceea ce privește obiectivul principal în LES, valoarea indicelui SLI în săptămâna 52. Scăderea efectului a fost semnificativă comparativ cu BLIS-52. Explicația nu a fost argumentată suficient în viziunea experților GBA. Nu au fost realizate analize privind testele de interacțiune cu privire la cauzele potențiale care au determinat heterogenitatea rezultatelor (de exemplu severitatea bolii) disponibile pentru "pacienții adulți diagnosticați cu lupus eritematos sistemic și autoanticorpi pozitivi a căror boală este foarte activă chiar după terapia standard (test pozitiv pentru anticorpii anti-dsDNA și complement redus) și penru care tratamentul standard cuprinde substanțe active aprobate în Germania pentru această indicație".

Rezultatele obținute: reducerea scorului SELENA-SLEDAI cu cel puțin 4 puncte, indicele BILAG (lipsa unui scor BILAG A și nu mai mult de un scor BILAG B), valoarea scorului PGA care a indicat o creștere a PGA comparativ cu valorile inițiale mai mică de 0.3 puncte au fost considerate relevante pentru pacienți.

Efectul medicamentului belimumab 10mg/kg a fost estimat prin $OR=2.365$ 95%CI [1.559-3.589], $ARR=17.2\%$, conform meta-analizei realizate pentru studiile BLISS-52 și BLISS-76. Ambele studii au fost semnificative pentru determinarea obiectivului primar al medicamentului belimumab. Rezultatele din BLISS-76 ($OR=2.07$, 95%CI [1.05-4.09], $ARR=13,3\%$) au indicat un efect mai mic pentru Belimumab decât cel obținut în studiul clinic BLISS-52 ($OR=2.56$, 95%CI [1.52-4.09], $ARR=19,5\%$). Rezultatele obținute în urma studiului LBSL02 nu au fost semnificative în ceea ce privește obiectivul principal.



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

Efectele componentelor individuale (scorul SELENA-SLEDAI, indicele BILAG, PGA) ale SRI au fost menționate ca obiective secundare în cadrul studiilor și se consideră că oferă informații suplimentare referitoare la obiectivul principal. Meta-analiza a demonstrat diferențe semnificative cu privire la componentele individuale. Valorile indicelui BILAG și PGA nu au fost considerate semnificative, de Comitetul Federal, în studiul clinic BLISS-76.

Prevenirea puseelor acute (pentru care nu există o definiție general acceptată iar compania producătoare a ales indicatorii SELENA-SLEDAI Flare Index și BILAG), în tratamentul LES, a fost apreciată ca fiind relevantă pentru pacienți. Medicamentul Belimumab prezintă un efect pozitiv semnificativ în ceea ce privește *perioada de timp până la prima criză severă și numărul puseelor severe per pacient pe an*.

Oboseala indusă de boală reprezintă un simptom relevant al LES. Aceasta a fost determinată cu ajutorul chestionarului FACIT (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy). Rezultatele obținute nu au fost validate de GBA.

Un obiectiv important în LES este reducerea dozelor de glucocorticoizi, deoarece doze mari, administrate pe termen lung pot cauza frecvent efecte adverse. Nu s-au demonstrat diferențe semnificative în meta-analiza studiilor BLISS în ceea ce privește reducerea cu cel puțin 25% până la cel mult 7.5 mg prednisolon/zi, reducerea ≤ 7.5 mg echivalent prednisolon/zi în săptămâna 52 și creșterea până la > 7.5 mg echivalent prednisolon/zi în săptămâna 52.

Calitatea vieții a fost măsurată de compania farmaceutică folosind instrumente validate: Studiul SF-36 PCS (privind sănătatea fizică), scorul MCS (activitatea mentală) și chestionarul EQ-5D. Rezultatele obținute nu au fost considerate semnificative.

În studiile clinice care au stat la baza autorizării nu au fost constatate diferențe semnificative între grupurile de control și belimumab în ceea ce privește reacțiile adverse. Cu toate acestea, în martie 2012 a fost emisă o atenționare în care se preciza că Benlista poate provoca reacții de hipersensibilitate severe, ce pot pune viața în pericol și reacții la locul injectării. În concluzia raportului Comitetul Federal Comun a decis că medicamentul Belimumab prezintă un beneficiu terapeutic moderat și a recomandat rambursarea.

3. RAMBURSAREA MEDICAMENTULUI ÎN TARILE UNIUNII EUROPENE

Medicamentul este rambursat în 16 state membre ale Uniunii Europene, în procent de 100%: Austria, Belgia, Bulgaria, Danemarca, Finlanda, Franța, Germania, Grecia, Italia, Luxemburg, Marea Britanie, Portugalia, Slovacia, Slovenia, Spania, Suedia.

4. RECOMANDĂRILE SOCIETĂȚII EUROPENE DE DERMATOLOGIE – valabile până în august 2019

În ghidul Societății Europene pentru Dermatologie [9] se precizează că tratamentul în lupusul eritematos sistemic este complex, individual și cuprinde următoarele medicamente:

- antiinflamatoare nesteroidiene pentru ameliorarea durerilor articulare,





MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

- antimalarice (de exemplu hidroxichlorochina) pentru ameliorarea durerii articulare, a aoboselii și a erupțiilor cutanate; se vor utiliza ca tratament sistemic pe termen lung, în special dacă leziunile sunt extinse și boala sistemică este activă,
- corticosteroizi (oral sau intravenos), în scopul reducerii inflamației și/sau pentru a controla și reduce inflamația de la nivel renal, din creier, plămână și inimă, precum și în caz de anemie severă; se pot asocia cu antimalaricele; se recomandă utilizarea sub supraveghere pentru depistarea și tratarea corectă a reacțiilor adverse cauzate de corticosteroizi,
- imunosupresive – azatioprina, metotrexat, micofenolal mofetil- pentru ameliorarea simptomatologiei, dacă celelalte tratamente nu produc efectul scontat,
- **belimumab** este un anticorp monoclonal, medicament inovativ autorizat pentru tratamentul lupusului eritematos sistemic,
- steroizi de uz topic, în vederea aplicării pe erupțiile cutanate,
- blocante ale celulelor imune B (de exemplu rituximab) pentru boala refractară.

Compania Deținătoare a Autorizației de Punere pe Piață, Glaxo Group Limited – Marea Britanie, reprezentanța din România a solicitat evaluarea medicamentului cu DCI Belimumab conform criteriilor prevăzute în Tabelul nr. 7 adăugat în Anexa nr. 1 prin OMS 487/2017 care modifică și completează OMS 861/2014.

Conform informațiilor publicate în baza de date ORPHANET, lupusul sistemic eritematos autozomal (cod ORPHA 300345) este o boală rară. Organizația Mondială a Sănătății preciza într-un raport publicat în anul 2006 [10] că prevalența LES în populația generală era de 40-50 de cazuri la 100 000 de persoane. O cercetare extensivă prin care s-a urmărit identificarea studiilor publicate cu privire la incidența și prevalența LES în perioada 1950 până în prima parte a anului 2006 a indicat o incidență de 5 la 100 000 de persoane în Franța, și prevalențe de [11,12]:

- 25.4/100 000 persoane în Irlanda,
- 26.2/100 000 persoane în Marea Britanie,
- 28/100 000 persoane în Finlanda,
- 71/100 000 persoane în Italia,
- 91/100 000 persoane în Spania.





MINISTERUL SĂNĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

5. PUNCTAJ

Criteria de evaluare	Punctaj	Total
1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)		
HAS - BT 1 - major/important	15	15
2. ETM bazată pe cost-eficacitate		
NICE/SMC: recomandă rambursarea	15	15
IQWIG/GB-A – aviz pozitiv	15	15
3. Statutul de compensare al DCI în statele membre ale UE – 16 țări	25	25
4. Stadiul evolutiv al patologiei		
5.1. DCI-uri noi pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică la pacienții cu o speranță medie de supraviețuire sub 12 luni	0	0
5.2. DCI-uri noi pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică pentru care tratamentul crește supraviețuirea medie cu minimum 3 luni	0	0
5.3. DCI-uri noi pentru tratamentul bolilor rare care nu afectează mai mult de 5 din 10 000 de persoane din UE sau care pun în pericol viața, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecțiuni grave și cronice ale organismului	10	10
TOTAL PUNCTAJ		80 puncte

6. CONCLUZIE

Conform OMS 861/2014, medicamentul cu DCI Belimumabum **întreunește punctajul de admitere necondiționată** în Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate.

7. RECOMANDĂRI

Recomandăm includerea medicamentului cu DCI Belimumabum în Sublista C "DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100%", Secțiunea C1 "DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în tratamentul ambulatoriu al unor grupe de boli în regim de compensare 100% din prețul de referință", G31 Imunosupresoare selective.

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru Belimumab indicat "ca tratament asociat la terapiile existente la pacienții adulți cu lupus eritematos sistemic (LES) activ, cu autoanticorpi pozitivi, cu un grad înalt de activitate a bolii (de exemplu anticorpi anti-ADNdc pozitivi și complement seric scăzut) în ciuda terapiei standard".



MINISTERUL SĂNĂȚĂII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

8. REFERINȚE BIBLIOGRAFICE

1. Rezumatul Caracteristicilor Produsului *Benlysta 120 mg, 400mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă*, versiunea aprobată în 28.10.2016;
2. Haute Autorité de Sante, Commission de la Transparence *BENLYSTA 120 mg, 400mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion* Avis CT 11779/29 février 2012;
3. Haute Autorité de Sante, Commission de la Transparence *BENLYSTA 120 mg, 400mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion* Avis CT 13312/29 June 2014;
4. National Institute for Health and Care Excellence, *Belimumab for treating active autoantibody-positive systemic lupus erythematosus*, Technology Appraisal TA 397/22 June 2016;
5. Scottish Medicines Consortium, *Belimumab 120 mg și 400 mg powder for concentrate for solution for infusion (Benlysta)*, SMC no. 775/12, published 09 April 2012;
6. Scottish Medicines Consortium, *Belimumab 120 mg și 400 mg powder for concentrate for solution for infusion (Benlysta)*, SMC no. 775/12, published 08 May 2017;
7. Institute for Quality and Efficiency in Health Care, *Belimumab – Benefit assessment according to section 35a Social Code Book V*, IQWiG Reports – Commission No. A12-05, version 1.0, published in 26.04.2012;
8. Federal Joint Committee, *Decision and Reasons for decision made by the Federal Joint Committee on an amendment to the Medicines Directive (AM-RL): Annex XII -decisions on the assessment of benefit of medicines with new active substances under code 35a SGB V (German social security code) – Belimumab*, 2 August 2012;
9. Kunh A. et al, *European Dermatology Forum S2k Guideline for Treatment of Cutaneous Lupus Erythematosus*, European Dermatology Forum in cooperation with the European Academy of Dermatology and Venerology, valid through 08/2019;
10. Environmental Health Criteria 236, *Principles and methods for assessing autoimmunity associated with exposure to chemicals*, WHO 2006, pg 78;
11. Danchenko N. Et al., *Epidemiology of systemic lupus erythematosus: a comparison of worldwide disease burden*, *Lupus* 2006; 15:308-18;
12. Egger P., *Worldwide Epidemiology. Prevaalence of SLE in Europe – Evaluation of existing evidence in the published literature*, December 2008-January 2010 Update.

Șef DETM

Dr. Vlad Negulescu