

## **RICHIESTA DI INSERIMENTO IN PTR DI BELIMUMAB ATC L04AA26**

**(BENLYSTA®)**

**Presentata da:** Prof. Alessandro Mathieu – Direttore Struttura Complessa Reumatologia AOU Cagliari; Prof. Giuseppe Passiu – Direttore Struttura Complessa Reumatologia AOU Sassari

**In data** giugno 2013

**Per le seguenti motivazioni (sintesi):**

*Belimumab rappresenta una opzione terapeutica innovativa per il trattamento del lupus eritematoso sistemico per la sottopopolazione di pazienti non responsivi alle terapie standard (approssimativamente il 20% dei pazienti).*

### **1. INQUADRAMENTO GENERALE DELLA PATOLOGIA DA TRATTARE**

Il lupus eritematoso sistemico (LES) è una malattia sistemica autoimmune, soggetta a remissione e riacutizzazione, che determina la produzione di autoanticorpi e immunocomplessi causa di manifestazioni a carico di diversi organi e cellule. Si rilevano manifestazioni muscolo-scheletriche nel 95% dei casi, seguite da manifestazioni cutanee ed ematologiche. Il coinvolgimento renale, che si osserva in una percentuale molto variabile di casi, esita nella glomerulonefrite lupica che, se non trattata, conduce all'insufficienza renale. Meno comuni sono le manifestazioni cardiache, neurologiche e polmonari. L'esordio avviene tra i 15 e i 44 anni con una incidenza superiore nel sesso femminile superiore e in determinate etnie. La malattia conduce spesso a danno d'organo irreversibile. La qualità della vita risulta compromessa.

### **2. STANDARD TERAPEUTICO ATTUALE**

Il trattamento del LES consiste nella prevenzione delle riacutizzazioni e nella riduzione della loro durata ed entità; le forme lievi o remittenti possono non necessitare di alcun trattamento. La terapia standard consiste nell'impiego di corticosteroidi, agenti antimalarici, quali l'idrossiclorochina, FANS, chemioterapici citotossici e immunosoppressori/immunomodulatori. Tra questi ultimi, utilizzati nelle forme più gravi, la leflunomide, la ciclosporina, l'azatioprina, il micofenolato mofetile, il metotressato, la ciclofosfamida. In alcuni casi viene utilizzato rituximab off-label. L'estrema variabilità della sintomatologia e dei livelli di gravità fa sì che la terapia sia modulata e combinata sul singolo paziente. Nonostante ciò, il 20% circa dei trattati non è sufficientemente responsivo alla terapia.

### **3. INDICAZIONI REGISTRATE E MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE**

Belimumab è indicato come terapia aggiuntiva nei pazienti adulti con lupus eritematoso sistemico (LES) attivo, autoanticorpi-positivo, con un alto grado di attività della malattia (ad esempio anti-dsDNA positivi e basso complemento) nonostante la terapia standard. Ai fini delle prescrizioni a carico del servizio sanitario nazionale, i centri utilizzatori specificatamente individuati dalle regioni, dovranno compilare la scheda raccolta dati informatizzata di arruolamento che indica i pazienti eleggibili e la scheda di follow-up.

**Posologia e modo di somministrazione**

## SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

Belimumab è un anticorpo monoclonale IgG1 $\lambda$  specifico per la proteina solubile umana che stimola i linfociti B (BLyS). Belimumab blocca il legame del BLyS solubile con i suoi recettori sulle cellule B inibendone la sopravvivenza. I livelli di BLyS sono elevati nei pazienti affetti da LES e altre malattie autoimmuni. La dose raccomandata è di 10 mg/kg ai giorni 0, 14 e 28 e in seguito a intervalli di 4 settimane. Le condizioni del paziente devono essere valutate in modo continuo; prima dell'infusione, può essere somministrato un pre-trattamento desensibilizzante. I pazienti devono rimanere sotto controllo clinico per un periodo prolungato di tempo (varie ore) a seguito di almeno 2 delle prime infusioni, tenendo conto della possibilità di una reazione ad inizio ritardato. E' stata osservata la ricomparsa di reazioni clinicamente significative dopo l'inizio del trattamento appropriato dei sintomi. La scheda tecnica riporta che in caso di assenza di miglioramento nel controllo della malattia, dopo 6 mesi di trattamento si deve prendere in considerazione la sospensione della terapia.

### 4. EVIDENZE SCIENTIFICHE DISPONIBILI SULL'EFFICACIA

L'efficacia e la sicurezza di belimumab sono state valutate principalmente in due studi registrativi di fase III, multicentrici, randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo, dal disegno simile, BLISS-52 di 52 settimane e BLISS-76 di 76 settimane, i quali hanno confrontato belimumab in aggiunta alla terapia standard vs la sola terapia standard su un totale di 1.684 pazienti con LES attivo. In entrambi gli studi l'endpoint primario di efficacia è stato la risposta alla settimana 52ma valutata con il SLE Responder Index (SRI): un endpoint composito, che combina tre strumenti validati per la stima delle attività SLE: SELENA-SLEDAI, valutazione globale del medico (PGA) e il British Isles Lupus Assessment Group (BILAG). La risposta è stata definita come una riduzione  $\geq 4$  punti nel punteggio SELENA-SLEDAI e nessun nuovo BILAG e nessun peggioramento nel punteggio PGA (aumento  $<0,3$ ). I pazienti eleggibili avevano età  $> 18$  anni con una diagnosi di LES secondo i criteri dell'American College of Rheumatology, malattia attiva (definita come punteggio SELENA-SLEDAI  $\geq 6$  e come risultati positivi allo screening del test anticorpo anti-nucleare (ANA)) ed in regime di trattamento stabile per almeno 30 giorni. Sono state introdotte le seguenti limitazioni alla terapia in corso: dopo la 24ma settimana non erano ammessi nuovi HMG-CoA inibitori, dopo la 16ma settimana non erano ammessi nuovi ACE inibitori, né nuovi FANS NSAID dopo la 44ma settimana, DMARDs come ciclofosfamide e immunoglobuline e plasmaferesi erano proibiti durante tutta la durata degli studi. I pazienti con nefrite lupica attiva e con coinvolgimento grave del sistema nervoso centrale sono stati esclusi. I pazienti sono stati stratificati in base al punteggio SELENA-SLEDAI, proteinuria e razza, e randomizzati a ricevere belimumab 10mg/kg, belimumab 1mg/kg o placebo per infusione endovenosa nell'arco di 1 ora nei giorni 0, 14 e 28 e ogni 28 giorni. Il trattamento standard poteva includere prednisone (o equivalente) fino a 40 mg al giorno, antimalarici, FANS e/o immunosoppressori. Nello studio BLISS-76 sono stati arruolati 819 pazienti. La risposta SRI alla settimana 52 è stata del 43% per i pazienti trattati con belimumab 10mg/kg vs 34% per i pazienti trattati con placebo ( $p = 0.021$ ). Non tutti gli endpoint secondari sono stati raggiunti. Alla settimana 76 non si sono riscontrate differenze significative tra i gruppi di trattamento: 38% belimumab 10 mg/kg vs 32% placebo. La variazione della qualità della vita dal basale alla settimana 24 non era significativamente differente tra i gruppi. Nello studio BLISS-52 sono stati trattati 865 pazienti. L'endpoint primario, il tasso di risposta SRI alla settimana 52, è stato significativamente più alto nel

## **SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR**

gruppo belimumab 10mg/kg rispetto al placebo: 58% vs 44% rispettivamente ( $p = 0,0006$ ). Il dosaggio approvato è di 10 mg/kg perché con tale regime in entrambi gli studi l'endpoint principale è stato raggiunto con frequenza significativamente superiore rispetto al placebo ( $p=0,0006$  nel BLISS-52 e  $p=0,02$  nel BLISS-76) ma non in quelli trattati con 1mg/kg nello studio BLISS-76. Comunque, tutti gli outcomes sono stati superiori nel BLISS52 rispetto al BLISS76. Nello studio BLISS-52, entrambi i dosaggi di belimumab (1 mg/kg e 10 mg/kg) sono stati generalmente ben tollerati. Belimumab non è metabolizzato dal CYP450 quindi non sono attese interazioni con farmaci soggetti a tale metabolismo. Non sono emerse differenze significative tra i gruppi trattati con belimumab e placebo. L'incidenza delle infezioni in tutti gli studi è stata del 70% nei pazienti trattati con belimumab 10 mg/kg e del 67%, nei pazienti trattati con placebo; infezioni gravi si sono verificate, rispettivamente, nel 3,3% e 3,7% dei pazienti. La maggior parte delle reazioni correlate all'infusione si sono verificate nel corso della prima o seconda infusione e l'incidenza è diminuita nel corso infusioni successive. Gravi reazioni da infusione o di ipersensibilità si sono verificate nello 0,9% e 0,4% dei pazienti trattati, rispettivamente, sia con belimumab che con placebo. Il tasso di tumori riportati durante la durata relativamente breve degli studi si è dimostrata simile a quello riscontrato globalmente nei pazienti affetti da LES. La linfopenia risulta l'alterazione di laboratorio più comune. Il tasso di interruzione o sospensione del trattamento per eventi avversi è stato simile per tutti i 3 gruppi di trattamento. Sono in corso studi in aperto (identificativo LBSL99CSR) sui soggetti responsivi, finalizzati alla raccolta di dati di efficacia e sicurezza nel lungo termine. La mancanza, però, di un gruppo parallelo di controllo nelle estensioni open-label limita la capacità di disegnare un corretto profilo di sicurezza.

### **5. VALUTAZIONE COMPARATIVA CON FARMACI IMPIEGATI PER LE STESSE INDICAZIONI**

Belimumab è autorizzato in UE per il trattamento di adulti con LES a persistente elevata attività nonostante la terapia standard pertanto, trattandosi di una add-on therapy, non è possibile confrontare il farmaco con altra terapia. Lo Scottish Medicine Consortium (SMC) ha espresso parere negativo riguardo l'uso di belimumab in relazione allo sfavorevole rapporto costo/beneficio clinico. Nell'appraisal elaborato dal NICE il parere negativo all'introduzione del farmaco è motivato da un ICER vs la standard of care di £61.200/QALY. Anche la Therapeutic Goods Administration australiana ha espresso nell'ottobre 2012 parere negativo all'introduzione di Belimumab in funzione del beneficio clinico considerato modesto a fronte di scarsi dati di efficacia e sicurezza specie nel lungo termine. Da entrambi gli organismi è stato proposto un confronto con rituximab ma entrambi gli enti riportano l'impossibilità di confrontare i due trattamenti a causa della mancanza di studi di confronto diretti.

### **6. VALORE AGGIUNTO DEL FARMACO ALL'ATTUALE STANDARD TERAPEUTICO**

Nei due trial registrativi concernenti Belimumab, dai quali sono stati esclusi i pazienti con compromissione renale e del sistema nervoso, dopo 52 settimane la percentuale di responders rispetto alla standard è superiore del 10% ma il beneficio non persiste fino alla 76ma settimana (studio BLISS76). La Scientific Discussion dell'EMA sottolinea che nei due studi registrativi, belimumab ha dimostrato un beneficio modesto mentre i dati sul lungo termine sono limitati. Molti degli endpoints secondari dello studio BLISS76 non sono stati raggiunti (tra cui il tasso di risposta SRI alla settimana 76) né è stata registrata alcuna differenza significativa in termini di qualità

## SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

della vita tra i gruppi di trattamento. Per le motivazioni sopra riportate EMA ha richiesto ulteriori dati e analisi successive hanno suggerito che la risposta è stata superiore nei pazienti con più alta attività di malattia (SELENA-SLEDAI  $\geq 10$ ). Belimumab non determina un beneficio significativamente statistico in termini di uso di corticosteroidi e qualità della vita. Dalla analisi aggregata emerge una riduzione a valore  $\leq 7,5$ mg/die di corticosteroidi nel 17,9% dei pazienti che assumevano dosaggi superiori di prednisone o equivalenti nel solo braccio Belimumab 10mg vs il 12,3% dei pazienti in placebo ( $p=0,0451$ ). Sulla totalità dei pazienti inoltre non viene raggiunta la significatività statistica. Nell'analisi combinata dei due trial si evidenzia come la differenza nel tasso di risposta sia superiore nel sottogruppo di pazienti con malattia ad elevata attività (63.2% con belimumab 10 mg/kg vs 44.3% con placebo;  $p<0.0001$ ). Viene rilevata una riduzione delle esacerbazioni di cui però non è definibile la rilevanza clinica: -0,22 e -0,33 per soggetto/anno rispettivamente nel BLISS52 e nel BLISS76 alla 52ma settimana. Non sono disponibili dati sull'incidenza dei flare alla 76ma settimana quindi non è possibile definire il perdurare del beneficio.

### 7. VALUTAZIONE DEI COSTI

| Specialità        | Prezzo SSR Ex-Factory* | Spesa aggiuntiva per 1 anno di terapia/paziente |
|-------------------|------------------------|---|
| Benlysta 1f 120mg | € 146,22               | € 12.794,25                                     |
| Benlysta 1f 400mg | € 487,40               |   |

da CFO aggiornato agosto 2013, secondo i dosaggi riportati nel "Riassunto delle caratteristiche del prodotto"

### 8. ESPRESSIONE CIRCA L'INSERIMENTO IN PTR

- ☐ proposta di inserimento **accolta**
- ☒ proposta di inserimento **non accolta**
- ☐ proposta di inserimento **accolta con restrizioni**

### MOTIVAZIONI

Nei due trial registrativi, dai quali sono stati esclusi i pazienti con compromissione renale e del sistema nervoso, dopo 52 settimane la percentuale di responders rispetto alla standard è superiore del 10% ma il beneficio non persiste fino alla 76ma settimana (studio BLISS76). Belimumab ha un beneficio clinico modesto e un costo elevato, inoltre i dati di efficacia e sicurezza sono piuttosto scarsi, specialmente nel lungo termine.

### 9. BIBLIOGRAFIA

1. Prescrire Int. 2013 Jun;22(139):149. Belimumab. No tangible efficacy but a risk of immunosuppression.
2. Navarra SV et al. BLISS-52 Study Group. Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet. 2011;377(9767):721-31
3. Kandala N-B, Connock M, Grove A, et al. Belimumab: a technological advance for systemic lupus erythematosus patients? Report of a systematic review and meta-analysis. BMJ Open 2013;3:e002852. doi:10.1136/bmjopen-2013-002852
4. Vickers A, Goyal N, Harland R, et al. Do certain countries produce only positive results? A systematic review of controlled trials. Control Clin Trials 1998;19:159–66.
5. De Waure C et al. L'impiego di belimumab nel lupus eritematoso sistemico: risultati di una valutazione di hta. QIJPB – 2013, vol. 2, n 1
6. Van Vollenhoven RF et al. Belimumab in the treatment of systemic lupus erythematosus: high disease activity predictors of response. Ann Rheum Dis. 2012 Aug;71(8):1343-9. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200937. Epub 2012 Feb 15
7. [www.scottishmedicines.org.uk](http://www.scottishmedicines.org.uk)
8. [www.nice.org.uk](http://www.nice.org.uk)
9. AusPAR Benlysta Belimumab GlaxoSmithKline Pty Ltd PM-2010-01980-3-2
10. Documento PTR n.185 Luglio 2013 Regione Emilia Romagna