

RELATÓRIO DE AVALIAÇÃO PRÉVIA DO MEDICAMENTO PARA USO HUMANO EM MEIO HOSPITALAR

DCI – Belimumab

N.º Registo	Nome Comercial	Apresentação/Forma Farmacêutica/Dosagem	PVH	PVH com IVA	Titular de AIM
5397971	Benlysta	1 frasco de 5 ml contendo pó para concentrado para solução para perfusão doseado 120 mg	*	*	Glaxo Group Limited
5398003	Benlysta	1 frasco de 20 ml contendo pó para concentrado para solução para perfusão doseado 400 mg	*	*	Glaxo Group Limited

* Os preços foram comunicados aos Hospitais do Serviço Nacional de Saúde

Data de autorização de utilização: 22/05/2014

Duração da autorização de utilização – 2 anos

Estatuto quanto à dispensa – Medicamento Sujeito a Receita Médica Restrita, alínea a) do Artigo 118º do Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto

Medicamento órfão: Sim Não

Classificação Farmacoterapêutica: L04AA26 belimumab

Código ATC: 16.3 Imunomoduladores

Indicações Terapêuticas constantes do RCM: Benlysta é indicado como terapêutica adjuvante em doentes adultos com lúpus eritematoso sistémico (LES) activo, positivo para auto-anticorpos, com um elevado grau de actividade da doença (por exemplo, positivo para anti-dsADN e complemento baixo) apesar de estarem a receber terapêutica padrão.

Indicações terapêuticas para as quais foi solicitada avaliação - Benlysta é indicado como terapêutica adjuvante em doentes adultos com lúpus eritematoso sistémico (LES) activo, positivo para auto-anticorpos, com um elevado grau de actividade da doença (por exemplo, positivo para anti-dsADN e complemento baixo) apesar de estarem a receber terapêutica padrão.

Indicações terapêuticas para as quais esta avaliação é válida - Benlysta é indicado como terapêutica adjuvante em doentes adultos com lúpus eritematoso sistémico (LES) activo, com SELENA-SLEDAI ≥ 10 , anti-dsDNA ≥ 30 UI/ml, baixos níveis de complemento (C3 baixo e/ou C4 baixo), sem evidência de lesões renais ou de compromisso do sistema nervoso central, sem resposta a terapêutica prévia com corticosteroides, antimaláricos e imunossuppressores (ou existência de reações adversas a estes fármacos justificativas de interrupção de terapêutica).

Nota: Algumas informações respeitantes ao medicamento podem ser revistas periodicamente. Para informação actualizada, consultar o [Infarmed](http://infarmed.gov.pt).

1. CONCLUSÕES DA AVALIAÇÃO

Belimumab demonstrou existência de valor terapêutico acrescentado em doentes com lúpus eritematoso sistémico (LES) activo que preencham cumulativamente as seguintes condições:

apresentem SELENA-SLEDAI ≥ 10 , anti-dsDNA ≥ 30 UI/ml, baixos níveis de complemento (C3 baixo e/ou C4 baixo), sem evidência de lesões renais ou de compromisso do sistema nervoso central, sem resposta a terapêutica prévia com corticosteroides, antimaláricos e imunossuppressores (ou existência de reações adversas a estes fármacos justificativas de interrupção de terapêutica), Foi demonstrada a existência de relação custo-efetividade.

2. AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÉUTICA

<p>Propriedades farmacológicas</p>	<p>Benlysta é um anticorpo monoclonal IgG1 humano, específico para a proteína humana solúvel Estimuladora dos Linfócitos B (BLyS, também referida como BAFF e TNFSF13B). Benlysta bloqueia a ligação do BlyS solúvel, um fator de sobrevivência celular, aos seus recetores nas células B. Benlysta não se liga às células B diretamente, mas ao ligar-se ao BLyS, Benlysta inibe a sobrevivência das células B, incluindo as células B autorreactivas, e reduz a diferenciação das células B em células plasmáticas produtoras de imunoglobulinas. Os níveis de BLyS estão elevados em doentes com LES e outras doenças autoimunes. Existe uma associação entre os níveis plasmáticos de BLyS e a atividade da doença LES. A contribuição relativa dos níveis de BLyS para a patofisiologia do LES não está completamente compreendida.</p> <p>Para informação adicional sobre o perfil farmacológico e farmacocinético, consultar o RCM disponível no Infomed.</p>
<p>Comparador selecionado</p>	<p>Não foi considerada a existência de comparador.</p> <p>Os ainti-inflamatórios não esteróides, antimaláricos e corticóides constituem a base do tratamento do lúpus eritematoso sistémico (LES), e são a terapêutica padrão na maior parte dos casos de doença ligeira a moderada. No caso de doença mais grave, a terapêutica do LES ativo baseia-se em corticóides em doses mais elevadas e em associação a terapêutica imunossupressora (nomeadamente metotrexato ou azatioprina, e, nos doentes com maior gravidade ciclofosfamida ou micofenolato de mofetil, ou eventualmente e rituximab). Neste grupo, apenas a azatioprina e ciclofosfamida têm indicação aprovada para o LES.</p>
<p>Valor terapêutico acrescentado</p>	<p>O LES é uma doença multi-sistémica com envolvimento de diversos sistemas e órgãos, nomeadamente sistemas vascular, rim e sistema nervoso central, músculo-esquelético, pele, serosas, imunológico, hematológico e sintomas constitucionais. Belimumab é um anticorpo monoclonal IgG1 humano, específico para a proteína humana solúvel estimuladora dos Linfócitos B (BLyS), com ensaios apenas em doentes com envolvimento de pele e sistema músculo-esquelético.</p> <p>Estes dois ensaios clínicos (C1057 – BLISS 52 e C1056 – BLISS 76), são fase 3,</p>

com 1684 doentes, com 3 braços: placebo, belimumab 1mg/kg e belimumab 10 mg/kg. O desenho de ambos os estudos foi similar com avaliação da variável primária às 52 semanas. O BLISS 52 decorreu em países da América Latina e Ásia e alguns centros da Europa de Leste, enquanto o BLISS 76 decorreu na América do Norte e Europa. Admite-se que a população incluída no BLISS 76 seja mais semelhante à população portuguesa. Ou seja não é segura a generalização dos dados do BLISS 52 para a população europeia.

A demonstração de eficácia no ensaio BLISS 76, com uma população europeia e norte americana é insuficiente: i) a variável primária só às 52 semanas foi ligeiramente superior (sem superioridade durante maior parte do ensaio); ii) das várias variáveis secundárias só numa variável houve demonstração de alguma vantagem do belimumab, iii) não demonstração de efeito de dose resposta no BLISS 76. Não houve concordância na magnitude do efeito entre os dados do BLISS 52 e do BLISS 76, com assimetria geográfica na resposta. Os dados do BLISS 76 são mais aplicáveis a populações europeias. Os ensaios envolveram essencialmente doentes com compromisso músculo-esquelético ou cutâneo. Não há demonstração de efeito para além das 76 semanas. Não existe evidência em doentes com lesão renal ou compromisso do sistema nervoso central.

A Agência Europeia do Medicamento solicitou análises solicitadas pela EMA em alguns subgrupos dos estudos BLISS com maior atividade da doença, e cujos resultados foram publicados em 2012 (Vollenhoven, Ann Rheum Dis). As análises por subgrupo individual estavam pré-especificadas nos ensaios BLISS. Os dados agregados dos 2 estudos sugerem aumento de eficácia nos subgrupos com SELENA_SLEDAI ≥ 10 , anti-dsDNA ≥ 30 IU/mL, C3 e C4 baixos e utilização de corticosteroides. Este aumento de eficácia traduz-se, para a variável primária, numa diferença de 19.8% para a população com anti-dsDNA ≥ 30 IU/mL, C3 e C4 baixos (o valor agregado inicial para a população geral do estudo para a variável primária foi uma diferença de 11.8%), e verificou-se que nas variáveis secundárias também diferenças mais relevantes, e tendência para manutenção de efeito no SRI às 76 semanas (BLISS 76) com uma diferença na variável primária de 12.4%. Trata-se portanto de um subgrupo, com maior actividade basal da doença, cuja análise post hoc sugere maior eficácia, e justifica a utilização do belimumab num grupo mais restrito de doentes, que se especifica em 4. Observações.

3. AVALIAÇÃO ECONÓMICA

Termos de comparação

Anos de vida ganhos e Anos de vida ganhos ajustados à Qualidade

Tipo de análise	Análise de custo-efetividade
Vantagem económica	Foi demonstrada a existência de relação custo-efetividade.

4. OBSERVAÇÕES

A utilização deste medicamento é restrita aos doentes que cumpram cumulativamente os seguintes critérios:

- SELENA-SLEDAI \geq 10;
- anti-dsDNA \geq 30 UI/ml;
- baixos níveis de complemento (C3 baixo e/ou C4 baixo);
- sem evidência de lesões renais;
- sem evidência de envolvimento do sistema nervoso central;-
- ausência de resposta a terapêutica prévia com corticosteroides, antimaláricos e imunossuppressores, (ou existência de reações adversas a estes fármacos justificativas de interrupção de terapêutica) ;

A terapêutica deve ser suspensa se o doente não apresentar melhorias no controlo da doença após 6 meses de tratamento.

5. CONDIÇÕES CONTRATUAIS

O acesso do medicamento ao mercado hospitalar foi objeto de um contrato entre o INFARMED I.P. e o representante do titular de AIM, ao abrigo do disposto no n.º 11 do art. 4.º e no art. 5.º, do Decreto-Lei n.º 195/2006, de 3 de outubro, na sua redação atual.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Resumo das características do medicamento - Benlysta
2. European Public Assessment Report – Scientific Discussion – Benlysta - 09/08/2011
3. van Vollenhoven RF, *et al.* Belimumab in the treatment of systemic lupus erythematosus: high disease activity predictors of response. *Ann Rheum Dis.* 2012;71:1343-1349.
4. Estudo de avaliação económica (não publicado)