

Documento PTR n.185 relativo a:

BELIMUMAB

Giugno 2013

Aggiornamento Gennaio 2019

PRINCIPIO ATTIVO

Indicazioni registrate: terapia aggiuntiva nei pazienti adulti con (LES) attivo, autoanticorpi-positivo, con un alto grado di attività della malattia (anti-dsDNA positivi e basso complemento) nonostante la terapia standard

ATC L04AA26

Regime di fornitura:

- **polvere per concentrato per soluzione per infusione -uso endovenoso:** prescrizione medica limitativa, utilizzabile esclusivamente in ambiente ospedaliero (OSP) o in struttura ad esso assimilabile;
- **soluzione iniettabile - per uso sottocutaneo:** prescrizione medica ripetibile limitativa (RRL) di centri ospedalieri o specialisti (immunologo, dermatologo, internista)

Classe di rimborsabilità: H 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 e applicare le condizioni negoziali secondo le indicazioni pubblicate sul [sito dell'Agenzia](#).

Procedura registrazione: [centralizzata europea](#)

Confezioni disponibili e Prezzo (*fonte FARMADATI, ultimo accesso del 28.01.2019*)

Belimumab

120 mg - polvere per concentrato per soluzione per infusione -uso endovenoso – 1 flaconcino: € 104,53

400 mg - polvere per concentrato per soluzione per infusione - uso endovenoso – 1 flaconcino: € 348,43

200 mg - soluzione iniettabile - per uso sottocutaneo – 4 penne pre-riempite: € 926,06

* *Prezzo ex factory (IVA esclusa) - 5%*

Inquadramento della patologia

Il Lupus eritematoso sistemico (LES) è una malattia infiammatoria cronica autoimmune non organo specifica ad eziologia poco conosciuta e multifattoriale (predisposizione genetica, stimoli ambientali che alterano la risposta immunitaria con comparsa di auto anticorpi, infiammazione cronica).

E' una malattia invalidante; la presenza di febbre/febbricola, malessere generale, artralgia, mialgia, affaticamento e deficit temporaneo di capacità cognitive, possono limitare lo svolgimento delle attività quotidiane in un terzo dei pazienti.

La malattia è caratterizzata dalla produzione di un'ampia gamma di autoanticorpi e immunocomplessi responsabili del danno a vari organi e tessuti

L'esordio avviene solitamente tra i 15 e i 44 anni con un'incidenza maggiore nel sesso femminile; è più frequente ed aggressiva negli afroamericani, ispanici, asiatici rispetto ai caucasici.

La diagnosi è spesso tardiva e richiede una diagnosi differenziale con numerose altre

patologie la cui sintomatologia viene frequentemente mimata («*the great imitator*»).

Le più comuni manifestazioni cliniche e di laboratorio sono: le muscolo-scheletriche (95%) seguite da quelle cutanee (85%) ed ematologiche (anemia, leucopenia, linfocitopenia, piastrinopenia); il coinvolgimento renale è variabile (dal 5 al 75%) principalmente rappresentato dalla glomerulonefrite lupica che può condurre ad insufficienza renale. Altre manifestazioni meno comuni sono quelle cardiache (aterosclerosi precoce e rischio CV >7 volte), neurologiche e polmonari.

Il decorso della malattia può essere: cronico, recidivante-remittente (fasi alterne di attività e remissione della malattia), quiescente, con esacerbazioni (*flare*).

Trattamenti di riferimento disponibili

I principali farmaci utilizzati nel LES come terapia iniziale sono gli antimalarici (cloroquina o idroxicloroquina) spesso associati ai corticosteroidi e ai FANS come sintomatici. Nelle forme più gravi o non adeguatamente controllate dalla terapia di base, è possibile associare un

Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

immunosoppressore (azatioprina, MTX, ciclofosfamide) oppure ciclosporina A (L.648/96), micofenolato (L.648/96) oppure talidomide, leflunomide, IG vena, rituximab, l'uso di questi ultimi è considerato off-label. In caso di mancato controllo e/o progressione della malattia, soitamente si rende necessario un aumento delle dosi di corticosteroidi o l'aggiunta di farmaci citotossici e immunodepressori e ciò espone il paziente a numerosi effetti collaterali e al rischio di complicanze (S. Cushing, infezioni opportunistiche, ecc).

Nonostante la terapia standard circa il 50% dei pazienti presenta una malattia cronicamente attiva, recidivante-remittente o con esacerbazioni.

Meccanismo d'azione di belimumab

Belimumab è un anticorpo monoclonale IgG1 λ completamente umano prodotto mediante tecnologia DNA ricombinante, specifico per la proteina solubile umana (BLyS). Tale proteina (citochina appartenente alla famiglia dei TNF) svolge un ruolo importante nella selezione e sopravvivenza dei linfociti B, nella trasformazione dei monociti in macrofagi e nella produzione di citochine pro infiammatorie.

Belimumab bloccando il legame del BLyS solubile con i suoi recettori sulle cellule B induce apoptosi della cellula stessa.

Gli elevati livelli sierici del BLyS nei pazienti affetti da LES sono stati associati alla presenza di anticorpi anti-dsDNA e all'attività stessa della malattia.

Evidenze disponibili per il farmaco in oggetto e loro trasferibilità

Belimumab soluzione per infusione endovenosa

L'efficacia di belimumab è stata valutata nell'ambito di 1 RCT di fase II a 52 settimane; di 2 RCT registrativi di fase III in doppio cieco (studi BLISS-52 e BLISS-76); di 1 pooled analyses (dei 2 studi registrativi BLISS); di 1 analisi post hoc degli studi BLISS-52 e 76 su sottogruppi di pazienti ad alta attività di malattia (SELENA-SLEDAI \geq 10), basso complemento e anti dsDNA positivi.

(vedi tabella delle evidenze in Allegato)

Studi registrativi BLISS 52 e 76 ^(1,2)

L'efficacia e la sicurezza di Belimumab sono state valutate nell'ambito di 2 studi randomizzati

controllati di disegno simile, durati 52 e 76 settimane (BLISS-52 e BLISS-76) rispettivamente. Gli RCT hanno confrontato, in cieco, belimumab in due dosaggi diversi (1mg/kg e 10 mg/Kg) rispetto al placebo, entrambi associati alla terapia standard, su un totale di 1684 pazienti con LES provenienti da 13 paesi prevalentemente Sud America, Est Europa ed Asia (BLISS-52) e 19 paesi prevalentemente Europa e America del nord (BLISS-76).

Belimumab nei due diversi dosaggi e placebo sono stati somministrati per via endovenosa secondo il seguente schema: infusione endovenosa al giorno 0, 14, 28 e successivamente ogni 28 gg per 48 settimane (BLISS-52) e 72 settimane (BLISS-76)

I pazienti eleggibili erano adulti (>18 aa) con diagnosi di LES secondo i criteri ACR, malattia attiva definita come punteggio SELENA-SLEDAI¹ \geq 6, ANA positivi ed in un regime di trattamento stabile da almeno 30 giorni. Sono stati esclusi i pazienti con nefrite lupica attiva e con Lupus attivo grave del SNC.

Esiti valutati

Primario: % pz con riduzione SRI² alla 52° sett. (definita come <4 punti del SELENA-SLEDAI); nessun nuovo BILAG A non più di 1 BILAG B; nessun peggioramento del PGA (<0.3)

Tra gli esiti secondari valutati è importante la % di pz con riduzione SRI alla 76° sett. (solo per il BLISS 76)

Risultati degli studi

Alla 52 settimana in entrambe gli studi la dose di 10 mg/kg si è dimostrata superiore a placebo, in termini di % di pazienti che hanno raggiunto l'esito primario (riduzione di 4 punti dell'indice SRI), mentre tale risultato è stato ottenuto dalla dose di 1 mg/kg solo nel BLISS-52.

Lo stesso esito valutato come end point secondario alla 76° settimana nel BLISS-76, non

¹ Misura valida per monitorare l'attività complessiva della malattia (riduzione \geq 4 punti, attenuazione clinicamente rilevante), non è in grado però di distinguere fra stabilità, miglioramento o peggioramento della malattia

² Indice riconosciuto da FDA che misura l'efficacia del trattamento utilizzando i punteggi SELENA-SLEDAI \leq 4; BILAG e PGA. Il BILAG definisce l'entità/esistenza di un danno d'organo, il PGA consente una valutazione globale della malattia fatta dal medico.

Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

ha mostrato differenze statisticamente significative tra il trattamento attivo e il placebo su un campione più ridotto di pazienti.

Rispetto alla trasferibilità di questi risultati, entrambi i dosaggi di belimumab hanno dimostrato di essere superiori al placebo in termini di % di risposta SRI ma la rilevanza clinica di questo effetto appare modesta. Per la dose di 1 mg/kg il delta assoluto di SRI era rispettivamente di 7,8% e 6,8% per BLISS-52 e BLISS-76; per la dose di 10 mg/kg era rispettivamente 14,0% e 9,4%.

L'analisi combinata dei due studi (pooled analyses)⁽³⁾ ha di fatto confermato i risultati dei singoli studi, suggerendo tassi di risposta diversi in base al paese di provenienza ed all'attività di malattia al baseline (>risposta nella malattia più grave).

Per confermare tale ipotesi e indagare possibili fattori predittivi di risposta a belimumab è stata eseguita un'analisi post hoc dei due studi in cui sono stati selezionati un sottogruppo di pazienti ad alta attività di malattia (SELENA-SLEDAI ≥ 10), basso complemento e anti dsDNA positivi⁽⁴⁾.

Quest'analisi ha osservato che in entrambi i sottogruppi la risposta in termini di SRI rispetto al placebo era circa doppia rispetto all'intera popolazione studiata rispettivamente 18,9%, 19,8% e 11,8 per SELENA-SLEDAI ≥ 10 , basso complemento e anti dsDNA positivi e intero gruppo. Tale differenza sull'SRI si manteneva statisticamente significativa anche alla settimana 76.

Sulla base di questa valutazione post hoc per sottogruppi l'EMA, a differenza di FDA, ha autorizzato l'uso di belimumab solo in pazienti con un alto grado di attività della malattia, basso complemento e anti dsDNA positivi.

Sicurezza

Eventi avversi più frequenti osservati negli RCT fase 2 e fase 3 (BLISS-52 e 76): 2022 pazienti totali.

EA	Placebo N=675	1mg/kg N=673	10mg/kg N=674
Mal di testa (%)	140 (20,7)	138 (20,5)	142 (21,1)
Infezioni alte vie respiratorie	130 (19,3)	128 (19,0)	118 (17,5)
Artralgia	112 (16,6)	100 (14,9)	109 (16,2)
Nausea	82 (12,1)	88 (13,1)	99 (14,7)
Infezioni vie urinarie	82 (12,1)	92(13,7)	87 (12,9)
Diarrea	62 (9,2)	81(12,0)	80 (11,9)
Stanchezza	70 (10,4)	71 (10,5)	66 (9,8)
Febbre	52 (7,7)	52 (7,7)	65 (9,6)
Overall infection %	67	71	70

Belimumab (1 mg/kg e 10 mg/kg) in aggiunta alla terapia standard per il LES è generalmente ben tollerato: EA di grado moderato o lieve e poche reazioni da infusione e di ipersensibilità (<1%).

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, con belimumab e con placebo.

La frequenza d'interruzione o sospensione del trattamento per eventi avversi è stata simile per tutti i 3 gruppi di trattamento

Rischio infettivo così come eventi psichiatrici (depressione ed il suicidio) sono stati inclusi nel Risk Management Plan del farmaco (pianificato uno studio di sicurezza post-marketing a 5 anni)

Belimumab soluzione per infusione sottocutanea

Studio registrativo (BLISS-SC BEL112341)

Lo studio valutato da EMA per la registrazione della formulazione SC è un RCT in doppio cieco che ha confrontato belimumab rispetto a placebo in *add-on* alla terapia standard in 836 pazienti.⁽⁷⁻⁸⁾

I pazienti eleggibili erano adulti con diagnosi di LES secondo i criteri ACR, malattia attiva (SELENA-SLEDAI ≥ 8), ANA o anti-dsDNA positivi, in terapia stabile (da almeno 30 giorni dalla prima dose di farmaco in studio) con i seguenti farmaci somministrati da soli o in associazione: prednisone o eq. (da 0 a 40mg/die se associato, ad altri farmaci, da 7,5 mg/die a 40 mg/die se in monoterapia), FANS, antimalarici o immunosoppressori. I pazienti sono stati stratificati per: etnia, gradi di attività di malattia

Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

(SELENA-SLEDAI 8-9 vs ≥ 10), valori di C3 e/o C4, uso di steroide al baseline e peso. Sono stati esclusi pazienti con LES renale grave (proteinuria > 6 gr/24 ore) o nefrite lupica attiva e LES grave del sistema nervoso centrale.

Belimumab alla dose di 200 mg e placebo sono stati somministrati per via sottocutanea ogni settimana per 52 settimane con uno schema di randomizzazione 2:1.

Esiti valutati

Primario: % di pazienti con riduzione del punteggio composito SRI4 (*SLE Responder Index*) alla 52 sett. (riduzione >4 punti del SELENA-SLEDAI, nessun nuovo BILAG A, non più di 2 nuovi BILAG B; nessun peggioramento PGA <0.3).

Come esiti secondari sono stati misurati: il tempo alla 1° riacutizzazione grave (secondo lo score *Severity Flare Index*: peggioramento di più di 4 punti del SELENA-2K); la % di paz in cui la dose media di cortisone si è ridotta di almeno il 25% fra la sett 40 e 52 (< 7,5mg/die) in un gruppo di paz che al baseline assumevano una dose di prednisone >7,5 mg/die.

Risultati dello studio

Alla 52° settimana il 61,4% dei pazienti trattati con 200 mg di belimumab SC ha raggiunto l'esito primario rispetto al 48,4% dei paz. trattati con Placebo [Diff. ass. 12,98%; HR 1,68 IC95% 1,25-2,28] dimostrando la superiorità. Tale differenza si mostrava statisticamente significativa a partire dalla 16° settimana e si è osservata su tutte le componenti SRI (riduzione >4 punti del SELENA-SLEDAI, nessun nuovo BILAG A, non più di 2 nuovi BILAG B; nessun peggioramento PGA). Rispetto agli esiti secondari, il rischio di una riacutizzazione grave della malattia si è ridotto del 49% nei paz trattati con BEL [diff ass. 7,6%; HR 0,51; IC95% 0,35 – 0,74] e il tempo mediano per incorrere in un flare grave è stato di 171 gg per BEL e 118 gg per Placebo.

Rispetto al placebo, belimumab ha permesso di ridurre più del 25% la dose steroide in un numero maggiore di pazienti che assumevano dosi di prednisone di almeno 7,5 mg/die al baseline ma tale differenza non ha raggiunto la significatività

statistica [Diff. ass. 6,30% a favore di belimumab; HR 1,65 IC95% 0,95-2,84].

Anche in questo RCT l'analisi per sottogruppi ha confermato diff statisticamente significative di risposta (esito 1°) fra belimumab e placebo in particolare nei pazienti con SELENA-SLEDAI ≥ 10 , basso complemento C3 e/o C4, anticorpi dsDNA e basso complemento (almeno uno fra C3 e C4).

Sicurezza

Il profilo di sicurezza di belimumab osservato in questo studio è risultato sovrapponibile a quello descritto negli RCT registrativi della formulazione endovenosa.

Costo della terapia (*elaborato con riferimento al prezzo ex factory al netto degli sconti di legge e negoziati comprensivi di IVA 10%. Tale costo può essere soggetto a riduzioni a seguito dell'espletamento della gara di acquisto*)

Attualmente, la stima del costo, di un trattamento con:

- **belimumab concentrato per soluzione infusionale da somministrare per via endovenosa** (paziente di 76 Kg) è di:
 - € 9.630 (1° anno);
 - € 8.346 (anno successivo al primo)
- **belimumab soluzione infusionale da somministrare per via sottocutanea** è di:
 - € 9.965 (un anno di terapia)

CONCLUSIONI

A giugno 2013 la CRF ha approvato l'inserimento in PTR di belimumab in formulazione per somministrazione endovenosa e la raccomandazione d'uso formulata dal Gruppo di lavoro dei Reumatologi.

Successivamente la CRF:

- nella riunione del 12 luglio 2018, considerata la modifica dei criteri di eleggibilità dei pazienti nel registro AIFA (G.U. 298 del 22.12.2017) ha approvato la modifica della raccomandazione d'uso per la formulazione endovenosa come di seguito riportata.
- nella riunione del 24 gennaio 2019, ha approvato l'inserimento in PTR della formulazione sottocute confermando le raccomandazioni d'uso già approvate per l'endovena. La prescrizione è riservata ai centri ospedalieri o agli specialisti (reumatologo, immunologo, internista). Ha inoltre, valutati i dati di utilizzo del farmaco nella Regione E. Romagna dal 2013 al 2019, deciso di modificare il risultato d'uso atteso per l'indicatore stabilito nel 2013.

L'uso di Belimumab (SC e EV) è da riservare a pazienti con LES ANA positivo che:

- nonostante una terapia standard* da almeno 3 mesi presentano uno score SELENA-SLEDAI ≥ 10
oppure
- presentano anticorpi anti-dsDNA positivi e ridotti livelli di C3 o C4 nonostante una terapia stabile con:
 - steroide a dose medio/elevata ($\geq 7,5$ mg/die eq. PDN), immunosoppressore da almeno 3 mesi e antimalarico (se non controindicato/non tollerato), ***oppure***
 - immunosoppressore da almeno 3 mesi, antimalarico (se non controindicato/non tollerato) e hanno controindicazione a terapia con steroide, anche a bassa dose, per comorbilità o EA da terapia cortisonica cronica (diabete mellito, fratture da osteoporosi, miopatia da steroidi, osteonecrosi asettica), ***oppure***
 - steroide a dose medio/elevata ($\geq 7,5$ mg/die eq. PDN), antimalarico (se non controindicato/non tollerato) e hanno controindicazione/intolleranza ad immunosoppressore.

*definita come una terapia stabile con antimalarico (se non controindicato/non tollerato), steroide ($< 7,5$ mg/die eq. PDN) ed immunosoppressore

La prescrizione dovrà avvenire da parte delle Reumatologie/Nefrologie autorizzate dalla Regione ed è vincolata alla compilazione della scheda informatizzata AIFA.

CRITERI DI SOSPENSIONE DEL TRATTAMENTO

Dopo 6 mesi di trattamento la terapia con belimumab dovrà essere sospesa nei seguenti casi:

- peggioramento dell'indice SELENA-SLEDAI
- indice SELENA-SLEDAI invariato, ma formulazione da parte del Clinico di un giudizio di inefficacia del trattamento basato su dati obiettivi quali la mancata riduzione della dose di corticosteroide/immunosoppressore, il mancato miglioramento della qualità della vita, numero invariato o aumentato di flare

INDICATORI DI MONITORAGGIO

Numeratore: pazienti con LES che aggiungono belimumab (sc/ev) al trattamento standard

Denominatore: pazienti con LES (calcolati come n. esenzioni per tale patologia).

Risultato atteso per il 2019: il trattamento con belimumab dovrebbe riguardare una quota di pazienti non superiore al 3% dei soggetti con LES.

BIBLIOGRAFIA

1. Navarra SV et al. Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2011;377:721–31.
2. Furie R et al. A Phase III, Randomized, Placebo-Controlled Study of Belimumab, a Monoclonal Antibody That Inhibits B Lymphocyte Stimulator, in Patients With Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum* 2011;63:3918–3930.
3. Manzi S et al. Effects of belimumab, a B lymphocyte stimulator-specific inhibitor, on disease activity across multiple organ domains in patients with systemic lupus erythematosus: combined results from two phase III trials. *Ann Rheum Dis* 2012;71:1833–38.
4. Van Vollenhoven RF, et al. Belimumab in the treatment of systemic lupus erythematosus: high disease activity predictors of response. *Ann Rheum Dis* 2012;71:1343–49.
5. Benlysta®. Riassunto delle caratteristiche del prodotto. Fonte: EMA [accesso: gennaio 2019]
6. Benlysta®. Assessment report. EMA/CHMP/09/08/2011. Procedure No. EMEA/H/C/002015. [accesso: giugno 2013]
7. Stohl W et al. Efficacy and Safety of Subcutaneous Belimumab in Systemic Lupus Erythematosus A Fifty-Two-Week Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Arthritis & Rheumatology* 2017;69(5):1016-27.
8. Benlysta®. Assessment report. EMA/CHMP/346577/2017. Procedure No. EMEA/H/C/002015/X/0046/G. [accesso: gennaio 2019]

Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

Allegato.

Principali studi Belimumab EV - Tabelle delle evidenze

	BLISS-52 Trial ⁽¹⁾	BLISS-76 Trial ⁽²⁾
	RCT doppio cieco, 90 centri 13 paesi (America latina, Asia, est Europa) n= 867 adulti con LES	RCT doppio cieco, 136 centri in 19 paesi (America del nord e centrale ed Europa) n=819 pz adulti con LES
	Diagnosi secondo i criteri ACR e malattia attiva allo screening (SELENA-SLEDAI ≥ 6); ANA o anti-dsDNA positivi, in terapia stabile da almeno 30 giorni prima della prima dose di farmaco in studio con: prednisone (0-40mg/die) o FANS, antimalarici o immunosoppressori. Stratificati per: etnia, score SELENA-SLEDAI (6-9 vs ≥ 10), proteinuria (<2g/24h vs ≥ 2 g/24h)	
P	F: 95% Età (media): 35,5 aa. Razza: 48,6% ispanici; 38% asiatici ; 32,3% nativi americani; 26,34% caucasici; neri 3,6% Durata LES: 5,3 aa SELENA-SLEDAI score ≥ 10 : 52,6% 1 BILAG A o 2BILAG B: 58,3%	F: 93,3% Età (media): 40 aa Razza: 69,4% caucasici 21,1% ispanici ; 12,6% nativi americani; 14,4% neri; 3,4% asiatici Durata LES: 7,5 aa SELENA-SLEDAI score ≥ 10 : 51,2% 1 BILAG A o 2BILAG B: 63,4%
I	n= 288 belimumab 1mg/kg n= 290 belimumab 10mg/kg Infusione ev 1h al giorno 0,14,28 poi ogni 28 gg	n= 271 belimumab 1mg/kg n= 273 belimumab 10mg/kg Infusione ev 1h al giorno 0,14,28 poi ogni 28 gg
C	n= 287 placebo	n= 275 placebo
O	Esito 1°rio: % pz con riduzione SRI alla 52 sett. (definita come ≤ 4 punti del SELENA-SLEDAI); nessun nuovo BILAG A, non più di 1 nuovo BILAG B; nessun peggioramento PGA (<0.3) Esito 2°: % pz con riduzione SRI alla 76 sett. (solo per il BLISS 76)	
T	Trattamento: 48 sett..	Trattamento: 72 sett.

Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

Risultati (efficacia) esito primario a 52 settimane

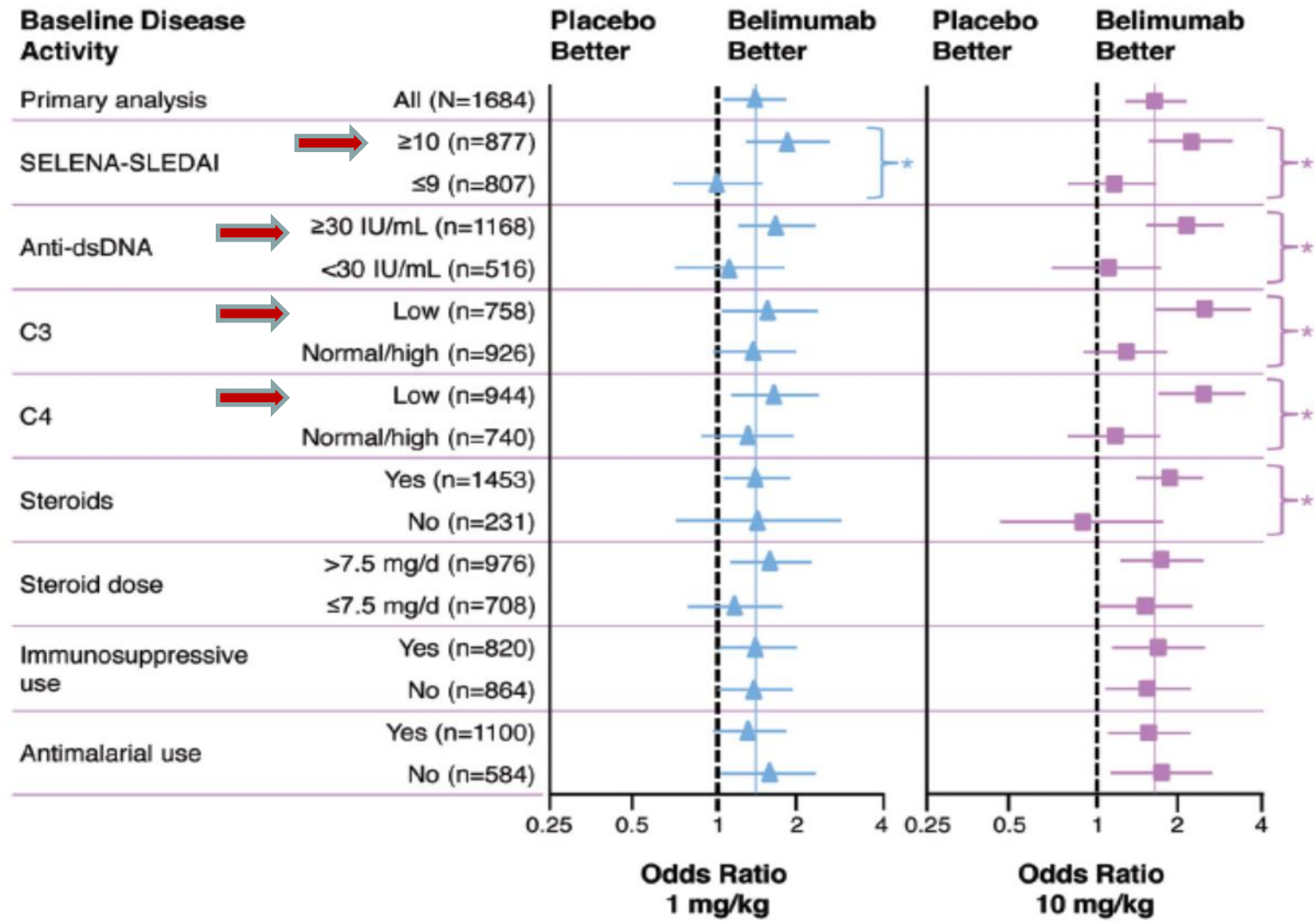
	BLISS-52			BLISS-76**		
	Placebo n=287	Belimumab (1mg/kg) n=288	Belimumab (10mg/kg) n=290	Placebo n=275	Belimumab (1mg/kg) n=271	Belimumab (10mg/kg) n=273
% pz risposta SRI	43,6	51,4	57,6	33,8%	40,6	43,2
Δ vs placebo OR [95%CI]	--	7,83 1,55 [1,10-2,19]	14,03 1,83 [1,30-2,59]	---	6,77 1,34 [0,94-1,91]	9,41 1,52 [1,07-2,15]
Componenti della risposta						
% ≥4 punti di riduzione SELENA-SLEDAI	46	53	58	35,6	42,8	46,9
OR [95%CI]	--	1,51[1,07-2,14]	1,71 [1,21-2,41]	--	1,36 [0,96-1,93]	1,63 [1,15-2,32]
No nuovi BILAG 1/A,2B	73	78	81	65,1	74,9	69,2
OR [95%CI]	--	1,38 [0,93-2,04]	1,62 [1,09-2,42]	--	1,63 [1,12-2,37]	1,20 [0,84-1,73]
No peggioramento PGA	69	79	80	62,9	72,7	69,2
OR [95%CI]		1,68 [1,15-2,47]	1,74 [1,18-2,55]	--	1,60 [1,11-2,30]	1,32 [0,92-1,90]

In **rosso** i valori per cui la differenza è risultata significativa statisticamente

**La % di risposta SRI a 76 settimane non ha raggiunto la significatività statistica BLISS76 (esito secondario)

Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

Risultati (analisi post-hoc per sottogruppi) ⁽⁴⁾



Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

Principali studi Belimumab SC - Tabelle delle evidenze

<p><i>Efficacy and Safety of Subcutaneous Belimumab in Systemic Lupus Erythematosus (Stohl W 2017) ⁽⁷⁾</i></p> <p>RCT doppio cieco, 177 centri 30 paesi (Nord, Centro e Sud America, Australia, Asia, Europa) n= 836 adulti con LES</p>	
<p>Diagnosi secondo i criteri ACR e malattia attiva allo screening (SELENA-SLEDAI ≥ 8); ANA o anti-dsDNA positivi, in terapia stabile da almeno 30 giorni prima della prima dose di farmaco in studio con i seguenti farmaci da soli o in associazione: prednisone o eq. (da 0 a 40mg/die se associato ad altri farmaci, da 7,5 mg a 40 mg se in monoterapia), FANS, antimalarici o immunosoppressori.</p> <p>Stratificati per: etnia (neri vs altri), score SELENA-SLEDAI (8-9 vs ≥ 10), bassi vs normali C3 e/o C4, uso di steroide al baseline e peso.</p> <p>Esclusi: LES renale grave (proteinuria > 6 gr/24 ore) o nefrite lupica attiva e LES grave del SNC</p>	
P	<p>F: 95%</p> <p>Età (media): 38 aa;</p> <p>Durata LES: 4,3 aa (mediana);</p> <p>SELENA-SLEDAI (mediana): 10,3 (2-24); score ≤ 9 (38%), ≥ 10 (61%);</p> <p>Coinvolgimento: 87% muco cutaneo, 78% muscoloscheletrico; immunologico 75%</p> <p>Terapia di fondo: steroide + antimal. + immunosopp. 24%; steroide + antimal. 35%; steroide+ immunosopp. 17%; solo steroide 11%; solo antimal. 8%; antimal. + immunosopp. 3%; solo immunosopp. 2%. (MTX solo 11%)</p>
I	n= 556 belimumab 200 mg SC alla settimana (2:1) + terapia standard
C	n= 280 placebo + terapia standard
O	<p>Esito 1°: % pz con riduzione SRI alla 52 sett. (riduzione >4 punti del SELENA-SLEDAI, nessun nuovo BILAG A, non più di 2 nuovi BILAG B; nessun peggioramento PGA (<0.3)</p> <p>Esiti 2°: tempo alla 1°riacutizzazione grave (SFI); in paz che al baseline assumevano >7,5 mg/die di prednisone si è valutata la % di paz in cui la dose media di cortisone si è ridotta di almeno il 25% fra la sett 40 e 52 (< 7,5mg/die)</p>
T	Trattamento: 52 sett.

Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

Risultati (efficacia) esito primario a 52 settimane

	Placebo n=280	Belimumab (200mg/sett) n=556
% pz risposta SRI (ITT)	48,4	61,4
Δ vs placebo OR [95%CI]	--	12,98 1,68 [1,25-2,25]
Componenti della risposta		
% ≥4 punti di riduzione SELENA-SLEDAI	49,1	62,3
OR [95%CI]	--	1,69 [1,26-2,27]
No nuovi BILAG 1/A,2B	74,2	82
OR [95%CI]	--	1,62 [1,09-2,42]
No peggioramento PGA	72,8	80,9
OR [95%CI]	--	1,46 [1,04-2,07]

In **rosso** i valori per cui la differenza è risultata significativa statisticamente

Risultati (analisi post-hoc per sottogruppi) ⁽⁸⁾

Table 12: Primary Response at Week 52 by subgroups in BEL112341 (ITT Population)

	Placebo N=280	Belimumab 200 mg N=556
Baseline SELENA SLEDAI Score		
≤9	46/111 (41.4)	98/202 (48.5)
≥10	89/168 (53.0)	242/352 (68.8)
Baseline C3 or C4 Levels		
No low C3 or C4	74/153 (48.4)	167/285 (58.6)
Low C3 and/or C4	61/126 (48.4)	173/269 (64.3)
Baseline C3/C4 Levels and Anti-dsDNA		
Not at least one C3/C4 low and anti-dsDNA ≥30 IU/mL	84/171 (49.1)	181/308 (58.8)
At least one C3/C4 low and anti-dsDNA ≥30 IU/mL	51/108 (47.2)	159/246 (64.6)
Baseline Anti-dsDNA		
<30 IU/mL	40/86 (46.5)	90/152 (59.2)
≥30 IU/mL	95/193 (49.2)	250/402 (62.2)
Baseline Average Daily Prednisone Dose		
0 mg/day	18/39 (46.2)	36/74 (48.6)
>0 - ≤7.5 mg/day	35/72 (48.6)	98/146 (67.1)
>7.5 mg/day	82/168 (48.8)	206/334 (61.7)
Baseline Prednisone Use		
Non-use	18/39 (46.2)	36/74 (48.6)
Use	117/240 (48.8)	304/480 (63.3)