



Agencja Oceny Technologii Medycznych Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wnioski o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktów leczniczych:

- **Benlysta (belimumab), proszek do sporządzania koncentratu do roztworu do infuzji, 120 mg, kod EAN 5909990881123 oraz**
- **Benlysta (belimumab), proszek do sporządzania koncentratu do roztworu do infuzji, 400 mg, kod EAN 5909990881130**

w ramach programu lekowego: „Leczenie aktywnej postaci toczenia rumieniowatego układowego (SLE) przy wykorzystaniu substancji czynnej belimumab”

Analiza weryfikacyjna

Nr: AOTM-OT-4351-6/2013

Data ukończenia: 27 czerwca 2013 r.

Informacje o osobach zaangażowanych w przygotowanie analizy weryfikacyjnej

Autorzy

W przygotowaniu analizy weryfikacyjnej udział wzięli pracownicy Agencji Oceny Technologii Medycznych:

1. ██████████ – Wydział Oceny Technologii Medycznych – ocena analizy klinicznej, ocena analizy wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, koordynacja i nadzór merytoryczny, inne prace
2. ██████████ – Wydział Oceny Technologii Medycznych – podstawowe informacje o wniosku, problem decyzyjny, problem zdrowotny, zagadnienia rejestracyjne i refundacyjne, ocena analizy klinicznej, ocena analizy bezpieczeństwa, przegląd rekomendacji klinicznych i refundacyjnych, analiza racjonalizacyjna, inne prace
3. ██████████ – Wydział Oceny Technologii Medycznych – ocena analizy ekonomicznej, inne prace

Eksperci

W toku prac wystąpiono o opinię do następujących ekspertów klinicznych:

Ekspert	Przekazano opinię (TAK – data otrzymania opinii/NIE)	Konflikt interesów (TAK/NIE/brak deklaracji)	Wykorzystano opinię w niniejszym opracowaniu
██████████	TAK – 20.05.2013 r.	TAK	TAK
██████████	TAK – 31.05.2013 r.	NIE	TAK
██████████	NIE	-	-
██████████	TAK – 31.05.2013 r.	NIE*	TAK
██████████	TAK – 31.05.2013 r.	NIE	TAK
██████████	TAK – 04.06.2013 r.	NIE	TAK
██████████	TAK – 03.06.2013 r.	NIE	TAK
██████████	TAK – 03.06.2013 r.	NIE	TAK

██████████
Inne osoby/podmioty, które wzięły udział w przygotowaniu analizy weryfikacyjnej

Nie dotyczy

Leczenie aktywnej postaci toczenia rumieniowatego układowego przy wykorzystaniu substancji czynnej belimumab

Wykaz skrótów

Agencja – Agencja Oceny Technologii Medycznych
APS – (ang. *antiphospholipid syndrome*) zespół antyfosfolipidowy
AWA – analiza weryfikacyjna Agencji
BILAG - (ang. *The British Isles Lupus Assessment Group*) skala aktywności toczenia rumieniowatego układowego
BLYS - (ang. *B lymphocyte stimulator*) inhibitor czynnika wzrostu limfocytów B
BEL - belimumab
ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI – (ang. *Confidence Interval*) przedział ufności
GKS - glikokortykosteroidy
Komparator – interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek – produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2001 r. Nr 126, poz. 1381, z późn. zm.)
MD – (ang. *Mean Difference*) średnia różnic uzyskanych w badaniach włączonych do metaanalizy (wynik metaanalizy wyników stanowiących zmienne ciągłe)
NICE – ang. *National Institute for Health Research*
NIHR – ang. *National Institute for Health and Clinical Excellence*
NNH – (ang. *Number Needed to Harm*) oczekiwana liczba osób, u których należy zastosować ocenianą interwencję zamiast komparatora, aby uzyskać dodatkowe wystąpienie niekorzystnego albo uniknąć wystąpienia korzystnego badanego zdarzenia w określonym horyzoncie czasowym (ang. *Number Needed to Harm*)
NNT – (ang. *Number Needed to Treat*) oczekiwana liczba osób, u których należy zastosować ocenianą interwencję zamiast komparatora, aby uzyskać dodatkowe wystąpienie albo uniknąć wystąpienia badanego zdarzenia w określonym horyzoncie czasowym
NLPZ/NSLPZ – (ang. *Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs*) niesteroidowe leki przeciwzapalne
OUN – ośrodkowy układ nerwowy
PGA – (ang. *Physician Global Assessment*) – ogólna ocena lekarska pacjentów
Rozporządzenie ws. minimalnych wymagań – Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. z 2012 r. poz. 388)
RR – (ang. *Relative Risk, Risk Ratio*) ryzyko względne; określa, o ile razy zastosowanie ocenianej interwencji zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia badanego zdarzenia w porównaniu z prawdopodobieństwem wystąpienia tego zdarzenia w przypadku zastosowania komparatora
RSS – ang. *Risk Sharing Scheme* – mechanizm podziału ryzyka
SD – ang. *Standard Deviation* – odchylenie standardowe
SELENA - (ang. *Safety of Estrogens in Systemic Lupus Erythematosus National Assessment*) – narodowa ocena bezpieczeństwa estrogenów w toczeniu rumieniowatym układowym;
SLEDAI (ang. *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index*) - wskaźnik aktywności choroby w toczeniu rumieniowatym układowym)
SFI - (ang. *Systemic Lupus Erythematosus Flare Index*) skala oceny zaostrzeń choroby
SLICC/ACR DI - (ang. *Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index*) wskaźnik uszkodzenia narządów i obecności powikłań w przebiegu toczenia rumieniowatego układowego
SLE – (ang. *Systemic Lupus Erythematosus*) toczeń rumieniowy układowy
SoC – ang. *Standard of Care* – terapia standardowa
SRI – (ang. *Systemic Lupus Erythematosus Responder Index*) odpowiedź na leczenie zdefiniowana jako spełnienie każdego z następujących kryteriów w tygodniu 52 w porównaniu ze stanem wyjściowym: redukcja wyniku punktowego SELENA-SLEDAI o 4 punkty oraz niewystępowanie nowego wyniku domeny narządowej BILAG A ani 2 nowych wyników domeny narządowej BILAG B oraz niewystępowanie pogorszenia (wzrostu o >0,30 punktu) w skali globalnej oceny lekarza (PGA)
Technologia – technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42a ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TRU – toczeń rumieniowaty układowy
Ustawa o refundacji – Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach – Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.)
Wytyczne – „Wytyczne oceny technologii medycznych” wprowadzone Zarządzeniem Prezesa Agencji nr 1/2010 z dnia 4 stycznia 2010 r., stanowiące podsumowanie uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących przeprowadzania oceny świadczeń opieki zdrowotnej

Wykaz oznaczeń

██████████ oznaczono dane stanowiące tajemnicę przedsiębiorstwa - wnioskodawcy (dane nie będą podawane do publicznej wiadomości)

██████████ oznaczono dane osobowe oraz dane stanowiące tajemnicę przedsiębiorstw innych niż wnioskodawca (dane nie będą podawane do publicznej wiadomości, ani do wiadomości wnioskodawcy)

Spis treści

1. Podstawowe informacje o wniosku	7
2. Problem decyzyjny	9
2.1. Przedmiot i historia wniosku.....	9
2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii ...	10
2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych	10
2.4. Problem zdrowotny.....	11
2.5. Wnioskowana technologia medyczna	14
2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej	14
2.5.2. Status rejestracyjny	15
2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	15
Uwagi do wnioskowanego programu lekowego	18
3. Ocena analizy klinicznej	20
3.1. Alternatywne technologie medyczne.....	20
3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu	20
3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy	33
3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne	33
3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy.....	36
3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy.....	36
3.3.1.1. Strategia wyszukiwania	36
3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia	37
3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	39
3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	44
3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	47
3.3.2. Wyniki analizy skuteczności	47
3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa	60
3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa.....	62
3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej	63
4. Ocena analizy ekonomicznej	66
4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne	66
4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy	66
4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	74
4.4. Ocena modelu wnioskodawcy.....	75
4.5. Wyniki analizy ekonomicznej	76
4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	76
4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.....	77
4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	78
4.5.4. Obliczenia własne Agencji.....	79
4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej.....	79
5. Ocena analizy wpływu na budżet	81

Leczenie aktywnej postaci toczenia rumieniowatego układowego przy wykorzystaniu substancji czynnej belimumab

5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	81
5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	85
5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet	86
5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy	86
5.3.2. Obliczenia własne Agencji	89
5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet	90
6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	91
7. Uwagi do zapisów programu lekowego	91
8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	91
9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii	93
9.1. Rekomendacje kliniczne	93
9.2. Rekomendacje refundacyjne	95
9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji	98
10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach	99
11. Opinie ekspertów	101
12. Kluczowe informacje i wnioski	106
13. Źródła	111
14. Załączniki	113

1. Podstawowe informacje o wniosku

Data i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami (DD.MM.RRRR)

16.04.2013, MZ-PLA-460-18011-12/JOS/13

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
- podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia (zgodnie z wnioskiem)

Produkty lecznicze:

- Benlysta (belimumab), proszek do sporządzania koncentratu do roztworu do infuzji, 120 mg, kod EAN 5909990881123
- Benlysta (belimumab), proszek do sporządzania koncentratu do roztworu do infuzji, 400 mg, kod EAN 5909990881130

Wnioskowane wskazanie: w ramach programu lekowego: „Leczenie aktywnej postaci toczenia rumieniowatego układowego przy wykorzystaniu substancji czynnej belimumab”

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji)

- lek, dostępny w aptece na receptę:
- w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
 - we wskazaniu określonym stanem klinicznym
- lek stosowany w ramach programu lekowego
- lek stosowany w ramach chemioterapii:
- w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
 - we wskazaniu określonym stanem klinicznym
- lek stosowany w ramach udzielania świadczeń gwarantowanych, innych niż wyżej wymienione

Deklarowany poziom odpłatności (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 2 ustawy o refundacji)

Bezpłatnie

Proponowana cena zbytu netto (zgodnie z wnioskiem)

Benlysta 120 mg: [REDACTED]; Benlysta 400 mg: [REDACTED]

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
- analiza ekonomiczna
- analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
- analiza racjonalizacyjna
- inne: analiza problemu decyzyjnego, analiza kosztów powikłań narządowych występujących w przebiegu SLE, [REDACTED]

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii związanych z przedmiotową oceną

Wnioskodawca:

GSK Services Sp. z o.o., ul. Grunwaldzka 189, 60-322 Poznań

Podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanego produktu leczniczego:

Glaxo Group Ltd., Glaxo Wellcome House

Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex, UB6 0NN

United Kingdom

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii alternatywnych (podkreślono leki refundowane):

1. Accord Healthcare Ltd. - Mycophenolate Mofetil Accord (Mycophenolas mofetil)
2. Actavis Group PTC ehf. - Mycofenolat mofetil Actavis (Mycophenolas mofetil), Mykofenolat mofetil Actavis (Mycophenolas mofetil)
3. Alkem Pharma GmbH – Mycophenolate mofetil Alkem (Mycophenolas mofetil)
4. Alvogen IPCo S.a.r.l. - MMF 500 (Mycophenolas mofetil)
5. Apotex Europe B.V. - Mycophenolate mofetil Apotex (Mycophenolas mofetil)
6. Arrow Poland S.A. - Mycophenolate Arrow (Mycophenolas mofetil)
7. Aspen Pharma Trading Limited – Imuran (azathioprinum)
8. Baxter Polska Sp. z o.o. – Endoxan (cyclophosphamidum)
9. Blau Farma Group Sp. z o.o. - S.K.A. – Metypred (methylprednisolonum), Nolfemic (Mycophenolas mofetil)
10. Dr. Falk Pharma GmbH – Azafalk (azathioprinum)
11. Ebewe Pharma Ges.m.b.H Nfg. KG – Immunoprin (azathioprinum), Ebetrexat (Methotrexatum), Methotrexat-Ebewe (Methotrexatum)
12. Herbert J. Passauer GmbH & Co. KG - Myclausen 500 mg, tabletki powlekane (Mycophenolate mofetil),
13. ICN Polfa Rzeszów S.A. – Mofimutral (Mycophenolas mofetil)
14. medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH – Metex (Methotrexatum), Metoject (Methotrexatum)
15. Norpharma A/S - Lodotra 1 mg tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu (prednisonum)
16. Orion Corporation – Metypred (methylprednisolonum), Trexan (Methotrexatum), Mycofenor (Mycophenolas mofetil)
17. Pabianickie Zakłady Farmaceutyczne Polfa S.A - Arechin (chloroquinum), Encortolon (prednisolonum), Encorton (prednisonum)
18. Pfizer Europe MA EEIG - Depo-Medrol (methylprednisolonum), Medrol (methylprednisolonum), Solu-Medrol (methylprednisolonum)
19. Ranbaxy (Poland) Sp. z o.o. - Mycophenolate mofetil Ranbaxy (Mycophenolas mofetil)
20. Roche Registration Ltd. CellCept 250 mg kapsułki twarde (Mycophenolate mofetil), CellCept 500 mg proszek do sporządzania koncentratu do przygotowania roztworu do infuzji (Mycophenolate mofetil), CellCept 1 g/5 ml proszek do sporządzania zawiesiny doustnej (Mycophenolate mofetil), CellCept 500 mg tabletki (Mycophenolate mofetil).
21. Sandoz GmbH - Mycophenolate mofetil Sandoz 250 mg kapsułki twarde (Mycophenolas mofetil), Mycophenolate mofetil Sandoz 500 mg tabletki powlekane (Mycophenolas mofetil)
22. Service Pharma Sp. z o.o.- Limfocept (Mycophenolas mofetil),
23. STADA Arzneimittel AG - Mycophenolate mofetil Stada (Mycophenolas mofetil)
24. Sun-Farm Sp. z o.o. – Meprelon (methylprednisolonum),
25. Teva Pharma B.V. – Mycophenolate mofetil Teva 250 mg kapsułki twarde (), Mycophenolate mofetil Teva 500 mg tabletki powlekane (Mycophenolate mofetil), Myfenax 250 mg kapsułki twarde (Mycophenolate mofetil), Myfenax 500 mg tabletki powlekane (Mycophenolate mofetil)
26. Zakłady Chemiczno-Farmaceutyczne "VIS" Sp. z o.o. - Azathioprine VIS (azathioprinum)

http://dzienn.kmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2013/15/akt.pdfhttp://dzienn.kmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2013/17/akt.pdf

2. Problem decyzyjny

2.1. Przedmiot i historia wniosku

Wnioski o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktów leczniczych:

- **Benlysta (belimumab), proszek do sporządzania koncentratu do roztworu do infuzji, 120 mg, kod EAN 5909990881123** oraz
- **Benlysta (belimumab), proszek do sporządzania koncentratu do roztworu do infuzji, 400 mg, kod EAN 5909990881130**

we wskazaniu: w ramach programu lekowego: „**Leczenie aktywnej postaci toczenia rumieniowatego układowego (SLE) przy wykorzystaniu substancji czynnej belimumab**”, wpłynęły do AOTM dnia 18 kwietnia 2013 r., pismem znak: MZ-PLA-460-18011-12/JOS/13, w celu przygotowania analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy o refundacji. Do wniosków dołączono komplet analiz farmakoekonomicznych:

- Analiza problemu decyzyjnego belimumabu (Benlysta®) w leczeniu pacjentów z toczeniem rumieniowatym układowym, ██████████, Instytut Arcana Sp. z o.o., Kraków 2012 r.;
- Analiza efektywności klinicznej belimumabu (Benlysta®) w porównaniu z placebo w leczeniu pacjentów z toczeniem rumieniowatym układowym otrzymujących terapię standardową ██████████ Instytut Arcana Sp. z o.o., Kraków 2012 r.;
- Analiza ekonomiczna belimumabu (preparat Benlysta®) w leczeniu pacjentów z toczeniem rumieniowatym układowym, ██████████, Instytut Arcana Sp. z o.o., Kraków 2012 r.;
- Analiza kosztów powikłań narządowych występujących w przebiegu toczenia rumieniowatego układowego, ██████████ Instytut Arcana Sp. z o.o., Kraków 2011 r.;
- Analiza wpływu na system ochrony zdrowia refundacji belimumabu (preparat Benlysta®) w ramach programu lekowego, ██████████ Instytut Arcana Sp. z o.o., Kraków 2012 r.;
- ██████████ Instytut Arcana Sp. z o.o., Kraków 2012 r.;
- Analiza racjonalizacyjna, Benlysta (belimumab) w leczeniu aktywnej postaci toczenia rumieniowatego układowego (SLE) zgodnie z przedstawionym projektem programu lekowego, ██████████, Warszawa, grudzień 2012 r.

Elementem dołączonej dokumentacji był również projekt programu lekowego „Leczenie aktywnej postaci toczenia rumieniowatego układowego (SLE) przy wykorzystaniu substancji czynnej belimumab (ICD-10 M32 Toczeń rumieniowaty układowy: M32.1+ Toczeń rumieniowaty układowy z zajęciem narządów Choroba Libman-Sacksa (139.*), M32.8 Inne postaci toczenia rumieniowatego układowego, M32.9 Nieokreślony toczeń rumieniowaty układowy)”.

Dodatkowo, pismem z dnia 23 kwietnia 2013 r., znak MZ-PLA-460-18011-13/JOS/13, Ministerstwo Zdrowia przekazało do AOTM uzupełnienie dokumentacji do wniosków (materiały w wersji elektronicznej).

W związku z rozbieżnościami przedłożonych analiz względem Rozporządzenia ws. minimalnych wymagań, Prezes Agencji przekazał do Ministra Zdrowia stosowne uwagi pismem z dnia 7 maja 2013 r., znak: AOTM-OT-4351-6(5)/██████/2013. W konsekwencji, Minister Zdrowia wystąpił do wnioskodawcy o uzupełnienie wniosków, pismami znak MZ-PLR-460-16089-14/MS/13 oraz MZ-PLR-460-16089-15/MS/13 z dnia 8 maja 2013 r. Wnioskodawca dnia 27 maja 2013 r. złożył do Ministerstwa Zdrowia stosowne uzupełnienia, pismami z dnia 24 maja 2013 r. znak GSK/WAW/DRZ/MZ/DD/240513/3 oraz GSK/WAW/DRZ/MZ/DD/240513/4. Ministerstwo Zdrowia dnia 31 maja 2013 r. przekazało uzupełnienia do Agencji pismami z dnia 29 maja 2013 r., znak: MZ-PLR-460-17714-3/MS/13 oraz MZ-PLR-460-17714-4/MS/13.

Dnia 31 maja 2013 r., pismem znak AOTM-OT-4351-6(18)/██████/2013, Agencja wystąpiła do Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z prośbą o udostępnienie danych dotyczących refundacji poszczególnych substancji czynnych stosowanych w rozpoznaniu toczenia rumieniowatego układowego i liczby pacjentów z tym rozpoznaniem w latach 2010 – 2013 (I kwartał). Częściową odpowiedź uzyskano dnia 19 czerwca 2013 r., pismem znak LODZ/2013/076/0748/W/16109/MJS.

Dnia 24 czerwca 2013 r. pismem znak MZ-PLR-460-17714-5/MS/13 Ministerstwo Zdrowia przekazało AOTM uzupełnienia wniosków (materiały dotyczące skuteczności praktycznej).

2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Benlysta (belimumab) jest po raz pierwszy przedmiotem oceny Agencji Oceny Technologii Medycznych.

2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych

Do dnia złożenia niniejszej AWA Agencja nie wydała żadnych stanowisk, opinii bądź rekomendacji w sprawie refundacji substancji czynnych: azatiopryna, cyklofosfamid, metyloprednizolon, mykofenolan mofetylu, prednizon i prednizolon we wskazaniu toczeń rumieniowaty układowy. Wydane dokumenty dotyczyły innych wskazań i nie będą tutaj prezentowane.

Dla substancji czynnej hydroksychlorochina zostały wydane pozytywne Stanowisko Rady Przejrzystości oraz Rekomendacja Prezesa AOTM w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Plaquenil (hydroksychlorochina) we wskazaniu: toczeń rumieniowaty układowy.

Dla substancji czynnych: metotrekstat i chlorochina (oraz dodatkowo sulfasalazyna i cyklosporyna A) Rada Przejrzystości wydała Opinię oraz Uchwałę dotyczącą ich objęcia refundacją z urzędu przy danych klinicznych, w zakresie wskazań do stosowania odmiennych niż określone w ChPL, opierając się na opracowaniu analityków AOTM „Leki stosowane w chorobach o podłożu autoimmunizacyjnym zawierające substancje czynne: metotrekstat, chlorochina, sulfasalazyna, cyklosporyna A”, w którym uwzględniono m. in. wskazanie toczeń rumieniowaty układowy. Szczegóły Opinii i Uchwały przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 1. Wcześniejsze stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące świadczeń alternatywnych

Świadczenie	Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTM
Hydroksychlorochina			
Wydawanie zgody na refundację produktu leczniczego Plaquenil (siarczan hydroksychlorochiny) we wskazaniu: toczeń rumieniowaty układowy	Stanowisko RP nr 30/2013 z dnia 4 lutego 2013 r. Rekomendacja nr 15/2013 Prezesa AOTM z dnia 4 lutego 2013 r.	Zalecenia: Rada Przejrzystości uważa za zasadne wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Plaquenil (siarczan hydroksychlorochiny) we wskazaniu: toczeń rumieniowaty układowy. Uzasadnienie: Dostępne dane z badań klinicznych wykazują, że Plaquenil stanowi aktualnie rekomendowaną opcję leczenia toczenia rumieniowatego układowego, zalecaną przez kompetentne, międzynarodowe organizacje i towarzystwa medyczne.	Zalecenia: Prezes Agencji rekomenduje uznanie za zasadne wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Plaquenil (hydroksychlorochiny), tabletki 200 mg, we wskazaniu: toczeń rumieniowaty układowy (łac. lupus erythematosus systemicus, ang. ang. systemic lupus erythematosus, układowy toczeń rumieniowaty, dalej: toczeń). Uzasadnienie: Prezes Agencji, podziela Stanowisko Rady Przejrzystości, w ocenie której dane dostępne z badań klinicznych wskazują, że Plaquenil jest aktualnie rekomendowaną opcją leczenia toczenia, zalecaną przez kompetentne organizacje i towarzystwa medyczne.
Metotrekstat, chlorochina, sulfasalazyna, cyklosporyna A			
Objęcie refundacją leków stosowanych w chorobach z autoagresji, zawierających substancje czynne: metotrekstat, chlorochina, sulfasalazyna, cyklosporyna A, w zakresie wskazań do	Uchwała RP nr 199 z dnia 16 lipca 2012 r. ws. uzasadnienia opinii nr 6/2012 z dnia 15 lutego 2012 r.	Zalecenia: Rada Przejrzystości uzupełnia opinię nr 6/2012 z dnia 15 lutego 2012 r. w sprawie objęcia refundacją leków stosowanych w chorobach z autoagresji, zawierających substancje czynne: metotrekstat, chlorochina, sulfasalazyna, cyklosporyna A, w zakresie wskazań do stosowania/dawkowania/sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego poniższym uzasadnieniem. Uzasadnienie: Leki zawierające substancje czynne metotrekstat, chlorochina, sulfasalazyna, cyklosporyna A zgodnie z opiniami krajowych ekspertów z dziedziny hematologii, dermatologii, gastroenterologii, immunologii klinicznej, reumatologii, neurologii oraz według informacji zaczerpniętych z piśmiennictwa znajdują zastosowanie w leczeniu szeregu chorób z autoagresji. Z tego powodu winny być objęte refundacją w zakresie wskazań do stosowania, sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Warunkiem jest	Nie wydano Rekomendacji

Świadczenie	Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTM
stosowania/dawkowania/sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego (w tym SLE – przyp. analityka AOTM)	Opinia RP Nr 6/2012 z dnia 15 lutego 2012 r.	jednak stosowanie ich w poszczególnych chorobach z autoagresji w oparciu o aktualne dowody naukowe oraz wytyczne międzynarodowych organizacji medycznych i towarzystw naukowych. <u>Zalecenia:</u> Rada uważa za zasadne objęcie refundacją w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w ChPL, leków stosowanych w chorobach z autoagresji, zawierających substancje czynne: metotreksat, chlorochina, sulfasalazyna, cyklosporyna A, dla których wydano decyzje o objęciu refundacją, pod warunkiem stosowania ww. w oparciu o aktualne dowody naukowe oraz wytyczne i dyrektywy etyczne międzynarodowych medycznych organizacji i towarzystw naukowych. <u>Uzasadnienie:</u> brak	Nie wydano Rekomendacji

Źródło: <http://www.aotm.gov.pl/>

2.4. Problem zdrowotny

ICD 10: M.32 Toczeń rumieniowaty układowy

M32.1+ Toczeń rumieniowaty układowy z zajęciem narządów choroba Libman-Sacksa (139.-*)

M32.8 Inne postacie toczenia rumieniowatego układowego

M32.9 Nieokreślony toczeń rumieniowaty układowy

Poniższe cytaty, o ile nie zaznaczono inaczej, pochodzą z Analizy problemu decyzyjnego wnioskodawcy (APD 2012).

Definicja jednostki chorobowej/stanu klinicznego

Toczeń rumieniowaty układowy (ang. *systemic lupus erythematosus* - SLE) to choroba autoimmunologiczna rozwijająca się wskutek złożonych zaburzeń układu odpornościowego, prowadzących do przewlekłego procesu zapalnego w wielu tkankach i narządach. [Szczeklik 2012]

Epidemiologia

„Obecnie brak jest opracowań dotyczących epidemiologii toczenia rumieniowatego układowego w Polsce. Dostępne są natomiast dane dotyczące chorobowości i zapadalności pochodzące z krajów europejskich. W wyniku udoskonalenia technik diagnostycznych w ostatnich 40 latach liczba wykrywanych przypadków SLE (zwłaszcza łagodnych postaci) uległa potrojeniu. Większość chorych stanowią kobiety, chorują 6–10-krotnie częściej niż mężczyźni. Blisko 2/3 zachorowań występuje między 16. a 55. r.ż [Szczeklik 2011, Pons-Estel 2010]. Według statystyki Jednorodnych Grup Pacjentów prowadzonej przez Narodowy Fundusz Zdrowia w 2010 roku liczba pacjentów hospitalizowanych z powodu toczenia rumieniowatego układowego (rozpoznanie wg ICD-10: M32.8 Inne postacie toczenia rumieniowatego układowego oraz M32.9 Nieokreślony toczeń rumieniowaty układowy) wyniosła ponad 4 200, co stanowi blisko 25% wszystkich hospitalizacji związanych z układowymi chorobami tkanki łącznej [Szczeklik 2011].

Spośród opublikowanych danych epidemiologicznych w krajach europejskich największe rozpowszechnienie toczenia rumieniowatego układowego zaobserwowano we Włoszech – 71 osób na 100 tys. dorosłych mieszkańców, Szwecji – 42–68/100 tys. dorosłych mieszkańców, Norwegii – 50 chorych na 100 tys. dorosłych osób oraz Grecji – 38/100 tys. dorosłych mieszkańców, natomiast najniższe w Danii wynoszące 22 przypadki na 100 tys. dorosłych osób. Badania epidemiologiczne przeprowadzone w Wielkiej Brytanii wskazują na chorobowość rzędu 25–28 przypadków na 100 tys. osób w ogólnej populacji kraju (wiek ≥18 lat) oraz znacznie wyższą u osób rasy czarnej (pochodzenia afrokaraibskiego – 112–207/100 tys. mieszkańców) i pochodzenia azjatyckiego (47–93/100 tys.). Zapadalność w krajach europejskich kształtuje się natomiast na poziomie 1,9–5 przypadków na 100 tys. dorosłych osób rocznie [Pons-Estel 2010, D’Cruz 2007].”

Etiologia i patogeneza

„Etiologia SLE jak dotąd nie jest do końca poznana. Istotną rolę przypisuje się następującym czynnikom [Szczeklik 2011, Wieliczko 2009]:

- Genetycznym - współwystępowanie choroby u bliźniąt jednojajowych (u około 57%), obecność objawów SLE u krewnych osób chorych (5-12%) lub występowanie w danej rodzinie innych chorób o

podłożu immunologicznym. Ponadto, opisano około 20 wariantów genetycznych na ponad 10 chromosomach, związanych z występowaniem SLE;

- Hormonalnym - znaczna przewaga kobiet w okresie prokreacyjnym wśród chorych na SLE wskazuje na udział hormonów płciowych. Ryzyko wystąpienia SLE zwiększa zarówno stosowanie estrogenowych środków antykoncepcyjnych, hormonalnej terapii zastępczej, jak wczesny początek miesiączkowania czy obecność u mężczyzn zespołu Klinefeltera;
- Środowiskowym - ekspozycja na światło słoneczne może wywoływać zaostrzenie zmian skórnych i innych objawów choroby. Ponadto, należy wymienić: infekcje wirusowe i bakteryjne, pył krzemionkowy, alergię na leki;
- Immunologicznym - zaburzenia immunologiczne oraz zaburzona czynność procesów apoptozy prowadzi do powstania autoreaktywnych limfocytów T oraz wytwarzania przez limfocyty B autooprzeciwciał o dużej swoistości. Cechą charakterystyczną jest wytwarzanie przeciwciał przeciwjądrowych (ANA) oraz obecność ich krążących kompleksów z antygenami rozpuszczalnymi.

Istotną rolę w powstawaniu zmian nerkowych i skórnych odgrywa osadzanie się kompleksów ANA z antygenami rozpuszczalnymi w tkankach oraz wtórna aktywacja układu dopełniacza. Kompleksy te wykrywa się także w płynach osierdziowych i opłucnowych. Autooprzeciwciała przeciwko antygenom powierzchniowym mogą mieć udział w wywoływaniu niedokrwistości, małopłytkowości i leukopenii. Ponadto, mogą brać udział w patogenezie zespołu antyfosfolipidowego (APS) oraz w zmianach w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN) [Szczeklik 2011].”

Obraz kliniczny

„Toczeń rumieniowaty układowy może rozpoczynać się skąpyimi objawami. Często dominują objawy ogólne lub ograniczone do jednego układu bądź narządu. Objawy kliniczne SLE [Szczeklik 2004, Chwalińska-Sadowska 2004]:

- Objawy ogólne: osłabienie ogólne; utrata masy ciała; stany podgorączkowe/gorączka;
- Zmiany skórne: rumień na twarzy w kształcie motyla, rumień krążkowy; nadwrażliwość na światło słoneczne; pokrzywki, plamica, wypadanie włosów, objaw Raynauda; owrzodzenia błony śluzowej, zapalenie naczyń;
- Zapalenie błon surowiczych: opłucnej; osierdzia; rzadko otrzewnej;
- Zajęcie układu krążenia: zapalenie mięśnia sercowego; jałowe zapalenie wsierdzia; nadciśnienie tętnicze; układowe zapalenie naczyń;
- Zajęcie układu oddechowego: choroba śródmiąższowa płuc; nadciśnienie płucne, zespół "skurczonych" (ang. *shrinking*) płuc – zmniejszenie objętości płuc z powodu osłabienia mięśni oddechowych;
- Zapalenie nerek: na podstawie obrazu histopatologicznego biopsji nerek Światowa Organizacja Zdrowia ustaliła następującą klasyfikację toczniowego zapalenia nerek: klasa I - obraz prawidłowy lub zmiany minimalne; klasa II - mezangialne zapalenie kłębuszków nerkowych; klasa III - ogniskowe rozplamowe zapalenie kłębuszków nerkowych; klasa IV - rozlane rozplamowe zapalenie kłębuszków nerkowych; klasa V – błoniaste zapalenie kłębuszków nerkowych;
- Objawy neuropsychiatryczne: objawy uogólnione (zaburzenie funkcji poznawczych, psychozy, zaburzenia afektu); objawy ogniskowe (drgawki, udary mózgu, poprzeczne zapalenie rdzenia, neuropatia nerwów czaszkowych); polineuropatia obwodowa, zaburzenia ruchowe (płaszawica, ataksja mózdkowa, atetoza, zespół parkinsonoidalny);
- Zaburzenia hematologiczne niedokrwistość, małopłytkowość, leukopenia;
- Objawy ze strony układu oddechowego: zaburzenia połykania; bóle brzucha, czasem z nudnościami i wymiotami.

Do nieprawidłowości laboratoryjnych możemy zaliczyć: wzrost OB, zwiększenie stężenia białka C reaktywnego (CRP), zmiany w morfologii krwi obwodowej (niedokrwistość normochromiczna, leukopenia, limfopenia, małopłytkowość), zwiększone stężenia kreatyniny i mocznika w surowicy, hipalbuminemia, hipergammaglobulinemia, zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy, białkomocz, dodatnie nieswoiste odczyny kiłowe, zmniejszone stężenia składowej C3 lub C4 układu APLA oraz autooprzeciwciała ANA i APLA. Ponadto, w badaniu immunofluorescencyjnym wycinka skóry ze zmian rumieniowych, a nawet

skóry bez widocznych zmian chorobowych, wykazuje się złogi immunoglobulin i składowych dopełniacza w postaci pasma na granicy skórnonaskórkowej [Szczeklik 2011].”

Diagnostyka

„Chorobę diagnozuje się na podstawie kryteriów rozpoznania toczenia rumieniowatego układowego ACR z 1997 r [Chwalińska-Sadowska 2007]. Kryteria rozpoznania SLE wg ACR [Szczeklik 2011, Chwalińska-Sadowska 2007, ACR 1999]:

- Rumień na twarzy – stały rumień płaski lub lekko uniesiony, umiejscowiony na policzkach, nieprzekraczający bruzd nosowo-wargowych;
- Rumień krążkowy - zmiany rumieniowate, lekko wzniesione, z przylegającym rogowaceniem, łuszczeniem i zaczopowaniem mieszków; w starszych zmianach może się pojawić zanikowe bliznowacenie;
- Nadwrażliwość na światło słoneczne - osutka w wyniku nietypowej reakcji na światło słoneczne, stwierdzana przez lekarza lub zgłaszana przez chorego;
- Owrzodzenia jamy ustnej - owrzodzenia błony śluzowej jamy ustnej lub nosowo-gardłowej, zwykle niebolesne, stwierdzane przez lekarza;
- Zapalenie stawów - dotyczące, co najmniej dwóch stawów obwodowych, charakteryzujące się bolesnością, obrzękiem lub wysiękiem, bez nadżerek w obrazie RTG;
- Zapalenie błon surowiczych - zapalenie opłucnej (ból opłucnowy w wywiadzie lub tarcie opłucnowe stwierdzone przez lekarza), zapalenie osierdzia (udokumentowane na podstawie zmian w EKG lub tarcia osierdziowego, lub obecności wysięku w jamie osierdzia);
- Zmiany w nerkach - utrzymujący się białkomocz powyżej 0,5 g/dobę lub, jeśli badania ilościowe nie są wykonywane, trzykrotne stwierdzenie obecności białka w moczu, obecność wałeczków komórkowych (erytrocytowych, z hemoglobiny, ziarnistych, cewkowych lub mieszanych);
- Zaburzenia neurologiczne - napady drgawkowe lub zaburzenia psychiczne - po wykluczeniu reakcji polekowych oraz zaburzeń metabolicznych (np. mocznica, ketokwasica) lub elektrolitowych;
- Zaburzenia hematologiczne - anemia hemolityczna z retikulocytozą, lub leukopenia: < 4000 / μ l stwierdzana co najmniej dwukrotnie, lub limfopenia: < 1500 / μ l stwierdzana co najmniej dwukrotnie, lub trombocytopenia: < 100 000 / μ l po wykluczeniu reakcji polekowych;
- Zaburzenia immunologiczne: obecność przeciwciał do nDNA lub obecność przeciwciał do Sm, lub obecność przeciwciał antyfosfolipidowych stwierdzona na podstawie: obecności przeciwciał antykardiolipinowych w klasie IgG lub IgM w mianie uznanym za nieprawidłowe, obecności antykoagulantu toczniowego wykrywanego metodami standardowymi, obecności fałszywie dodatniego wyniku testu VDRL utrzymującego się, co najmniej 6 miesięcy i potwierdzonego ujemnym wynikiem testu immobilizacji *Treponema pallidum* (TPI) lub immunofluorescencyjnego testu na obecność przeciwciał przeciwkrętkowych (FTA-ABS);
- Przeciwciała przeciwjądrowe - nieprawidłowe miano przeciwciał przeciwjądrowych w badaniu metodą immunofluorescencji pośredniej lub inną odpowiednią metodą w dowolnym czasie, gdy chory nie przyjmował leków mogących wywołać ich wytwarzanie.

Stwierdzenie obecności 4 kryteriów w wywiadzie medycznym pozwala na rozpoznanie SLE z czułością 85% i swoistością 95%. W przypadku spełnienia mniej niż 4 kryteriów diagnoza jest prawdopodobna (np. młoda kobieta z niewydolnością nerek, obecnością przeciwciał przeciwjądrowych i przeciw DNA spełnia jedynie 3 kryteria, lecz z pewnością można stwierdzić u niej SLE) i zależy od osądu lekarza. Wiele schorzeń może zostać pomyłonych z wczesnym SLE ze względu na podobne objawy, wśród nich można wymienić: mieszaną chorobę tkanki łącznej, zespół Sjögrena, wczesny okres RZS, fibromialgię z obecnością ANA, toczeń polekowy, idiopatyczną plamicę małopłytkową [ACR 1999].

Zwiększony dostęp do badań serologicznych, oznaczania przeciwciał przeciwjądrowych często nie weryfikowanych metodami referencyjnymi (immunofluorescencja pośrednia jako metoda przesiewowa, następnie specyfikacja przeciwciał) generuje „nadrozpoznawalność” SLE w grupie młodych kobiet (25-45 lat) z niespecyficznymi dolegliwościami i dodatnim wynikiem badań serologicznych. Stąd wg opinii eksperta medycznego rozpoznanie choroby powinno być potwierdzone w ośrodkach referencyjnych, przez klinicystę doświadczonego w leczeniu SLE [REDACTED]. Ciężkość choroby zależy bezpośrednio od liczby zajętych narządów i stopnia uszkodzenia narządowego.”

Leczenie i cele leczenia

„Wybór metody leczenia toczenia rumieniowatego układowego jest uzależniony od aktywności choroby i obecności zmian narządowych. Do ogólnych zasad postępowania należy przekazanie informacji pacjentowi o przewlekłym charakterze jego choroby, skutkach leczenia immunosupresyjnego oraz przekazanie zaleceń dotyczących stylu życia czy konieczności unikania leków, które mogą nasilać objawy (estrogeny, izoniazyd, hydralazyna, fenotiazyna, prokainamid, chloropromazyna, metylodopa, penicylamina, chinidyna, sulfonamidy, kaptopryl, acebutolol, metoprolol) [Chwalińska-Sadowska 2004, Olesińska 2006, Białynicki-Birula 2005].

W leczeniu SLE do głównych zaleceń ogólnych możemy zaliczyć: wypoczynek oraz unikanie stresu; unikanie ekspozycji na promieniowanie UV i stosowanie kremów o wysokim faktorze ochronnym (>15); unikanie zakażeń; szczepienia profilaktyczne (szczepienia przeciw grypie, zakażeniu pneumokokami); dobór odpowiedniej metody antykoncepcji (leki zawierające wyłącznie pochodne progesteronu); profilaktyka/leczenie osteoporozy; profilaktyka choroby niedokrwiennej serca i miażdżycy; regularne kontrole lekarskie [Chwalińska-Sadowska 2004, Olesińska 2006].

Oprócz powyższych zaleceń, w zależności od objawów i stopnia zaawansowania choroby stosowana jest odpowiednia farmakoterapia. Standardowy model postępowania w toczeniu układowym obejmuje 5 zasadniczych grup leków: niesteroidowe leki przeciwzapalne (NSLPZ), glikokortykosteroidy, leki przeciwmalaryczne, leki immunosupresyjne, inne leki i metody leczenia. [Samborski 2004].”

Przebieg naturalny i rokowanie

„Toczeń rumieniowaty układowy jest chorobą przewlekłą, charakteryzującą się okresami zaostrzenia i remisji. Rokowanie, nawet w przypadku bardzo ciężkich zaostrzeń, jest dobre. Przy właściwym rozpoznaniu i leczeniu 10-letnie przeżycie osiąga, według różnych źródeł, od 80% do 95% chorych [██████████, Szczeklik 2011, EBM Guidelines].

U pacjentów z SLE zgony najczęściej spowodowane są przez zakażenia lub ciężkie zmiany narządowe (zajęcie OUN, układu sercowo-naczyniowego, ostre toczniowe zapalenie płuc, ciężka nefropatia) [██████████, Cervera 2003].

Oprócz tego, zwiększona śmiertelność u chorych na SLE związana jest z przewlekłym podawaniem toksycznych leków (np. infekcje spowodowane długotrwałą immunosupresją czy osteoporoza spowodowana przewlekłym stosowaniem glikokortykosteroidów).

W wielu badaniach wykazano także, iż jakość życia związana ze stanem zdrowia HRQoL (*Health related quality of life*) jest znamienne niższa wśród chorych na SLE w porównaniu z ogółem populacji. W tym schorzeniu spadek jakości życia jest związany nie tylko z objawami, stopniem aktywności choroby czy szkodami przez nią dokonanymi, ale także z poczuciem bezsilności i brakiem zdolności do radzenia sobie z chorobą [Pons-Estel 2010].”

2.5. Wnioskowana technologia medyczna

2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej

Tabela 2. Charakterystyka wnioskowanego/ych produktu/ów leczniczego/ych

Nazwa(y), postać farmaceutyczna, droga podania, rodzaj i wielkość opakowania, EAN	Benlysta 120 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 120 mg, 1 fiolka ze szkła typu 1 (5 ml), zamknięta niezawierającym lateksu, silikonowanym korkiem z gumy chlorobutylowej i aluminiowym uszczelnieniem typu flip-off., EAN 5909990881123 Benlysta 400 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 400 mg, 1 fiolka ze szkła typu 1 (20 ml), zamknięta niezawierającym lateksu, silikonowanym korkiem z gumy chlorobutylowej i aluminiowym uszczelnieniem typu flip-off., EAN 5909990881130
Substancja czynna	Belimumab
Droga podania	Wlew dożylny
Mechanizm działania	Benlysta blokuje wiązanie rozpuszczalnego BlyS, czynnika przeżywalności limfocytów B, z jego receptorami na tych limfocytach. Benlysta nie wiąże się bezpośrednio z limfocytami B, lecz przyłączając się do BlyS uniemożliwia przeżycie limfocytom B, w tym także limfocytom B autoreaktywnym, jak też redukuje różnicowanie limfocytów B w komórki plazmatyczne wytwarzające immunoglobuliny.

2.5.2. Status rejestracyjny

Tabela 3. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Procedura rejestracyjna	Centralna
1. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu 2. Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu we wnioskowanym wskazaniu	1. 13.07.2011 r. 2. 14.07.2011 r.
Wnioskowane wskazanie	Leczenie aktywnej postaci toczenia rumieniowatego układowego (SLE)
Wskazania zarejestrowane odpowiadające wskazaniom wnioskowanym	Według ChPL lek Benlysta jest wskazany jako terapia uzupełniająca u dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym (SLE) o wysokim stopniu aktywności choroby (np. z obecnością przeciwciał przeciwko dsDNA i z niskim poziomem dopełniacza) pomimo stosowania standardowego leczenia.
Dawka i schemat dawkowania we wnioskowanym wskazaniu	Przed wlewem leku Benlysta można zastosować premedykację obejmującą lek przeciwhistaminowy z lekiem przeciwgorączkowym lub bez. Zalecany schemat dawkowania: 10 mg/kg m.c. produktu Benlysta w dniach 0, 14 i 28, a następnie co 4 tygodnie. Należy stale monitorować stan pacjenta. Jeżeli po 6 miesiącach leczenia produktem Benlysta nie zaobserwuje się poprawy kontroli choroby, wówczas należy rozważyć przerwanie stosowania tego leku.
Wszystkie inne zarejestrowane wskazania oprócz wnioskowanego	brak
Przeciwwskazania	Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą: kwas cytrynowy jednowodny (E330), cytrynian sodu (E331), sacharoza, polisorbit 80. Leku Benlysta nie badano w następujących grupach pacjentów, w związku z czym nie zaleca się stosowania w tych przypadkach: ciężki czynny toczeń ośrodkowego układu nerwowego, ciężkie czynne toczniowe zapalenie nerek, zakażenie wirusem HIV, wirusowe zapalenie wątroby typu B lub C w wywiadzie lub obecnie, hipogammaglobulinemia (IgG <400 mg/dl) lub niedobór IgA (IgA <10 mg/dl), stan po przeszczepieniu ważnego narządu lub komórek pnia układu krwiotwórczego/szpiku kostnego, bądź po przeszczepieniu nerki.
Lek sierocy (TAK/NIE)	NIE

http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document/lbrary/EPAR_-_Product_Information/human/002015/WC500110150.pdf

Wnioskowana prezentacja leku jest zarazem jedyną, jaka została dopuszczona do obrotu (http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002015/human_med_001466.jsp&mid=WC0b01ac058001d124, dostęp: 15.05.2013).

Status rejestracyjny FDA

Dnia 9 marca 2011 r. FDA zatwierdziła produkt leczniczy Benlysta (belimumab) we wskazaniu: do leczenia dorosłych pacjentów z aktywnym seropozytywnym toczeniem rumieniowatym otrzymujących leczenie standardowe. Benlysta nie jest zalecana do stosowania u pacjentów z ciężkim czynnym toczniowym zapaleniem nerek lub ciężkim czynnym toczniowym zapaleniem ośrodkowego układu nerwowego. Nie zaleca się stosowania Benlysty w połączeniu z innymi lekami biologicznymi lub dożylnym cyklofosfamidem [FDA 2011, FDA label].

<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.DrugDetails>

http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/125370s016lbl.pdf

2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Tabela 4. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Cena zbytu netto	Benlysta 120 mg: ██████████, Benlysta 400 mg: ██████████
Kategoria dostępności refundacyjnej	Lek dostępny w ramach programu lekowego

Poziom odpłatności	bezpłatnie
Grupa limitowa	Utworzenie nowej grupy limitowej
	[Redacted]
	[Redacted]

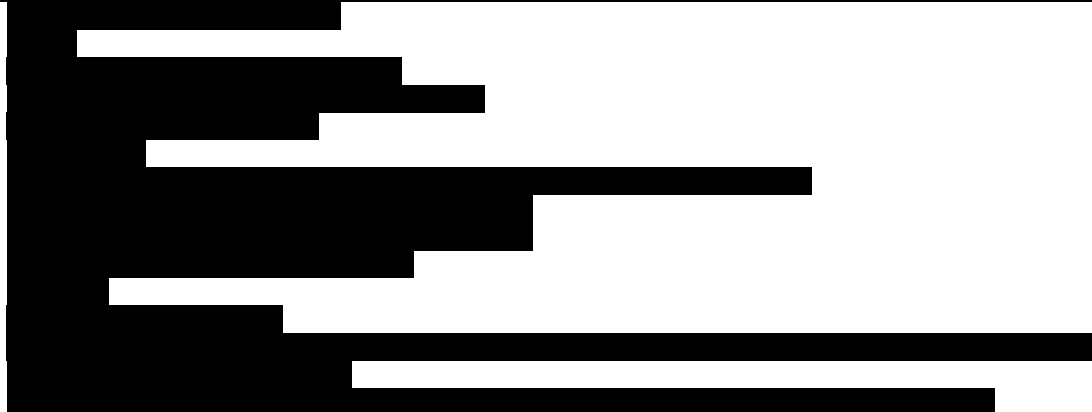
Opis proponowanego programu lekowego

Jako załącznik do wniosku przekazany został uzgodniony projekt programu lekowego „[Redacted]”. Najważniejsze elementy wnioskowanego programu lekowego prezentuje tabela poniżej.

Tabela 5. Najważniejsze elementy wnioskowanego programu lekowego

Nazwa programu	[Redacted]
Cel programu	[Redacted]
Kryteria włączenia do programu	[Redacted]

Kryteria wyłączenia z programu	
Dawkowanie i sposób podawania	
Monitorowanie leczenia	

	
Kryteria zakończenia udziału w programie	

Uwagi do wnioskowanego programu lekowego

Uwagi analityków AOTM





Dodatkowe uwagi analityków AOTM wynikają z analizy klinicznej (patrz str. 49 akapit 3 oraz str. 55 Komentarz analityków AOTM).

Uwagi zgłoszone przez ekspertów klinicznych



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



3. Ocena analizy klinicznej

3.1. Alternatywne technologie medyczne

3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu

W tabeli poniżej zawarto przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych krajowych i zagranicznych do stosowania w praktyce klinicznej we wskazaniu: aktywna postać toczenia rumieniowatego układowego (SLE).

Terapie najczęściej wymieniane w rekomendacjach to:

- niesteroidowe leki przeciwzapalne (NSLPZ),
- leki przeciwmalaryczne,
- glikokortykosteroidy (GKS),
- leki immunosupresyjne (cyklofosfamid, azatiopryna),

oraz, w większości rekomendacji wydanych po roku 2011:

- interwencja wnioskowana – **belimumab** (belimumab uzyskał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w Unii Europejskiej w lipcu 2011 r., w USA w marcu 2011 r.).

Tabela 6. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu: aktywna postać toczenia rumieniowego układowego

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje												
		Belimumab	NSLPZ	Leki przeciwmalaryczne	Glikokortykosteroidy	Leki immunosupresyjne	Rytuksymab	Cyklofosfamid	Metotrekstat	Mykofenolan mofetylu	Azatiopryna	Immunoglobuliny dożylnie	Plazmafereza	inne
Polska	Polskie Towarzystwo Reumatologiczne, 2006 ^e		X	X	X			X	X		X	X		X
	Szmyrka-Kaczmarek 2012	X												
	Narbutt 2012	X	X	X	X			X		X	X			
	Majdan 2012	X										X	X	
	Kur-Zalewska 2011	X					X							
	Kramza 2011	X ^a			X	X	X ^b					X	X	
Europa	European League Against Rheumatism, 2008		X ^c	X ^c		X ^d								
Finlandia	Finnish Medical Society Duodecim, 2007		X	X	X			X	X	X	X			
Francja	Prescrire, 2013		X	X	X									
Niemcy	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, 2013		X		X			X		X	X			
Kanada	Health Products and Food Branch, Health Canada, 2011	X												
USA	American College of Rheumatology, 1999		X	X	X									X
	Agency for Healthcare Research and Quality, 2012	X		X	X			X	X	x	X	X		
Australia	Australasian Society of Clinical Immunology and Allergy Inc.		X	X	X	X		X	X					

^a Lek wymieniony jako potencjalna opcja do zastosowania w przyszłości w leczeniu SLE: „Jest jeszcze za wcześnie, żeby stanowić o skuteczności belimumabu, niemniej jednak wyniki badań zachęcają do dalszych analiz. Wydaje się, że belimumab może stać się niedługo nową bronią w arsenale środków terapeutycznych. Lek ten został zaakceptowany w marcu 2011 r. przez FDA (Food and Drug Administration) w leczeniu SLE”; ^b Lek wymieniony jako potencjalna opcja do zastosowania w przyszłości w leczeniu SLE: „Wyniki prospektywnych obserwacji dowodzą skuteczności rytuksymabu u chorych na SLE”; ^c lek stosowany w łagodnej postaci SLE (bez zajęcia narządów); ^d lek stosowany u pacjentów opornych na leczenie; ^e postępowanie terapeutyczne jest uzależnione od objawów choroby

Interwencje stosowane

Interwencje refundowane w Polsce we wskazaniu toczeń rumieniowaty układowy (SLE) to: azatiopryna, chlorochina, cyklofosfamid, metotrekstat, metyloprednizolon, mykofenolan mofetylu, prednizolon i prednizon. Są to leki dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym.

W tabeli poniżej szczegółowo przedstawiono przegląd interwencji refundowanych w Polsce we wnioskowanym wskazaniu, na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 24 kwietnia 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2013 r.

Tabela 7. Przegląd interwencji refundowanych w Polsce w danym wskazaniu ^a (WZW - we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji)

Subst. czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena detaliczna [PLN]	Limit finansowania [PLN]	Wskazania objęte refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy [PLN]
Kategoria dostępności refundacyjnej: lek dostępny w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym											
Azathioprinum	Azathioprine VIS, tabl., 50 mg	50 tabl.	5909990232819	140.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - azatiopryna	22,68	30,15	30,15	WZW ^b	Nieswoiste zapalenie jelit, nefropatia IgA, plamica Henocha-Schoenleina, nefropatia toczniowa oraz zapalenie naczyń - u dzieci do 18 roku życia; Choroby autoimmunizacyjne inne niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego; Stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek; Sarkoidoza; Śródmiąższowe zapalenia płuc - w przypadkach innych niż wymienione w CHPL; Złoty żylak - w przypadkach innych niż wymienione w CHPL	ryczałt	3,2
		30 tabl.	5909990232826		17,28	22,7	18,09				7,81
	Imuran, tabl. powł., 25 mg	100 tabl. (4 blist.po 25 szt.)	5909990144211		31,21	39,19	30,15	WZW ^c			12,24
	Imuran, tabl. powł., 50 mg	100 tabl. (4 blist.po 25 szt.)	5909990277810		50,22	62,54	60,3				5,8
Chloroquinum	Arechin, tabl. , 250 mg	30 tabl.	5909990061914	192.0, Leki przeciwmalaryczne - chlorochina	14,58	20,05	20,05	WZW ^d	Choroby autoimmunizacyjne; Porfiria skórna późna	30%	6,02
Cyclophosphamidum	Endoxan, drażetki, 50 mg	50 draż.	5909990240814	117.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki alkilujące - cyklofosfamid	72,36	88,87	88,87	WZW ^e	Choroby autoimmunizacyjne i amyloidoza; Zespół aktywacji makrofagów (MAS); Zespół hemofagocytowy (HLH); Małopłytkowości i anemie hemolityczne oporne na leczenie sterydami; Zespół POEMS; Sarkoidoza; Śródmiąższowe zapalenia płuc - w przypadkach innych niż wymienione w CHPL; Złoty żylak - w przypadkach innych niż wymienione w CHPL	ryczałt	3,2

Subst. czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena detaliczna [PLN]	Limit finansowania [PLN]	Wskazania objęte refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy [PLN]
Methotrexatum	Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	1 amp-strzyk. a 0,2 ml	5909990791309	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	49,68	60,86	43,31	WZW ^f	Choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w charakterystyce produktu leczniczego	ryczałt	20,75
		1 amp-strzyk. a 0,3 ml	5909990791361		58,15	71,84	64,96				10,08
		1 amp-strzyk. a 0,4 ml	5909990791446		77,52	94,27	86,62				10,85
		1 amp-strzyk. a 0,5 ml	5909990791491		89,64	108,27	108,3				3,2
	Methotrexat-Ebewe, tabl. , 2,5 mg	50 tabl.	5909990453726	120.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - antymetaboliety - metotreksat do stosowania doustnego	8,09	11,65	10,49	WZW ^g	Choroby autoimmunizacyjne; Sarkoidoza; Śródmiąższowe zapalenia płuc - w przypadkach innych niż wymienione w CHPL; Ziarniniakowe choroby płuc - w przypadkach innych niż wymienione w CHPL	ryczałt	6,49
	Methotrexat-Ebewe, tabl. , 5 mg	50 tabl.	5909990453825		16,18	22,08	20,98				11,77
	Methotrexat-Ebewe, tabl. , 10 mg	50 tabl.	5909990453924		32,36	41,95	41,95				21,33
	Trexan, tabl. , 2,5 mg	100 tabl. (but.)	5909990111619		16,19	22,09	20,98	WZW ^h			11,78
	Trexan, tabl. , 10 mg	100 tabl. (1 poj.po100 szt)	5909990730346		64,8	80,05	80,05				42,67

Subst. czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena detaliczna [PLN]	Limit finansowania [PLN]	Wskazania objęte refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy [PLN]
Methylprednisolonum	Depo-Medrol, zawiesina do wstrzykiwań, 40 mg/ml	1 fiol.a 1 ml	5909990154814	82.2, Kortykosteroidy do stosowania pozajelitowego - glukokortykoidy - metyloprednisolon - postacie o przedłużonym uwalnianiu	5,51	8,1	8,1	WZW ⁱ		50%	4,05
	Medrol, tabl. , 4 mg	30 tabl. (blis.)	5909990683123	82.3, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glukokortykoidy do podawania doustnego - metyloprednisolon	7,3	10,19	8,1	WZW ^j		ryczalt	5,29
	Medrol, tabl. , 16 mg	50 tabl. (blis.)	5909990683215		51,68	63,61	53,97				21,02
	Meprelon, tabl., 8 mg	30 szt.	5909990834464		11,02	15,77	15,77	WZW ^k			3,41
	Meprelon, tabl. , 4 mg	30 tabl.	5909990834501		5,51	8,29	8,1				3,39
	Meprelon, tabl. , 16 mg	30 tabl.	5909990835539		22,03	29,75	29,75				6,83
	Metypred, tabl. , 4 mg	30 tabl.	5909990316519		6,46	9,3	8,1	WZW ^l			4,4
	Metypred, tabl. , 16 mg	30 tabl.	5909990316618		24,51	32,38	32,38				6,83

Subst. czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena detaliczna [PLN]	Limit finansowania [PLN]	Wskazania objęte refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy [PLN]
Mycophenolas mofetil	CellCept, tabl. , 500 mg	50 tabl.	5909990707515	134.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - kwas mykofenolowy i jego pochodne	326,39	367,12	367,1	Stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku	Steroidzależny i cyklosporynozależny zespół nerczycowy, nefropatia toczniowa, zapalenie naczyń, nefropatia IgA oraz stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku - u dzieci do 18 roku życia; Steroidzależny i cyklosporynozależny zespół nerczycowy, nefropatia toczniowa, zapalenie naczyń - u dorosłych; Leczenie toczenia rumieniowatego układowego oraz twardziny układowej; Stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek; Miastenia i zespoły miasteniczne, neuropatie zapalne, miopatie zapalne; Choroby autoimmunizacyjne u osób z niedoborami odporności; Cytopenie w przebiegu autoimmunizacyjnego zespołu limfoproliferacyjnego (ALPS)	ryczałt	3,2
	CellCept, kaps. twarde, 250 mg	100 kaps.	5909990707614		326,39	367,12	367,1				3,2
	CellCept, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 1 g/5ml	110 g (175 ml)	5909990980918		456,95	508,98	509				3,2
	Limfocept, kaps. twarde, 250 mg	100 kaps. (10 blist.po 10 szt.)	5909990752003		115,16	143,22	143,2				3,2
		300 kaps. (30 blist.po 10 szt.)	5909990752034		259,33	313,34	313,3				4
	Limfocept, tabl. powł., 500 mg	50 tabl. (5 blist.po 10 szt.)	5909990752355		178,2	210,04	210				3,2
		150 tabl. (15 blist.po 10 szt.)	5909990752362		534,6	605,12	605,1				4
	Mycofenor, tabl. powł., 500 mg	50 tabl.	5909990915163		135	164,25	164,3				3,2
	Mycofenor, kaps. twarde, 250 mg	100 kaps.	5909990918584		114,48	142,5	142,5				3,2
	Mycophenolate mofetil Apotex, kaps., 250 mg	100 kaps.	5909990718375		278,1	315,94	315,9				3,2
	Mycophenolate mofetil Apotex, tabl. powł., 500 mg	50 tabl. (5 blist.po 10 szt.)	5909990718405		278,1	315,94	315,9				3,2
	Mycophenolate mofetil Sandoz 250, kaps. twarde, 250 mg	100 kaps. (10 blist.po 10)	5909990074563		114,48	142,5	142,5				3,2
Mycophenolate mofetil Sandoz 500, tabl. powł., 500 mg	50 tabl. (5 blist.po 10 szt.)	5909990715268	140,4	169,97	170	3,2					

Subst. czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena detaliczna [PLN]	Limit finansowania [PLN]	Wskazania objęte refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy [PLN]
Mycophenolates mofetil	Mycophenolate mofetil Stada, kaps., 250 mg	100 kaps.	5909990807703	134.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - kwas mykofenolowy i jego pochodne	162	192,87	192,9	Stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku	Steroidzależny i cyklosporynozależny zespół nerczycowy, nefropatia toczniowa, zapalenie naczyń, nefropatia IgA oraz stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku - u dzieci do 18 roku życia; Steroidzależny i cyklosporynozależny zespół nerczycowy, nefropatia toczniowa, zapalenie naczyń - u dorosłych; Leczenie toczenia rumieniowatego układowego oraz twardziny układowej; Stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek; Miastenia i zespoły miasteniczne, neuropatie zapalne, miopatie zapalne; Choroby autoimmunizacyjne u osób z niedoborami odporności; Cytopenie w przebiegu autoimmunizacyjnego zespołu limfoproliferacyjnego (ALPS)	ryczałt	3,2
	Mycophenolate mofetil Stada, tabl. powł., 500 mg	50 tabl.	5909990807741		162	192,87	192,9				3,2
	Myfenax, kaps. twarde, 250 mg	100 kaps.	5909990638185		326,16	366,88	366,9				3,2
	Myfenax, tabl. powł., 500 mg	50 tabl.	5909990638208		326,16	366,88	366,9				3,2
	Nolfemic, tabl. powł., 250 mg	100 tabl.	5909990885091		297	335,97	336				3,2
	Nolfemic, tabl. powł., 500 mg	50 tabl.	5909990885107		297	335,97	336				3,2
Prednisolonum	Encorton, tabl. , 5 mg	20 tabl.	5909990170715	Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glukokortykoidy do podawania doustnego -	4,54	6,73	6,73	WZW ^m	Autoimmunizacyjne zapalenie wątroby lub trzustki, eozynofilowe zapalenie jelit, stan po przeszczepie nerki - u dzieci do 18 roku życia	ryczałt	3,2
Prednisonum	Encorton, tabl. , 1 mg	20 tabl.	5909990170616	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glukokortykoidy do podawania doustnego - prednison	3,5	3,96	0,8	WZW ⁿ	Autoimmunizacyjne zapalenie wątroby lub trzustki, eozynofilowe zapalenie jelit, stan po przeszczepie nerki - u dzieci do 18 roku życia; Miastenia i zespoły miasteniczne, neuropatie zapalne, miopatie zapalne; Obturacyjne choroby płuc, choroby autoimmunizacyjne - w przypadkach innych niż wymienione w charakterystyce produktu leczniczego; Stan po przeszczepie narządu, kończyny, tkanek, komórek i szpiku	ryczałt	3,96
	Encorton, tabl. , 5 mg	20 tabl.	5909990297016		4,54	6,01	3,98				5,23
	Encorton, tabl. , 5 mg	100 tabl.	5909990297023		15,44	20,88	19,9				6,31
	Encorton, tabl. , 10 mg	20 tabl. (fiol.)	5909990405329		8,53	11,34	7,96				6,58
	Encorton, tabl. , 20 mg	20 tabl. (fiol.)	5909990405428		11,34	15,92	15,92				4,27

^a Na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 24 kwietnia 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2013 r.

http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2013/17/akt.pdf;

^b http://leki.urpl.gov.pl/files/Azathioprine_VIS50.pdf,

^c http://leki.urpl.gov.pl/files/lmuran_25_50.pdf;

^d http://leki.urpl.gov.pl/files/ARECHIN_tabletki.pdf;

^e http://leki.urpl.gov.pl/files/Endoxan_50_drazetki.pdf;

^f <http://leki.urpl.gov.pl/files/Metex.pdf>;

^g http://leki.urpl.gov.pl/files/Methotrexat_Ebewe_2_5_5_10_tabl.pdf;

^h http://leki.urpl.gov.pl/files/TREXAN_10.pdf;

ⁱ http://leki.urpl.gov.pl/files/Depo_Medrol.pdf;

^j <http://leki.urpl.gov.pl/files/MEDROL.pdf>;

^k <http://leki.urpl.gov.pl/files/MEDROL.pdf>;

^l http://leki.urpl.gov.pl/files/Metypred4_16.pdf;

^m <http://leki.urpl.gov.pl/files/Encortolon5mg.pdf>;


ⁿ http://leki.urpl.gov.pl/files/Encorton1_5_10_20.pdf


W tabeli poniżej zaprezentowano **interwencje stosowane** we wnioskowanym wskazaniu **według ekspertów klinicznych**, do których Agencja zwróciła się z prośbą o opinię.

Tabela 8. Przegląd interwencji stosowanych we wskazaniu: aktywna postać toczenia rumieniowatego układu w opinii ankietowanych ekspertów klinicznych

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
[zgłoszono konflikt interesów]	Encorton, metypred (100%), Arechina, hydroksychlorochina (50%), Azatiopryna (50%), Endoksan (5%), Mykofenolan mofetylu (1%)	Benlysta jest lekiem uzupełniającym i nie może zastąpić żadnego z wymienionych obok leków. Jedyne może zmniejszyć dawkę dzienną enkortonu o 2,5-5 mg.	Enkorton, arechina – hydroksychlorochina.	Cyklofosfamid, mykofenolan mofetylu	Glukokortykosteroidy i Cyklofosfamid w leczeniu zaostrzeń. Mykofenolan mofetylu w zaostrzeniach w przypadku przeciwwskazań lub nieskuteczności cyklofosfamidu. Leki antymalaryczne, azatiopryna, mykofenolan mofetylu, niskie dawki kortykosteroidów w leczeniu podtrzymującym remisję.
	NSLPZ - 70%, leki antymalaryczne - 50%, glikokortykosteroidy - 90%, leki immunosupresyjne: metotreksat -10%, azatiopryna -15%, cyklofosfamid - 5%, mykofenolan mofetylu - 5%, cyklosporyna A - 2%; dożylnie immunoglobuliny -1%, plazmafereza - 0,5%, belimumab - ?	Belimumab jest zarejestrowany jako terapia uzupełniająca do dotychczas stosowanego standardowego leczenia (SOC)	Leki antymalaryczne, glikokortykosteroidy, leki immunosupresyjne: metotreksat, azatiopryna, cyklofosfamid	Glikokortykosteroidy , leki immunosupresyjne: azatiopryna, cyklofosfamid, mykofenolan mofetylu. (...) najczęściej stosowaną terapią najcięższych postaci TRU są duże dawki GKS oraz leki immunosupresyjne: cyklofosfamid, azatiopryna, mykofenolan mofetylu	NSLPZ, leki antymalaryczne, glikokortykosteroidy, leki immunosupresyjne: metotreksat, azatiopryna, cyklofosfamid, mykofenolan mofetylu, cyklosporyna; dożylnie immunoglobuliny, plazmafereza, belimumab

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
[REDACTED]	W leczeniu aktywnego toczenia rumieniowatego układowego stosuje się glukokortykoidy w średnich i wysokich dawkach — około 90 % chorych; leki immunosupresyjne w tym obarczony wieloma działaniami niepożądanymi cyklofosfamid — około 15% chorych; mykofenolan mofetylu — około 15% chorych; azatioprynę około 25% chorych; metotreksat około 10% chorych; chlorochinę i hydroksychlorochinę — około 60% chorych. U wielu chorych stosuje się leczenie skojarzone — kilku leków.	Wnioskowana technologia przede wszystkim powinna zmniejszyć zastosowanie w praktyce klinicznej dużych i średnich dawek glukokortykoidów — z których przewlekłym przyjmowaniem łączy się wyraźnie zwiększone ryzyko działań niepożądanych i zwiększonej umieralności chorych na toczeń. Niewątpliwie jest też szansa na ograniczenie zastosowania cyklofosfamidu i mykofenolanu mofetylu u wielu chorych.	Glukokortykoidy i cyklofosfamid — w długotrwałej terapii obarczone wieloma działaniami niepożądanymi	Najskuteczniejsze w aktywnych postaciach toczenia szczególnie nerkowego jest stosowanie dużych dawek glukokortykoidów; cyklofosfamidu; mykofenolanu mofetylu	Aktywne postaci toczenia: glukokortykosteroidy; immunosupresja zależna od subfenotypu choroby - inna w postaciach skórnych; stawowych; nerkowych; mózgowych; oraz w wybranych przypadkach leczenie biologiczne
[REDACTED]	W leczeniu TRU zależnie od aktywności, ciężkości choroby oraz zajętych narządów stosowane są różne grupy leków: GKS (prednizon, metylprednizolon) 80%, Leki przeciwmalaryczne (chlorochina, hydroksychlorochina) 60%, Cyklofosfamid 50%, Azatiopryna 25%, Mykofenolan mofetylu 15%, Cyklosporyna 10%, Metotreksat 5%, NLPZ (?), Belimumab, Immunoglobuliny, Plazmafereza - w niewielkim odsetku	Lek Benlysta stanowi leczenie uzupełniające u dorosłych pacjentów z aktywnym seropozytywnym SLE o wysokim stopniu aktywności choroby. Leczenia konwencjonalnego nie należy przerywać w trakcie stosowania belimumabu.	Najtańszą opcją terapeutyczną są preparaty GKS.	Leczenie choroby zależy od postaci klinicznej, aktywności choroby, stopnia zajęcia narządów wewnętrznych. Zwykle stosuje się równocześnie różne grupy leków zarówno w indukcji jak i w leczeniu podtrzymującym remisję.	Zgodnie z polskimi zaleceniami opublikowanymi w 2012 roku wskazuje się belimumab w algorytmie terapeutycznym jako możliwą opcję dla chorych z przewlekłą aktywną postacią choroby, jeśli nie stwierdza się adekwatnej odpowiedzi na skojarzone leczenie konwencjonalne lub zachodzi zbyt duża liczba działań niepożądanych terapii (Reumatologia 2012; 50, 2; 103-110).

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
	<p>„W leczeniu toczenia rumieniowatego układowego u prawie 95% chorych stosuje się glikokortykosteroidy. Wraz z glikokortykosteroidami stosowane są leki immunosupresyjne takie jak: chlorochina i hydroksychlorochina, azatiopryna, metotreksat, cyklosporyna, mykofenolan mofetylu lub cyklofosfamid. Dobór leczenia jest indywidualny i zależy od aktywności choroby i zajętych narządów wewnętrznych. Zalecenia EULAR z 2008 r. i ACR z 2012 r. dotyczące leczenia toczenia zalecają bezwzględny dobór leku lub leków, dostosowany indywidualnie do każdego pacjenta, prowadzący do jak najszybszego osiągnięcia remisji i w efekcie stosowania jak najmniejszych dawek glikokortykosteroidów przewlekłe, lub jeżeli to możliwe całkowite ich odstawienie.”</p>	<p>„Przy dotychczasowym doborze leków u części chorych nie można było uzyskać nie tylko remisji choroby, ale nawet zmniejszenia jej aktywności. U takich chorych stosowano bardzo duże dawki glikokortykosteroidów bez możliwości ich zmniejszenia, powodujące często występowanie objawów niepożądanych cięższych od samej choroby. Nie ma zatem technologii, która będzie zastąpiona aktualnie proponowaną, a jedynie większa grupa chorych będzie leczona skuteczniej i bezpieczniej.”</p>	Glikokortykosteroidoterapia	-	<p>„Technologia rekomendowana w wytycznych [belimumab – przyp. analityka AOTM] jest nowa, o odmiennych mechanizmach działania i stanowi uzupełnienie ograniczonych jak dotychczas możliwości terapeutycznych leczenia chorych na toczeń rumieniowaty układowy. Daje to szansę zmniejszenia aktywności choroby u bardzo dużej grupy chorych lub nawet uzyskania remisji w przypadkach, gdy dotychczas możliwe do zastosowania leczenie nie było skuteczne. Może to spowodować wydłużenie życia i zmniejszenie śmiertelności u chorych na toczeń rumieniowaty układowy.”</p>

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
	<p>„Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce zostały podane w algorytmie postępowania terapeutycznego w toczeniu rumieniowatym układowym w artykule prof. Marii Majdan (Reumatologia 2012; 50,2; 103-110).”</p>	<p>„Nie dotyczy — w praktyce może być rozszerzeniem opcji terapeutycznych, a nie zastąpieniem istniejących technologii medycznych.”</p>	<p>„W moim przekonaniu najtańszą technologią w Polsce jest podawanie encortonu i arechiny, ale w przypadku encortonu długotrwałe podawanie niesie za sobą szereg objawów niepożądanych, których konieczność leczenia jak np. złamania osteoporotyczne czy zwiększona częstość infekcji może być bardzo droga.”</p>	<p>„Glukokortykoidy + leki antymalaryczne + leki immunosupresyjne”</p>	<p>„Glukokortykoidy + leki antymalaryczne + leki immunosupresyjne”</p>

3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy

Standardowy schemat leczenia SLE jest zależny od aktywności choroby oraz obecności zmian w narządach i może zawierać: glikokortykosteroidy, leki przeciwmalaryczne, niesteroidowe leki przeciwzapalne, leki immunosupresyjne. Belimumab winien być porównany z istniejącą praktyką kliniczną. Wśród potencjalnych komparatorów rozważać można standardową terapię oraz rytuksymab i cyklofosfamid, z których ostatnie dwa wymieniane są jako potencjalne interwencje alternatywne w raporcie NICE 2011. Argumenty uzasadniające wybór komparatora podane przez autorów AKL wnioskodawcy przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 9. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena wyboru

Komparator w analizie klinicznej wnioskodawcy	Uzasadnienie wnioskodawcy	Komentarz oceniającego
Placebo podawane w połączeniu ze standardową terapią: niesteroidowe leki przeciwzapalne (NSLPZ), glikokortykosteroidy, leki przeciwmalaryczne, leki immunosupresyjne	Wyboru dokonano w oparciu o informacje zawarte w polskich i zagranicznych standardach leczenia SLE, wytycznych AOTM i opinii eksperta medycznego [REDACTED].	Wybór zasadny. Komparatorem powinna być istniejąca praktyka, która może zostać zastąpiona przez interwencję wnioskowaną. Należy jednak mieć na uwadze, że Benlysta jest lekiem uzupełniającym i nie może zastąpić żadnego z leków stosowanych w terapii standardowej.
Rytuksymab w połączeniu ze standardową terapią – wykluczony przez autorów AKL wnioskodawcy	„W chwili obecnej w Polsce rytuksymab jest niezarejestrowany w leczeniu SLE (dodatkowo brak jest badań <i>head-to-head</i> bezpośrednio porównujących belimumab z rytuksymabem)” [APD]	Decyzja wykluczenia zasadna.
Cyklofosfamid w połączeniu ze standardową terapią – wykluczony przez autorów AKL wnioskodawcy	„Cyklofosfamid powinien być stosowany u pacjentów z ciężką postacią SLE lub toczniowym zapaleniem nerek” [APD]	Decyzja wykluczenia zasadna. [REDACTED] nie mogli również zgodnie z kryteriami wykluczenia uczestniczyć w badaniach rejestracyjnych produktu leczniczego Benlysta – BLISS-52 oraz BLISS-76.

3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne

Autorzy AKL wnioskodawcy przeszukali następujące bazy danych celem zidentyfikowania badań wtórnych:

- Cochrane Library (The Cochrane Database of Systematic Reviews, The Cochrane Controlled Trials Register);
- NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence);
- SBU (Statens beredning för medicinsk utvärdering);
- NCCHTA (The National Coordinating Centre for Health Technology Assessment);
- INAHTA (International Network of Agencies for Health Technology Assessment);
- CRD (Center for Reviews and Dissemination).

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania autorzy AKL wnioskodawcy odnaleźli trzy przeglądy systematyczne spełniające kryteria włączenia do analizy głównej: Wiglesworth 2010, NICE 2011 oraz Boyce 2012.

Agencja przeprowadziła kontrolne wyszukiwanie przeglądów systematycznych odnoszących się do skuteczności lub bezpieczeństwa belimumabu w leczeniu SLE w bazach Pubmed, Embase (via Ovid) oraz Cochrane Library (wyszukiwanie przeprowadzono dnia 20 maja 2013 r.). Analitycy oparli się na strategii wyszukiwania przyjętej przez autorów AKL. Nie odnaleziono dodatkowych publikacji spełniających kryteria włączenia do analizy głównej. Najważniejsze informacje z wszystkich odnalezionych przeglądów systematycznych spełniających kryteria włączenia do analizy głównej zebrano w poniższej tabeli.

Tabela 10. Opublikowane przeglądy systematyczne, oceniające efektywność kliniczną belimumabu w leczeniu aktywnej postaci toczenia rumieniowatego układowego (SLE)

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
<p>Wiglesworth 2010</p> <p>Uwzględniono w analizie wnioskodawcy</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> brak, autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów</p>	<p>Cel: ocena skuteczności klinicznej, bezpieczeństwa, dawkowania, interakcji z innymi lekami, względów ekonomicznych i terapeutycznych</p> <p>Synteza wyników: jakościowa</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: od 1966 r. do sierpnia 2010 r.</p>	<p>Populacja: pacjenci z toczeniem rumieniowatym układowym</p> <p>Interwencja: belimumab + opieka standardowa</p> <p>Komparatory: placebo + opieka standardowa</p> <p>Punkty końcowe: bezpieczeństwo stosowania i tolerancja leku, interakcja z innymi lekami</p> <p>Metodyka: RCT, artykuły przeglądowe od 1999</p> <p>Inne: publikacje w języku angielskim</p>	<p>Włączone badania: 1 badanie I fazy (farmakokinetyczne) oceniające dawkowanie belimumabu, 1 randomizowane badanie kliniczne fazy II (Wallace 2009) oraz 2 próby kliniczne fazy III (BLISS-52 oraz BLISS-76).</p> <p>Kluczowe wyniki i wnioski autorów przeglądu: Belimumab w skojarzeniu z opieką standardową w porównaniu z placebo w skojarzeniu z opieką standardową wykazał istotne statystycznie korzyści dla pacjentów z SLE w kilku badaniach 3 fazy, które zostały opublikowane. Belimumab był dobrze tolerowany a częstość przerywania terapii i występowania zdarzeń niepożądanych była podobna do grupy placebo. Jednak bez odpowiedzi pozostaje pytanie dotyczące optymalnej populacji pacjentów, czasu trwania leczenia, miejsca w terapii i długo utrzymujących się niekorzystnych działań niepożądanych.</p> <p>http://www.theannals.com/content/44/12/1955.full</p>
<p>Raport ERG, NICE 2011</p> <p>Uwzględniono w analizie wnioskodawcy</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> National Institute for Health Research Health Technology Assessment Programme</p>	<p>Cel: ocena efektywności klinicznej (i kosztowej) belimumabu dodanego do opieki standardowej w porównaniu z opieką standardową u dorosłych z SLE</p> <p>Synteza wyników: jakościowa</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: nie określono</p>	<p>Populacja: dorośli pacjenci z aktywną autoimmunologiczną postacią SLE, z uwzględnieniem subpopulacji o wysokim stopniu aktywności choroby (pacjenci z SLE z zawężeniem do pacjentów z podwyższonym stężeniem przeciwciał przeciwko dsDNA i niskim poziomem dopełniacza)</p> <p>Interwencja: belimumab + opieka standardowa</p> <p>Komparatory: opieka standardowa, rytuksymab, cyklofosfamid</p> <p>Punkty końcowe: aktywność choroby, częstość występowania i nasilenie zaostrzeń choroby, śmiertelność, jakość życia, działania niepożądane, zmęczenie</p> <p>Metodyka: badania fazy III</p> <p>Inne: brak</p>	<p>Włączone badania: 2 RCT (BLISS-52 i BLISS-76), dane FDA</p> <p>Kluczowe wyniki i wnioski autorów przeglądu: Ze względu na niewystarczającą ilość dowodów dotyczących korzyści z długoterminowego stosowania belimumabu i jego bezpieczeństwa, niezbędne jest monitorowanie i nadzór pacjentów poddanych leczeniu belimumabem. Konieczne są dalsze badania u chorych wykluczonych z dotychczas opublikowanych badań BLISS-52 i BLISS-76, (z nefropatią toczniową, lub toczeniem przejawiającym się w OUN). Autorzy raportu ERG zwrócili uwagę na ograniczoną możliwość uogólniania wyników wynikającą z włączania do badań pacjentów rasy czarnej, którzy stanowią około 25% pacjentów z toczeniem w USA. Wydaje się, że terapia belimumabem ma niewielki wpływ na redukcję aktywności BLYS (stymulator limfocytów B). W RCT duży odsetek pacjentów przyjmujących belimumab odpowiedział na leczenie, lecz odpowiedź na leczenie w grupie placebo wskazuje, że wielu z nich mogło odpowiedzieć, niezależnie od tego czy brało belimumab czy nie. W populacji docelowej z wyższym odsetkiem odpowiedzi na leczenie, efekt stosowania belimumabu był względnie niski. Sugeruje się więc, aby badania były skierowane na identyfikację dodatkowych czynników, które samodzielnie lub w połączeniu z BLYS mogłyby odgrywać rolę w patologii SLE. Dopóki takie czynniki nie zostaną zidentyfikowane, prawdopodobne jest, że tradycyjny arsenał dostępnych interwencji pozostanie podstawą w leczeniu większości chorych na SLE. Autorzy przeglądu podkreślili ponadto, że nie ma bezpośrednich badań porównujących belimumab z rytuksymabem w leczeniu SLE. Zaznaczają równocześnie, że rytuksymab jest stosowany zazwyczaj w cięższych postaciach SLE.</p> <p>http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13307/56486/56486.pdf</p>

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
<p>Boyce 2012</p> <p>Uwzględniono w analizie wnioskodawcy</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> brak, autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów</p>	<p>Cel: przegląd aktualnych badań dotyczących belimumabu i przedstawienie zaleceń dotyczących jego stosowania w leczeniu SLE</p> <p>Synteza wyników: jakościowa</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: styczeń 2000 – listopad 2011 r.</p>	<p>Populacja: pacjenci z aktywnym toczeniem rumieniowatym układowym</p> <p>Interwencja: belimumab</p> <p>Komparatory: placebo</p> <p>Punkty końcowe: skuteczność i bezpieczeństwo</p> <p>Metodyka: badania II i III fazy</p> <p>Inne: brak</p>	<p>Włączone badania: jedno badanie II fazy (Wallace 2009), 2 badania III fazy (BLISS-52 i BLISS-76)</p> <p>Kluczowe wyniki i wnioski autorów przeglądu: Belimumab wydaje się być skuteczny i na ogół dobrze tolerowany w leczeniu SLE innego niż toczeniowe zapalenie nerek lub toczeń neuropsychiatryczny. Ze względu na wysokie koszty belimumabu i brak porównań do innych terapii, brak analiz i badań farmakoekonomicznych w toczeniowym zapaleniu nerek i toczeniu neuropsychiatrycznym, potrzebne są dodatkowe badania, aby w pełni zbadać krótko- i długoterminowe korzyści związane z wykorzystaniem tej opcji terapeutycznej. Niezbędne są dodatkowe badania kliniczne i ekonomiczne, aby ustalić najbardziej odpowiednie miejsce dla belimumabu w leczeniu SLE.</p> <p>http://www.clinicaltherapeutics.com/article/S0149-2918%2812%2900142-7/abstract</p>

3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy

3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy

AKL wnioskodawcy zawiera analizę skuteczności klinicznej, ocenę efektywności praktycznej oraz poszerzoną ocenę bezpieczeństwa.

Analizę efektywności klinicznej przeprowadzono w następujących etapach: analiza problemu decyzyjnego, zakończona sformułowaniem pytania klinicznego w schemacie PICOS, systematyczne wyszukiwanie dowodów naukowych, ocena wiarygodności badań, ekstrakcja danych, analiza heterogeniczności metodologicznej, klinicznej i statystycznej badań włączonych do przeglądu, analiza jakościowa i ilościowa, prezentacja wyników analiz zgodnie z wytycznymi QUOROM, dyskusja uzyskanych wyników oraz ograniczeń interpretacyjnych oraz wnioski końcowe.

Celem analizy klinicznej (AKL) wnioskodawcy jest odpowiedź na pytanie: czy zastosowanie belimumabu wraz z terapią standardową w leczeniu toczenia rumieniowatego układowego jest skuteczniejsze i posiada „zbliżony” profil bezpieczeństwa w porównaniu z placebo wraz z terapią standardową?

Do analizy głównej autorzy AKL wnioskodawcy włączyli tylko publikacje dostępne w wersji pełnotekstowej (Navarra 2011, Furie 2011, Van Vollenhoven 2012, Manzi 2012, Stohl 2012) oraz materiały nadesłane przez Firmę Zlecającą (dokumenty wewnętrzne „data on file”). Autorzy AKL wnioskodawcy przedstawili ponadto dodatkowe dane na temat skuteczności klinicznej belimumabu na podstawie wyników badania II fazy (Wallace 2009, Furie 2009). Dane o skuteczności praktycznej oparto na opracowaniu własnym wnioskodawcy [redacted]; nieopublikowanym manuskrypcie [redacted]. Do dodatkowej analizy bezpieczeństwa autorzy AKL wnioskodawcy włączyli również prezentację konferencyjną (prezentacja FDA), badanie II fazy (Wallace 2009) oraz informacje z jego fazy *extension* (Merrill 2012), w celu zidentyfikowania działań niepożądanych, które mogą występować w praktyce klinicznej, a które nie zostały zidentyfikowane w ściśle wyselekcjonowanej populacji uczestniczącej w badaniach RCT, w tym również działań rzadkich i niebezpiecznych dla pacjenta. Do dyskusji autorzy AKL wnioskodawcy włączyli badania wtórne będące przeglądami systematycznymi zdefiniowanymi w oparciu o kryteria Cook'a, które spełniają kryteria włączenia do analizowanego problemu decyzyjnego (PICOS).

3.3.1.1. Strategia wyszukiwania

Analiza kliniczna wnioskodawcy zawiera dokładny opis wyszukiwania i selekcji badań wtórnych, badań pierwotnych i badań nieopublikowanych w ramach przeglądu systematycznego.

Załączono diagram PRISMA skupiający rekordy z baz głównych i dodatkowych, w tym przeszukanych stron internetowych, który przedstawia wyczerpujący opis selekcji doniesień na poszczególnych jej etapach.

Strategia wyszukiwania została zbudowana poprawnie, adekwatnie do postawionego celu: identyfikacji wszystkich badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo belimumabu w leczeniu SLE. Hasła były wprowadzane prawidłowo, łączone były też prawidłowymi operatorami Boole'a.

Metodologia przeszukiwania doniesień w pierwszym etapie była zgodna z wytycznymi AOTM.

Poniżej szczegółowo omówiono strategię wyszukiwania dla badań wtórnych oraz pierwotnych.

Badania wtórne

Autorzy AKL przeprowadzili systematyczne wyszukiwanie w elektronicznych bazach danych: Cochrane Library i CRD oraz dodatkowo w bazach: Medline (via PubMed) oraz EMBASE. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach 25 oraz 26 września 2012 r. Selekcję publikacji autorzy AKL przeprowadzili najpierw na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie na podstawie pełnych tekstów publikacji wyłonionych w pierwszym etapie selekcji jako potencjalnie spełniające kryteria włączenia. Selekcji dokonało niezależnie 2 analityków, którzy uzgadniali wspólne stanowisko a w przypadku wystąpienia niezgodności pomiędzy analitykami, rozwiązywano ją na drodze porozumienia z udziałem trzeciego analityka. Dodatkowo autorzy AKL przeszukali piśmiennictwo podane w doniesieniach naukowych, pochodzących z konferencji oraz rejestry badań klinicznych. W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznej (wyszukiwanie łączne z badaniami pierwotnymi) odnaleziono 3 przeglądy systematyczne (Wiglesworth 2010, NICE 2011, Boyce 2012).

Badania pierwotne

W celu identyfikacji wszystkich badań pierwotnych spełniających kryteria włączenia do przeglądu (wg definicji PICOS) autorzy AKL wnioskodawcy skonstruowali strategię wyszukiwania o wysokiej czułości. Poszukiwali badań opublikowanych jak również niepublikowanych oraz badań „w toku” w elektronicznych bazach danych: Medline (via PubMed), Cochrane Library oraz EMBASE; serwisach internetowych: NICE, SBU, NCCHTA, CADTH, INAHTA oraz rejestrach badań klinicznych <http://www.clinicaltrials.gov>. Na etapie projektowania strategii wyszukiwania autorzy nie zastosowali ograniczeń dotyczących jednostki chorobowej, interwencji alternatywnej oraz poszukiwanych punktów końcowych, rodzaju badań oraz ograniczeń językowych. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach 25 i 26 września 2012 r. Selekcję odnalezionych doniesień naukowych przeprowadzono na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Selekcji dokonało niezależnie 2 analityków, którzy uzgadniali wspólne stanowisko a w przypadku wystąpienia niezgodności pomiędzy analitykami, rozwiązywano ją na drodze porozumienia z udziałem trzeciego analityka. Na etapie selekcji publikacji nie zastosowano ograniczeń dotyczących jednostki chorobowej, interwencji alternatywnej, okresu obserwacji oraz liczby pacjentów losowo przydzielonych do poszczególnych grup terapeutycznych. Podczas selekcji badań klinicznych spełniających kryteria włączenia do analizy zastosowano ograniczenia dotyczące języka publikacji (angielski, niemiecki, francuski lub polski). Ostateczną selekcję doniesień z podaniem przyczyn wykluczenia na kolejnych etapach selekcji, przedstawiono w postaci diagramu zgodnego z zaleceniami QUOROM. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono łącznie 1157 publikacji, z których wyodrębniono 2 badania RCT (*BLISS-52* i *BLISS-76*) spełniające kryteria włączenia do analizy głównej.

Badania nieopublikowane

Autorzy AKL wnioskodawcy przeszukali również rejestr badań klinicznych (www.clinicaltrials.gov). W wyniku wyszukiwania odnaleziono łącznie 31 badań, tj.: 9 zakończonych prób klinicznych (*completed*), 8 badań na etapie rekrutacji pacjentów (*recruiting*), 3 próby kliniczne aktywne z nierozpoczętą fazą rekrutacji (*active, not recruiting*), 1 badanie niedostępne (*no longer available*), 1 próbę kliniczną na etapie rekrutacji za pomocą zaproszeń (*enrolling by invitation*), 6 badań jeszcze z nierozpoczętą fazą rekrutacji (*not yet recruiting*) oraz 3 próby kliniczne przerwane (*terminated*). Autorzy AKL zidentyfikowali 4 opublikowane próby kliniczne [*NCT00424476* (badanie III fazy *BLISS-52*), *NCT00071487* (badanie III fazy *BLISS-76*), *NCT00410384* (badanie II fazy *Wallace 2009*), *NCT00657007* (badanie I fazy)] potencjalnie spełniające predefiniowane kryteria włączenia do przeglądu. Do analizy głównej autorzy AKL wnioskodawcy włączyli dwa z tych badań: *BLISS-52* i *BLISS-76*, a w dodatkowych informacjach na temat skuteczności i bezpieczeństwa przedstawili wyniki badania *Wallace 2009*.

Agencja przeprowadziła aktualizację wyszukiwania badań, w których oceniano skuteczność lub bezpieczeństwo belimumabu w leczeniu toczenia rumieniowatego układowego w języku polskim lub angielskim, w bazach Medline (via PubMed), Embase (via Ovid), Cochrane Library z datą odcięcia do 20 czerwca 2013 r. Wyszukiwanie oparto na strategii wyszukiwania przyjętej przez autorów AKL.

W ramach wyszukiwania własnego, poza opracowaniami wyszukany przez autorów AKL, odnaleziono dodatkowo publikację *Wallace 2013* dotyczącą profilu bezpieczeństwa belimumabu u pacjentów z SLE i przedstawiającą wyniki analizy łącznej (*pooled analysis*) uwzględniającej dane z badań *BLISS-52*, *BLISS-76* i *Wallace 2009*. Wyniki tej pracy omówiono w AWA w dodatkowych informacjach dotyczących bezpieczeństwa.

3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia

Pytanie kliniczne: czy zastosowanie belimumabu wraz z terapią standardową w leczeniu toczenia rumieniowatego układowego jest skuteczniejsze i posiada „zbliżony” profil bezpieczeństwa w porównaniu z placebo wraz z terapią standardową?

Predefiniowane kryteria włączenia badań klinicznych do analizy głównej oraz kryteria wyłączenia z analizy przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 11. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Pacjenci z aktywnym autoimmunologicznym toczeniem rumieniowatym układowym	Nieadekwatna populacja: niezgodna z Charakterystyką Produktu Leczniczego (pacjenci cierpiący na aktywną ostrą postać SLE)	Brak uwag

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Interwencja	Belimumab 10 mg/kg w 2 tygodniowych interwałach przez pierwsze 3 dawki, a następnie co 4 tygodnie + terapia standardowa	Nieadekwatna interwencja: sposób podawania leku, dawka leku, współistniejące terapie (cyklofosfamid lub inne niż belimumab leki biologiczne)	Brak uwag
Komparatory	Terapia standardowa + placebo	Brak adekwatnej grupy kontrolnej	Brak uwag
Punkty końcowe	Odpowiedź na leczenie (redukcja przynajmniej o 4 punkty w skali SELENA-SLEDAI, brak zmian w organach według skali BILAG A, brak pogorszenia w punktacji PGA (<0,3), zaostrzenia choroby, jakość życia, poziomy biomarkerów, redukcja dawki glikokortykosteroidów, zgony, rezygnacje z badania, poważne zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane, reakcje w miejscu iniekcji, infekcje.	Nieadekwatne punkty końcowe: z zakresu farmakodynamiki, farmakokinetyki, ekonomiki	Brak uwag
Typ badań	Randomizowane badania kliniczne typu <i>head-to-head</i> (BEL vs PL) (obie interwencje w skojarzeniu z terapią standardową)	Brak RCT; badania wtórne	Brak uwag
Inne kryteria	Tylko publikacje (w pełnej wersji tekstowej) oraz materiały dostarczone przez Firmę Zlecającą. Do dodatkowej analizy bezpieczeństwa włączono prezentację konferencyjną, badanie II fazy oraz jego fazę <i>extension</i>		Brak uwag

3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono dwa pierwotne badania z randomizacją: *BLISS-52* i *BLISS-76*. Oba badania były wielośrodkowe i podwójnie zaślepienie, otrzymały 5 punktów w skali Jadad. W obu badaniach porównywano bezpośrednio efektywność kliniczną belimumabu (BEL) z placebo (PLC) – obie interwencje w skojarzeniu z terapią standardową – w leczeniu toczenia rumieniowatego układowego (SLE). Wyniki badania *BLISS-52* autorzy AKL wnioskodawcy przytoczyli na podstawie:

- publikacji źródłowej *Navarra* 2011 oraz
- dokumentów wewnętrznych: „Benlysta Clinical Data” (data on file), “National Institute For Health and Clinical Excellence Single Technology Appraisal (STA). Belimumab for the treatment of active autoantibody-positive systemic lupus erythematosus GlaxoSmithKline Specification for manufacturer/sponsor submission of evidence. 13 April 2011 (data on file)”, “FDA Briefing Package (data on file)”, “Center For Drug Evaluation and Research, application number: 125370. Medical review(s) (data on file)”, “Benlysta_NICE_GSK_Clarification Letter 2011.06.02 (data on file)”, „NICE_Pooling_rationales (data on file)”.

Wyniki badania *BLISS-76* autorzy AKL wnioskodawcy przywołali na podstawie publikacji źródłowych *Furie* 2011, *Van Vollenhoven* 2012, *Manzi* 2012, *Stohl* 2012 oraz materiałów otrzymanych od Firmy Zlecającej (populacja z wysoką aktywnością choroby - podwyższone stężenie przeciwciał przeciwko dsDNA, niski poziom dopełniacza i stosowanie glikokortykosteroidów) (data on file).

Autorzy AKL wnioskodawcy dodatkowo podali dane na temat skuteczności klinicznej belimumabu, opierając się na wynikach wielośrodkowej próby klinicznej II fazy (*Wallace* 2009, *Furie* 2009), oceniającej skuteczność i bezpieczeństwo belimumabu w skojarzeniu z terapią standardową w porównaniu z placebo w skojarzeniu z terapią standardową.

Wnioskodawca przekazał również dane dotyczące skuteczności praktycznej interwencji wnioskowanej. Jako źródło dowodów skuteczności praktycznej przedstawiono opracowanie wykonane przez wnioskodawcę (██████████) oraz nieopublikowaną pracę, wysłaną do zespołu redakcyjnego, jeszcze przed recenzją (██████████).

W ramach analizy bezpieczeństwa autorzy AKL wnioskodawcy bazowali na wynikach przedstawionych w publikacjach dotyczących badań *BLISS-52* i *BLISS-76*. W dodatkowej analizie bezpieczeństwa przedstawiono dane z ChPL, ██████████ badania II fazy wraz z jego fazą przedłużoną (*Wallace* 2009, *Merrill* 2012) oraz prezentacji FDA.

W tabeli poniżej analitycy Agencji przedstawili charakterystykę badań włączonych do analizy głównej wnioskodawcy odnoszących się do interwencji ocenianej.

Tabela 12. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
BLISS-52 (Navarra 2011, data on file ^a) Źródło finansowania: GlaxoSmithKline, Human Genome Sciences	Badanie: RCT Opis metody randomizacji: randomizacja ze stratyfikacją przy użyciu systemu IVRS (ang. <i>interactive voice-response</i>) Zaślepienie: podwójne Opis utraty chorych z badania: W trakcie 52 tyg. leczenia utracono z badania 6 pacjentów z grupy BEL oraz 3 chorych z grupy PL Skala Jadad: 5 pkt Wyniki dla populacji ITT: tak ^b Klasyfikacja AOTM: II A Wieloośrodkowe, liczba ośrodków: 90 ośrodków w 13 krajach Okres leczenia: 52 tyg. Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority</i>	1) Standardowa terapia + belimumab (BEL) 10 mg/kg m.c. podawany w 1 godz. wlewie dożylnym dnia 0, 14 i 28, a następnie co 28 dni aż do 48 tyg. (14 dawek) lub 2) Standardowa terapia + placebo (PLC) podawane w 1 godz. wlewie dożylnym dnia 0, 14 i 28, a następnie co 28 dni aż do 48 tyg. (14 dawek)	Kryteria włączenia: <ul style="list-style-type: none"> • Wiek powyżej 18 lat; • Zdiagnozowane aktywne SLE (zdefiniowane jako ≥ 6 pkt. w skali SELENA-SLEDAI) zgodnie z kryteriami ACR (<i>American College of Rheumatology</i>); • Seropozytywność pod względem Hep-2 ANA ($\geq 1:80$ IU/MI)i/lub przeciwciał anti-dsDNA (≥ 30 IU/MI), gdzie ≥ 1 test był wykonany w trakcie okresu skreeningowego; • Stabilny schemat terapii SLE na 30 dni przed rozpoczęciem badania. Dozwolone było stosowanie następujących leków (pojedynczo lub w kombinacjach): <ul style="list-style-type: none"> ○ Prednizon lub ekwiwalent (0-40 mg/dzień w kombinacji z innymi lekami stosowanymi w SLE lub 7,5-40 mg/dzień w monoterapii); ○ Leki antymalaryczne; ○ Niesteroïdowe leki przeciwzapalne (NLPZ); ○ Inne terapie immunosupresyjne (methotreksat, azatiopryna, leflunomid, mykofenolan mofetylu, inhibitory kalcyneuryny, sirolimus, doustny cyklofosfamid, 6-merkaptopuryna, talidomid). Kryteria wykluczenia: <ul style="list-style-type: none"> • Ciężka postać nerkowa tocznia (Lupus nephritis) zdefiniowana jako proteinuria $>6g/24$ h lub przez ekwiwalentny wskaźnik białka lub kreatyniny w moczu, lub stężenie kreatyniny we krwi równe 2,5 mg/dL. Aktywna postać nerkowa tocznia, potrzeba wykonywania hemodializ lub stosowania wysokich dawek prednizolonu (>100 mg/dzień w ciągu 90 dni przed rozpoczęciem badania); • Aktywna postać mózgowia tocznia (CNS lupus) wymagająca specjalnego podejścia terapeutycznego w okresie 2 miesięcy przed początkiem badania; • Cięża; • Stosowanie jakiegokolwiek terapii celowanej w komórki limfocytów B (rytuksymab, inne terapie anti-CD20, terapie anti-CD22 takie jak epratuzumab, terapie anti-CD52 takie jak alemtuzumab, białko fuzyjne receptora BlyS, TACI-Fc lub belimumab); • Jakakolwiek oceniana w badaniach klinicznych interwencja niebiologiczna na 60 dni przed rozpoczęciem badania lub biologiczna na 1 rok przed rozpoczęciem badania; • Dożylny cyklofosfamid; • Terapia anti-TNF, anakinra, IV Ig, prednizon >100 mg/dzień lub plazmafereza w ciągu 3 miesięcy przed rozpoczęciem badania; • Żywa szczepionka otrzymana w ciągu 1 miesiąca trwania badania. Liczebność grup: belimumab (BEL): 290, placebo (PLC): 287	<ul style="list-style-type: none"> • Odpowiedź na leczenie SRI (ang. Systemic Lupus Erythematosus Responder Index); • Aktywność choroby; • Zaostrzenia choroby; • Wskaźniki uszkodzenia narządów; • Redukcja dawek glikokortykosteroidów; • Jakość życia; • Poziomy biomarkerów Bezpieczeństwo: <ul style="list-style-type: none"> • Zgony; • Rezygnacje z badania; • Zdarzenia niepożądane stwierdzone w trakcie leczenia (TEAE); • Infekcje; • Reakcje w miejscu infuzji • Nieprawidłowości w parametrach laboratoryjnych; • Zaburzenia serologiczne (IgG, IgA, IgM)

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
BLISS-76 (Furie 2011, data on file ^a) Źródło finansowania: GlaxoSmithKline, Human Genome Sciences	Badanie: RCT Opis metody randomizacji: randomizacja ze stratyfikacją przy użyciu systemu IVRS (ang. <i>interactive voice-response</i>); Zaślepienie: podwójne Opis utraty chorych z badania: W trakcie 52 tyg. leczenia utracono z badania 3 pacjentów z grupy BEL oraz 4 chorych z grupy PL Skala Jadad: 5 pkt. Wyniki dla populacji ITT: tak ^b Klasyfikacja AOTM: II A Wieloośrodkowe, liczba ośrodków: 136 ośrodków w 19 krajach Okres leczenia: 52 i 76 tyg. Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority</i>	1) Standardowa terapia ^c + belimumab (BEL) 10 mg/kg m.c. podawany w 1 godz. wlewie dożylnym dnia 0, 14 i 28, a następnie co 28 dni aż do 48 tyg. (14 dawek) oraz (20 dawek) do 76 tyg. lub 2) Standardowa terapia ^c + placebo (PLC) podawane w 1 godz. wlewie dożylnym dnia 0, 14 i 28, a następnie co 28 dni aż do 48 tyg. (14 dawek) oraz (20 dawek) do 76 tyg.	Kryteria włączenia: <ul style="list-style-type: none"> Wiek powyżej 18 lat; Zdiagnozowane aktywne SLE (zdefiniowane jako ≥ 6 pkt. w skali SELENA-SLEDAI) zgodnie z kryteriami ACR (American College of Rheumatology); Seropozytywność pod względem Hep-2 ANA ($\geq 1:80$ IU/MI) i/lub przeciwciał antydsDNA (≥ 30 IU/MI), gdzie ≥ 1 test był wykonany w trakcie okresu screeningowego; Stabilny schemat terapii SLE na 30 dni przed rozpoczęciem badania. Dozwolone było stosowanie następujących leków (pojedynczo lub w kombinacjach): <ul style="list-style-type: none"> Prednizon lub ekwiwalent (0-40 mg/dzień w kombinacji z innymi lekami stosowanymi w SLE lub 7,5- 40 mg/dzień w monoterapii); Leki antymalaryczne; Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ); Inne terapie immunosupresyjne (metotreksat, azatiopryna, leflunomid, mykofenolan mofetylu, inhibitory kalcyneuryny, sirolimus, doustny cyklofosfamid, 6-merkaptopryna, talidomid). Kryteria wykluczenia: <ul style="list-style-type: none"> Ciężka postać nerkowa toczenia (Lupus nephritis) zdefiniowana jako proteinuria $>6g/24$ h lub przez ekwiwalentny wskaźnik białka lub kreatyniny w moczu, lub stężenie kreatyniny we krwi równe 2,5 mg/dL. Aktywna postać nerkowa toczenia, potrzeba wykonywania hemodializ lub stosowania wysokich dawek prednizolonu (>100 mg/dzień w ciągu 90 dni przed rozpoczęciem badania); Aktywna postać mózgowa toczenia (CNS lupus) wymagająca specjalnego podejścia terapeutycznego w okresie 2 miesięcy przed początkiem badania; Ciąża; Stosowanie jakiegokolwiek terapii celowanej w komórki limfocytów B (rytuksymab, inne terapie anti-CD20, terapie anti-CD22 takie jak epratuzumab, terapie anti-CD52 takie jak alemtuzumab, białko fuzyjne receptora BLyS, TACI-Fc lub belimumab); Jakakolwiek oceniana w badaniach klinicznych interwencja niebiologiczna na 60 dni przed rozpoczęciem badania lub biologiczna na 1 rok przed rozpoczęciem badania; Dożylny cyklofosfamid; Terapia anti-TNF, anakinra, IV Ig, prednizon >100 mg/dzień lub plazmafereza w ciągu 3 miesięcy przed rozpoczęciem badania; Żywa szczepionka otrzymana w ciągu 1 miesiąca trwania badania Liczebność grup: belimumab (BEL): 273, placebo (PLC): 275	<ul style="list-style-type: none"> Odpowiedź na leczenie SRI (ang. Systemic Lupus Erythematosus Responder Index); Aktywność choroby; Zaostrzenia choroby; Wskaźniki uszkodzenia narządów; Redukcja dawek glikokortykosteroidów; Jakość życia; Poziomy biomarkerów Bezpieczeństwo: <ul style="list-style-type: none"> Zgony; Rezygnacje z badania; Zdarzenia niepożądane stwierdzone w trakcie leczenia (TEAE); Infekcje; Reakcje w miejscu infuzji; Nieprawidłowości w parametrach laboratoryjnych; Zaburzenia serologiczne (IgG, IgA, IgM)

^a Benlysta Clinical Data, National Institute For Health and Clinical Excellence Single Technology Appraisal (STA). Belimumab for the treatment of active autoantibody-positive systemic lupus erythematosus GlaxoSmithKline Specification for manufacturer/sponsor submission of evidence. 13 April 2011, FDA Briefing Package, Center For Drug Evaluation and Research, application number: 125370. Medical review(s), Benlysta_NICE_GSK_Clarification Letter 2011.06.02, NICE_Pooling_rationales, Materiały nadesłane przez Firmę Zlecającą (populacja z wysoką aktywnością choroby - podwyższone stężenie przeciwciał przeciwko dsDNA, niski poziom dopełniacza i stosowanie GKS); ^b autorzy badania deklarują zachowanie analizy ITT dla większości punktów końcowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa (nie zachowana dla punktów końcowych dotyczących jakości życia, biomarkerów oraz użycia GKS); ^c ogólne pojęcie obejmujące różne rodzaje leczenia stosowane w celu kontrolowania bardzo zróżnicowanych, heterogenicznych objawów SLE, obejmuje takie leki jak NLPZ, antymalaryki, kortykosteroidy, substancje cytotoksyczne oraz immunomodulatory.

Tabela 13. Definicje i metody pomiaru punktów końcowych w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Punkt końcowy	Badanie	
	BLISS-52	BLISS-76
Odpowiedź na leczenie i poszczególne komponenty według SRI	Liczba i odsetki pacjentów spełniających warunki odpowiedzi na leczenie SRI (złożony punkt końcowy): 1. ≥ 4 -punktowa redukcja w skali SELENA-SLEDAI w stosunku do wartości wyjściowej; 2. Brak nowego stopnia zajęcia organów BILAG 1A/2B; 3. Brak pogorszenia w PGA (wzrost o nie więcej niż 0,3 punktu w stosunku do wartości wyjściowej). Średnie zmiany w skali SELENA-SLEDAI oraz PGA ^b w stosunku do wartości wyjściowej	
Zaostrzenia choroby (disease flares) ^a	<ul style="list-style-type: none"> Mediana czasu do wystąpienia zaostrzenia choroby (wg. SFI); Liczba pacjentów z zaostrzeniami (ogółem i ciężkimi); Liczba pacjentów z ciężkimi zaostrzeniami (SFI). 	
Jakość życia ^a	Średnia zmiana w liczbie punktów w skalach SF-36, FACIT.	
Redukcja dawki glikokortykosteroidów ^a	<ul style="list-style-type: none"> Liczba pacjentów u których nastąpiła redukcja dawki prednizonu o $\geq 25\%$ do wartości $\leq 7,5$ mg/d podczas okresu od 40 do 52 tygodnia; liczba pacjentów, u których nastąpiła redukcja dawki prednizonu o $\geq 50\%$ po 52 tygodniach; liczba pacjentów u których nastąpiło zwiększenie dawki prednizonu do $> 7,5$ mg/d z wartości początkowej wynoszącej $\leq 7,5$ mg/d po 52 tygodniach; liczba pacjentów z utrzymującą się redukcją dawki prednizonu (> 12 tygodni) z wartości początkowej $> 7,5$ mg/d. 	
Biomarkery ^a	Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej: poziomy autoprzeciwiacł (antydsDNA, ANA, anty-Sm, aCL) oraz dopełniacza (C3, C4).	

^a Dla 52 tygodni w obu badaniach; ^b Dla ■ i 52 tygodni obserwacji

Tabela 14. Opis skal i kwestionariuszy stosowanych w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy – definicje na podstawie APD wnioskodawcy

Nazwa skali/kwestionariusza (skrót używany w badaniach)	Opis skali/kwestionariusza	Komentarz oceniającego
Kwestionariusz oceny jakości życia EQ-5D	Formularz EQ-5D jest wystandaryzowanym narzędziem służącym do pomiaru jakości życia zależnej od zdrowia, który obejmuje pięć wymiarów funkcjonowania człowieka: zdolność poruszania się, samoopiekę, zwykłą działalność, ból i dyskomfort oraz niepokój i przygnębienie. Drugą komponentą kwestionariusza EQ-5D jest wizualna skala analogowa (EQ-VAS), której granice odpowiadają: 0 - najgorszy wyobraźalny stan zdrowia, 100 - najlepszy wyobraźalny stan zdrowia. <u>Im wyższy wynik na skali, tym wyższy wskaźnik poczucia jakości życia.</u>	
Kwestionariusz oceny jakości życia SF-36	Kwestionariusz jest przeznaczony do subiektywnej oceny stanu zdrowia. Składa się z 11 pytań zawierających 36 stwierdzeń, które pozwalają określić 8 elementów tj. funkcjonowanie fizyczne, ograniczenia z powodu zdrowia fizycznego, odczuwanie bólu, ogólne poczucie zdrowia, witalność, funkcjonowanie socjalne, funkcjonowanie emocjonalne i zdrowie psychiczne. <u>Najwyższa wartość punktowa oznacza najniższy stopień w ocenie jakości życia, natomiast najniższa wartość punktowa oznacza najwyższy poziom jakości życia.</u>	
Kwestionariusz oceny jakości życia FACIT-Fatigue (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Fatigue) Funkcjonalna Ocena Terapii Chorób Chronicznych	FACIT-fatigue jest narzędziem służącym do mierzenia jakości życia związanej ze zmęczeniem. FACIT-F zawiera miarę subiektywnego wpływu zmęczenia na codzienne życie pacjenta. Narzędzie składa się z 13 pytań. Każde z nich oceniane jest na 5-stopniowej skali od 0 do 4. <u>Wyższe wyniki wskazują większe zmęczenie.</u>	

Nazwa skali/kwestionariusza (skrót używany w badaniach)	Opis skali/kwestionariusza	Komentarz oceniającego										
BILAG (The British Isles Lupus Assessment Group)	Jest to skala aktywności pozwalająca na ocenę aktywności choroby w momencie rozpoznania i śledzenie jej zmian w czasie. Skala aktywności choroby BILAG została sklasyfikowana wg 9 systemów. Aktywność choroby jest podzielona na pięć poziomów: Grade A - bardzo aktywna, Grade B - umiarkowana, Grade C - łagodna, Grade D - stabilna oraz Grade E – nie występuje. Normalnie całkowity wynik nie jest liczony. Jednak skala BILAG może być przekształcona na skalę aktywności choroby przez przypisanie odpowiednich punktów do poziomów: A= 9, B= 3, C= 1, D= 0, E =0, co w sumie daje wynik 72.											
PGA - ogólna ocena lekarska pacjentów (ang. Physician Global Assessment)	Ogólna ocena lekarza opiera się na trójstopniowej skali mierzącej stopień nasilenia choroby. W skali stosuje się punkty od 0 do 3, gdzie 0 oznacza brak objawów choroby, 1 - łagodne objawy choroby, 2 – umiarkowane objawy choroby oraz 3 – ciężkie objawy choroby.											
SELENA-SLEDAI zmodyfikowana skala SLEDAI (ang. Safety of Estrogen in Lupus Erythematosus National Assessment – SLE Disease Activity Index)	<p>Ocena aktywności choroby:</p> <table border="1" data-bbox="470 757 1257 1093"> <thead> <tr> <th>Punkty</th> <th>Aktywność choroby wg skali SLEDAI</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Po 8 pkt</td> <td>Drgawki; psychozy; organiczny zespół mózgowy; zaburzenia widzenia; zajęcie nerwów czaszkowych; ból głowy; incydenty naczyniowo-mózgowe; zapalenie naczyń</td> </tr> <tr> <td>Po 4 pkt</td> <td>Zapalenie stawów; zapalenie mięśni; wałeczki w osadzie moczu; krwimocz; białkomocz</td> </tr> <tr> <td>Po 2 pkt</td> <td>Wysypka; wypadanie włosów; owrzodzenia błony śluzowej; zapalenie opłucnej; zapalenie osierdzia; niska aktywność dopełniacza; zwiększenie ilości anty-nDNA</td> </tr> <tr> <td>Po 1 pkt</td> <td>Gorączka; trombocytopenia; leukopenia</td> </tr> </tbody> </table>	Punkty	Aktywność choroby wg skali SLEDAI	Po 8 pkt	Drgawki; psychozy; organiczny zespół mózgowy; zaburzenia widzenia; zajęcie nerwów czaszkowych; ból głowy; incydenty naczyniowo-mózgowe; zapalenie naczyń	Po 4 pkt	Zapalenie stawów; zapalenie mięśni; wałeczki w osadzie moczu; krwimocz; białkomocz	Po 2 pkt	Wysypka; wypadanie włosów; owrzodzenia błony śluzowej; zapalenie opłucnej; zapalenie osierdzia; niska aktywność dopełniacza; zwiększenie ilości anty-nDNA	Po 1 pkt	Gorączka; trombocytopenia; leukopenia	
Punkty	Aktywność choroby wg skali SLEDAI											
Po 8 pkt	Drgawki; psychozy; organiczny zespół mózgowy; zaburzenia widzenia; zajęcie nerwów czaszkowych; ból głowy; incydenty naczyniowo-mózgowe; zapalenie naczyń											
Po 4 pkt	Zapalenie stawów; zapalenie mięśni; wałeczki w osadzie moczu; krwimocz; białkomocz											
Po 2 pkt	Wysypka; wypadanie włosów; owrzodzenia błony śluzowej; zapalenie opłucnej; zapalenie osierdzia; niska aktywność dopełniacza; zwiększenie ilości anty-nDNA											
Po 1 pkt	Gorączka; trombocytopenia; leukopenia											
SLICC/ACR - SLICC/ACR DI (ang. Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index)	Wskaźnik uszkodzenia narządów i obecności powikłań w przebiegu toczenia rumieniowatego układuowego.											
SFI (ang. SELENA Flare Index) - Klasyfikacja zaostrzeń choroby	<p><u>Łagodne lub umiarkowane zaostrzenie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zmiana punktacji SELENA-SLEDAI >3, • Nowe/pogarszające się objawy: liszaj rumieniowaty przewlekły, nadwrażliwość na światło słoneczne, liszaj zanikowy, zapalenie małych naczyń skóry, pęcherzowe oddzielanie się naskórka, owrzodzenia jamy nosowej lub jamy ustnej, zapalenie opłucnej, zapalenie osierdzia, zapalenie stawów, gorączka; • Zwiększenie dziennej dawki prednizonu ale nie do wartości >0,5 mg/kg; • Dodanie do schematu leczenia niesteroidowych leków przeciwzapalnych lub Plaquenilu; • ≥1,0 wzrost w skali PGA, ale nie do wartości większej niż 2,5. <p><u>Poważne zaostrzenie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zmiana punktacji SELENA-SLEDAI >12; • Nowe/pogarszające się objawy: mózgową postać toczenia (CNS lupus), zapalenie naczyń, zapalenie nerek, zapalenie mięśni, płytki krwi <60 000, anemia (Hb <7% lub spadek Hb > 3%), wymagające podwojenia dawki prednizonu, hospitalizacja; • Dzienna dawka prednizonu >0,5 mg/kg; • Dodanie do schematu leczenia cyklofosfamidu, azatiopryny, metotreksatu, hospitalizacja; • Wzrost w skali PGA do wartości > 2,5. 											

W Analizie Problemu Decyzyjnego wnioskodawcy (APD, str. 40-46) szczegółowo opisano skale SLEDAI, SLICC/ACR i BILAG.

3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Skuteczność belimumabu oceniano w 2 randomizowanych, podwójnie zaślepionych, kontrolowanych za pomocą placebo badaniach z udziałem 1684 pacjentów z rozpoznaniem klinicznym SLE według kryteriów Amerykańskiego Kolegium Reumatologicznego: *BLISS-52* i *BLISS-76* (oba badania otrzymały 5 punktów w skali Jadad). U uczestników badań występował aktywny SLE, zdefiniowany jako wynik SELENA-SLEDAI 6 lub więcej oraz jako obecność przeciwciał przeciwjądrowych (ANA) (miano ANA 1:80 i/lub obecność anty-dsDNA [30 jednostek/ml]) w badaniu przesiewowym. Pacjenci otrzymywali stały schemat leczenia SLE, obejmujący następujące leki (w monoterapii lub w skojarzeniu): kortykosteroidy, leki przeciwmalaryczne, NLPZ lub inne leki immunosupresyjne. Dawkowanie belimumabu w badaniach było zgodne z zaleceniami określonymi w ChPL (w badaniach w jednym z ramion podawano pacjentom belimumab w dawce 1 mg/kg m.c., czyli niezgodnie z ChPL, jednak wyniki dla tego ramienia nie były brane pod uwagę w AKL wnioskodawcy oraz niniejszej AWA). Schemat obu badań był podobny, z wyjątkiem tego, że badanie *BLISS-76* trwało 76 tygodni, a badanie *BLISS-52* trwało 52 tygodnie. W obu badaniach pierwszorzędowy punkt końcowy dotyczący skuteczności oceniano po 52 tygodniach.

W momencie rozpoczęcia badania u 52% pacjentów stwierdzono wysoką aktywność choroby (wynik SELENA-SLEDAI ≥ 10), u 59% pacjentów występowały zmiany skórno-śluzówkowe, u 60% – zmiany w obrębie układu mięśniowo-szkieletowego, u 16% – objawy hematologiczne, u 11% – zajęcie nerek, a u 9% – zajęcie naczyń krwionośnych (wyjściowe stadium BILAG A lub B).

Odnosnie obu badań włączonych do analizy głównej zadeklarowano zachowanie zmodyfikowanej reguły *intention-to-treat* (m-ITT) rozumianej jako uwzględnienie wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku w ciągu badania klinicznego. Wynik dla głównego punktu końcowego (SRI) podany w publikacji źródłowej badania *BLISS-52* (*Navarra 2011*) sugeruje jednak, że brano pod uwagę pacjentów, którzy ukończyli badanie kliniczne wykluczając tych, którzy z różnych powodów go nie ukończyli. Autorzy AKL wnioskodawcy przeliczyli wyniki dla wszystkich punktów końcowych zachowując regułę ITT, rozumianą w ten sposób, że uwzględniono wszystkich pacjentów zrandomizowanych. Postępowanie takie jest prawidłowe i wyniki obliczeń autorów AKL wnioskodawcy zostaną przedstawione w niniejszej AWA. Reguła ITT nie została zachowana dla punktów końcowych dotyczących jakości życia (wyniki w oparciu o zasadę LOCF – ang. *last observation carried forward*), biomarkerów i stosowania GKS.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wyniki badań *BLISS-52* oraz *BLISS-76* zostały więc przedstawione przez autorów AKL wnioskodawcy osobno (metaanalizy nie przeprowadzono, co jest uzasadnione ze względu na stwierdzoną heterogeniczność.

Następnie w dodatkowych informacjach na temat skuteczności uwzględnione zostało badanie II fazy *Wallace 2009*, cechujące się niższą wiarygodnością. Badania II fazy mają głównie na względzie ustalenie optymalnego dawkowania leku. Ponadto należy podkreślić, że badanie *Wallace 2009* zgodnie z kryteriami włączenia przeprowadzono w populacji z punktacją w skali SLEDAI ≥ 4 , a więc tylko częściowo zgodnej z wnioskowaną.

W ramach analizy bezpieczeństwa autorzy AKL wnioskodawcy bazowali na wynikach przedstawionych w publikacjach dotyczących badań *BLISS-52* i *BLISS-76*, ale w analizie dodatkowej wykorzystali również dowody niższej jakości – badanie II fazy *Wallace 2009* z jego fazą przedłużoną, abstrakty i prezentacje konferencyjne.

Wiarygodność wewnętrzna:

Alokacja pacjentów do grup w badaniach *BLISS-52* i *BLISS-76* polegała na randomizacji ze stratyfikacją przy użyciu systemu IVRS (ang. *interactive voice-response*), badania były podwójnie zaślepiene. Hipoteza badawcza w obu badaniach to wykazanie przewagi belimumabu nad placebo (*superiority*) – obie interwencje w skojarzeniu z terapią standardową. Oba badania przeprowadzono w schemacie grup równoległych, zadeklarowano zachowanie zmodyfikowanej reguły mITT (*modified intention-to-treat*), uwzględniając wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku. Dla każdego z badań podano liczbę pacjentów utraconych z badania z podaniem przyczyn tej utraty.

Ocenę jakości danych dla ocenianych interwencji przeprowadzono zgodnie z systemem GRADE.

Jakość wyników skuteczności klinicznej dla badania porównującego BEL vs PLC w leczeniu pacjentów z SLE otrzymujących terapię standardową w okresie obserwacji 52 tyg. (badanie *BLISS-52* i *BLISS-76*) i 76 tyg. (*BLISS-76*) oceniono jako **wysoką** dla punktów końcowych: odpowiedź na leczenie (SRI), komponenty SRI, średnie zmiany w punktacji w skalach SELENA-SLEDAI i PGA w stosunku do wartości wyjściowej i zaostrzenia choroby. Z kolei dla punktów końcowych: jakość życia, redukcja dawki GKS i biomarkery jakość oceniono jako **średnią**. Jakość wyników dla wszystkich punktów końcowych ocenianych dla subpopulacji TPL-I (pacjenci z podwyższonym stężeniem przeciwciał przeciwko dsDNA, niskim poziomem dopełniacza i SELENA-SLEDAI >10) oraz TPL-II (pacjenci z podwyższonym stężeniem przeciwciał przeciwko dsDNA, niskim poziomem dopełniacza i stosujących GKS) oceniono jako **niską**.

Jakość wyników dotyczących bezpieczeństwa stosowania belimumabu w porównaniu z placebo – obie interwencje w skojarzeniu z terapią standardową – u pacjentów z SLE w 52 tyg. i 76 tyg. obserwacji w badaniach *BLISS-52* i *BLISS-76* dla wszystkich ocenianych punktów końcowych oceniono jako **wysoką**.

Wiarygodność zewnętrzna:

Wśród badań włączonych do analizy głównej brak jest badań przeprowadzonych w polskiej populacji.

Badanie *BLISS-52* zostało przeprowadzone w 13 krajach Ameryki Łacińskiej (Argentyna, Brazylia, Chile, Kolumbia, Peru), Azji i Pacyfiku (Australia, Hong Kong, Indie, Korea, Filipiny, Tajwan) oraz Europy Wschodniej (Rumunia i Rosja).

[REDAKTOWANE]

Z kolei badanie BLISS-76 przeprowadzono w 19 krajach Europy oraz Ameryki Północnej i Środkowej.

[REDAKTOWANE]

Badania epidemiologiczne wskazują na znacznie wyższą chorobowość u osób rasy czarnej (pochodzenia afrokaraimskiego) i pochodzenia azjatyckiego.

[REDAKTOWANE]

W niniejszej AWA w pierwszej kolejności podano osobne wyniki dla obu badań.

Ograniczenia według wnioskodawcy:

- [REDAKTOWANE]
- [REDAKTOWANE]
- wyniki dotyczące oceny jakości życia mierzonej w skali SF-36 zostały przedstawione w oparciu o zasadę LOCF (ang. *last observation carried forward*) – może to prowadzić do niedoszacowania wyników;
 - w analizowanych próbach klinicznych *BLISS-52* i *BLISS-76* reguła ITT nie została zachowana dla punktów końcowych dotyczących biomarkerów oraz redukcji dawki GKS;
 - wyniki dla punktów końcowych wyrażane jako różnice średnich zmian (m.in.: jakość życia, zmiany w liczbie punktów w skali SELENA - SLEDAI, PGA, poziomy biomarkerów) przedstawiane są wraz z wartościami p, jednakże bez przedziałów ufności;
 - średnie obliczono metodą najmniejszych kwadratów (jakość życia, poziomy biomarkerów). Metoda najmniejszych kwadratów zawsze daje błąd o najmniejszej sumie kwadratów, w szczególności, jeśli w danych występuje dużo elementów odstających, rezultaty mogą nie odzwierciedlać rzeczywistej linii trendu.

Ograniczenia wskazane przez analityków Agencji:

- populacja docelowa zgodna z wnioskiem nie pokrywa się - jest węższa od populacji chorych uczestniczących w badaniach *BLISS-52* oraz *BLISS-76*, a więc wyników tych badań rejestracyjnych nie można traktować jako w pełni adekwatnych do oceny skuteczności interwencji wnioskowanej we wnioskowanym wskazaniu ([REDAKTOWANE]).

- [REDAKTOWANE]
- analitycy AOTM nie mieli możliwości weryfikacji danych przedstawionych przez autorów AKL wnioskodawcy na podstawie materiałów przekazanych przez Firmę Zlecającą [data on file], z powodu niedostarczenia pełnych tekstów opracowań wspomnianych materiałów do Agencji pomimo

prośby o przekazanie wszystkich pozycji z bibliografii (oprócz pozycji książkowych oraz ogólnie dostępnych materiałów ze stron internetowych, do których podano linki, a także z pominięciem Zarządzeń Prezesa NFZ, Zarządzeń Prezesa AOTM i innych materiałów AOTM, Rozporządzeń MZ itd.);

3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy

Przy przygotowywaniu analizy wnioskodawca korzystał z pakietu statystycznego StatsDirect®, wersja 2.6.8. Dla wartości każdego z ocenianych parametrów obliczono 95-procentowy przedział ufności (95% CI). Przyjęto, że jeśli p nie przekracza 0,05 to wynik jest interpretowany jako istotny statystycznie, w przeciwnym razie – jako nieistotny.

Wyniki w przypadku punktów końcowych dychotomicznych przedstawiono w postaci ilorazu szans (OR, ang. *odds ratio*) obliczonego metodą Mantela-Haenszla, za wyjątkiem sytuacji, w których w grupie kontrolnej lub interwencyjnej odnotowana liczba zdarzeń była bardzo mała lub bardzo duża oraz sytuacji, gdy wykazana została heterogeniczność badań. Dla punktów końcowych, w przypadku których 95% CI dla OR wskazywał na istotność statystyczną efektu ocenianej interwencji, wyniki wyrażono również jako wartość ryzyka względnego (RR – *risk ratio, relative risk*; lub, w zależności od kierunku efektu, RB – *relative benefit*) oraz w postaci parametru *number needed to treat* (NNT). W analizie bezpieczeństwa (AE) dodatkowo obliczano tylko wartość NNT.

Dla zmiennych typu „czas do wystąpienia” (ang. *time to event*) podano wartości hazardu względnego (HR – *hazard ratio*) obliczonego przez autorów badań. W przypadku braku informacji o wartości HR w publikacji opisującej badanie kliniczne, w pewnych przypadkach możliwe jest przybliżone obliczenie hazardu względnego metodami pośrednimi z wykorzystaniem dodatkowych informacji zawartych w publikacji (jak np. łączna liczba zdarzeń, wartość p). Dodatkowo wyniki przedstawiono w postaci mediany „czasu do wystąpienia” analizowanego punktu końcowego.

Dla zmiennych ciągłych, dla których opublikowano wartość średniej i odchylenia lub błędu standardowego (lub wartości te były możliwe do obliczenia na podstawie danych zawartych w publikacjach), wyniki prezentowano w postaci bezwzględnego parametru efektywności - wartości różnicy średnich (MD – ang. *mean difference; difference in means*) – dla średnich końcowych lub średnich zmian względem wartości wyjściowej.

Wyniki badań włączonych do analizy głównej – BLISS-52 oraz BLISS-76 - przedstawiono osobno (autorzy AKL wnioskodawcy prawidłowo wskazali, że heterogeniczność badań przemawia przeciwko przeprowadzeniu ich metaanalizy).

W AKL i APD zauważono pewne pomyłki i błędy w ekstrakcji danych. W tabeli 11 str. 47 AKL podano wartość [REDACTED]. Analitycy Agencji uznali tę wartość za błędnie przytoczoną z materiałów źródłowych, lecz nie mieli możliwości weryfikacji tego błędu, w tabeli 16 w niniejszej AWA wartość ta została pominięta. Na str. 35 oraz w nagłówku tabeli 22 na str. 58 AKL nieprecyzyjnie określono źródło danych.

3.3.2. Wyniki analizy skuteczności

Wyniki analizy skuteczności klinicznej autorzy AKL wnioskodawcy przedstawili dla następujących populacji:

- Pacjenci z toczeniem rumieniowatym układowym – populacja pacjentów badań BLISS-52 i BLISS-76;

Wyniki istotne statystycznie wyróżniono czcionką **bold**.

Wyniki dla populacji ogólnej

Pacjenci z toczeniem rumieniowatym układowym – populacja pacjentów badań BLISS-52 i BLISS-76

Dla populacji pacjentów z toczeniem rumieniowatym układowym podano wyniki dla następujących punktów końcowych: odpowiedź na leczenie SRI (złożony p.k.), aktywność choroby, zaostrzenia choroby, wskaźniki uszkodzenia narządów, redukcja dawek glikokortykosteroidów, poziom biomarkerów. Definicje poszczególnych punktów końcowych przedstawiono w rozdziale 3.3.1.3 w Tabeli 13.

Wyniki przedstawione w poniższej Tabeli autorzy AKL wnioskodawcy zaczerpnęli z publikacji źródłowych Navarra 2011, Furie 2011, z materiałów dostarczonych przez firmę zlecającą „Benlysta Clinical Data [data on file] oraz „FDA Briefing Package” [data on file]. Analitycy Agencji nie mieli możliwości zweryfikowania danych pochodzących z plików data on file z powodu ich niedostarczenia do Agencji. Poza tym dla jednego z punktów końcowych autorzy AKL wnioskodawcy nie podali precyzyjnie źródła danych (str. 58 AKL nagłówek Tabeli 22). Zweryfikowana i potwierdzona została poprawność obliczeń w zakresie danych dostępnych z publikacji źródłowych. Szczegółowe wyniki przedstawia poniższa tabela.

Tabela 15. Wyniki analizy skuteczności klinicznej belimumabu (BEL) w porównaniu z placebo (PLC) – obie interwencje wraz z terapią standardową – w leczeniu pacjentów z toczeniem rumieniowatym układowym, według badań BLISS-52^a i BLISS-76^b (zmiennie dychotomiczne)

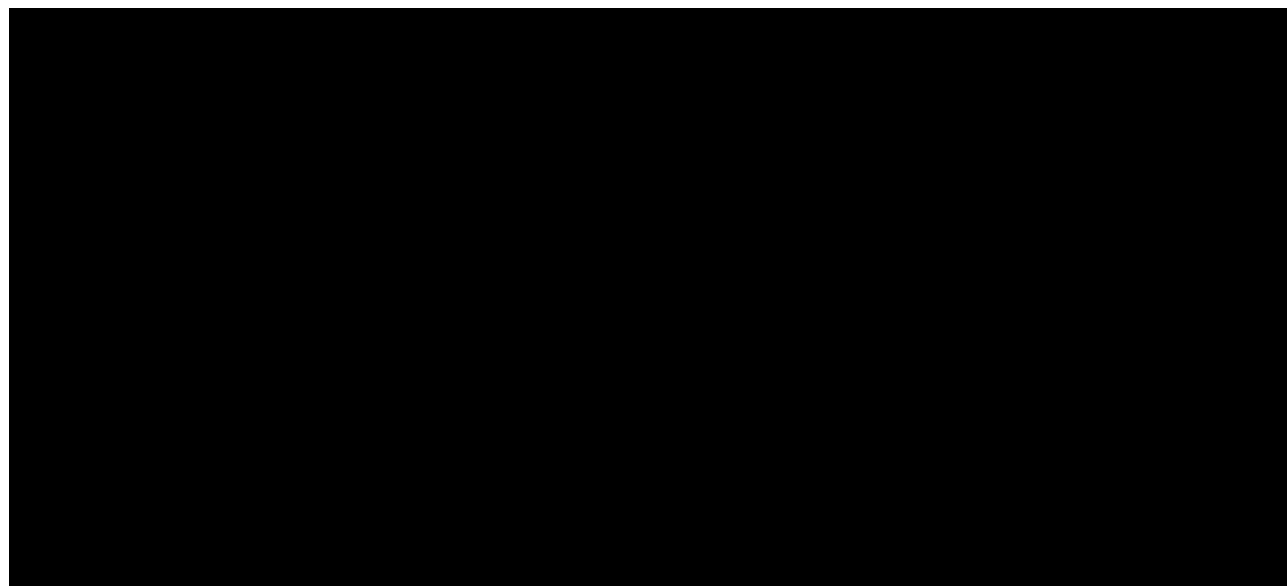
Punkt końcowy	Badanie	Okres obs. [tyg]	Liczba pacj.		Odsetek pacj. (%)		OR (95% CI) ^c	RR/RB (95% CI) ^c	NNT/NNH (95% CI) ^c
			BEL	PLC	BEL	PLC			
Odpowiedź na leczenie (SRI)	BLISS-52	52	290	287	58,0	44,0	1,76 [1,25; 2,48]	1,32 [1,12; 1,56]	8 [5; 18]
	BLISS-76	52	273	275	43,2	33,5	1,51 [1,06; 2,17]	1,29 [1,04; 1,60]	11 [6; 62]
		76			38,5	32,4	1,31 [0,91; 1,88]	-	-
Odpowiedź na leczenie (SRI) - komponenty									
≥4-punktowa redukcja w skali SELENA-SLEDAI	BLISS-52	52	290	287	58,0	46,0	1,64 [1,16; 2,31]	1,27 [1,08; 1,49]	9 [5; 25]
	BLISS-76	52	273	275	46,5	35,3	1,60 [1,12; 2,28]	1,32 [1,08; 1,61]	9 [6; 34]
		76			41,4	33,8	1,38 [0,96; 1,99]	-	-
Brak nowego stopnia zajęcia organów BILAG 1A/2B	BLISS-52	52	290	287	81,0	73,0	1,60 (1,06; 2,43)	1,11 (1,02; 1,22)	13 (7; 73)
	BLISS-76	52	273	275	69,2	65,5	1,19 (0,82; 1,73)	-	-
		76			63,4	58,9	1,21 (0,84; 1,73)	-	-
Brak pogorszenia w skali PGA	BLISS-52	52	290	287	80,0	69,0	1,73 (1,16; 2,58)	1,15 (1,04; 1,27)	10 (6; 32)
	BLISS-76	52	273	275	69,6	62,9	1,35 (0,93; 1,96)	-	-
		76			63,0	58,2	1,22 (0,86; 1,75)	-	-
Zaostrzenia choroby									
Poważne	BLISS-52	52	290	287	14,7	24,0	0,66 (0,43; 1,02)	-	-
	BLISS-76	52	273	275	20,5	26,5	0,71 (0,47; 1,08)	-	-
		76							
Redukcja dawki glikokortykosteroidów									
Red. o ≥25% do ≤7,5 mg/d (od 40 do 52 tyg.)	BLISS-52	52	204	192	19,0	12,0	1,68 (0,93; 3,09)	-	-
	BLISS-76	52	204	192	19,0	12,0			
Red. o ≥50%	BLISS-52	52	231	220	28,0	18,0	1,78 (1,11; 2,87)	1,56 (1,10; 2,23)	11 (6; 45)
Zwiększenie do >7,5 mg/d z wart. pocz. ≤7,5 mg/d	BLISS-52	52	86	95	20,0	36,0	0,44 (0,21; 0,91)	0,55 (0,33; 0,90)	7 (4; 35)
	BLISS-76	52	86	95	20,0	36,0			
Utrzymująca się red. dawki z wart. pocz. >7,5 mg/d ^e	BLISS-52	52	204	192	28,0	15,0	2,18 (1,29; 3,73)	1,85 (1,25; 2,77)	8 (5; 21)

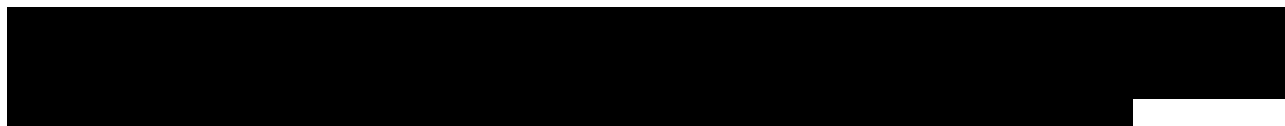
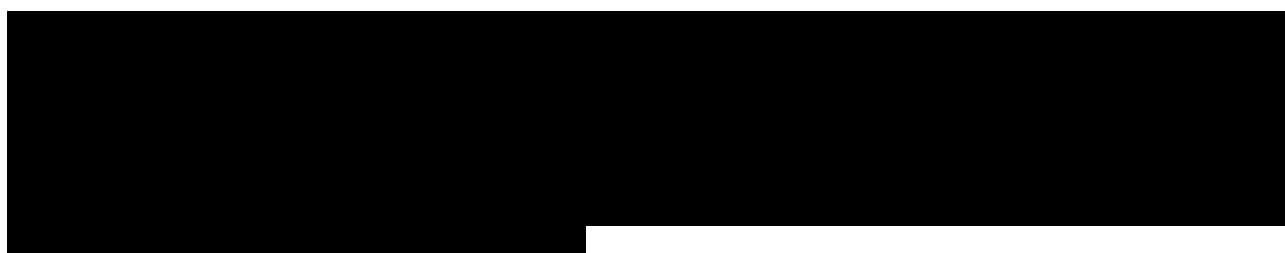
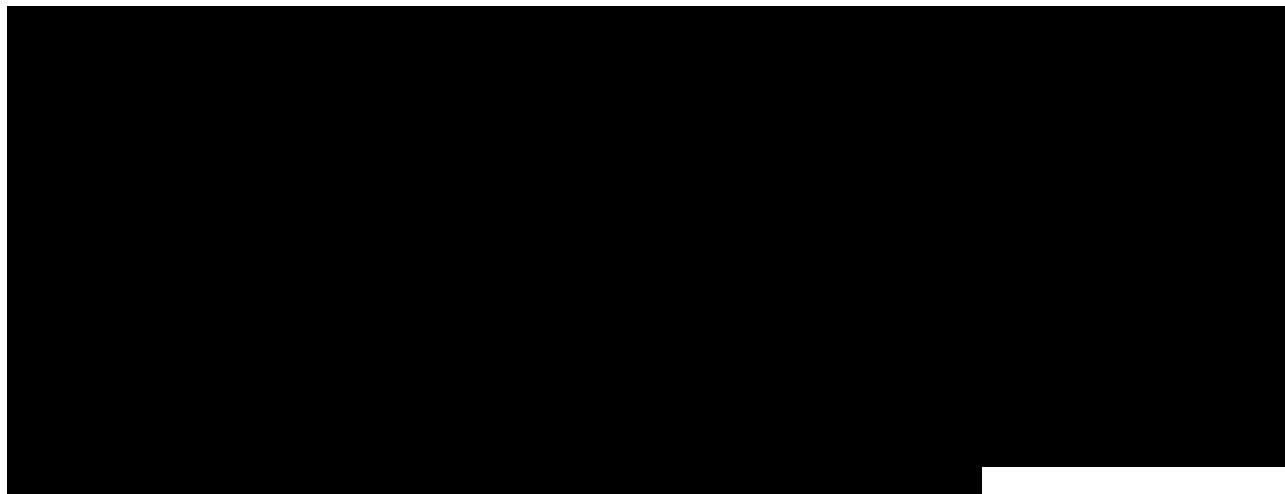
Punkt końcowy	Badanie	Okres obs. [tyg]	Liczba pacj.		Odsetek pacj. (%)		OR (95% CI) ^c	RR/RB (95% CI) ^c	NNT/NNH (95% CI) ^c
			BEL	PLC	BEL	PLC			

^a Dane z publikacji Navarra 2011; ^b dane z publikacji Furie 2011; ^c obliczenia autorów AKL wnioskodawcy na podstawie dostępnych danych; ^d dane zaczerpnięte przez autorów AKL wnioskodawcy z materiałów „Benlysta Clinical Data” [data on file], dostarczonych przez firmę zlecającą; ^e Utrzymująca się przez co najmniej 12 tyg. redukcja o 50% lub do dawki ≤7,5 mg/d; ^f dane zaczerpnięte przez autorów AKL wnioskodawcy z materiałów „FDA Briefing Package” [data on file]; ^g autorzy AKL wnioskodawcy nie podali precyzyjnie źródła danych (str. 58 AKL nagłówek Tabeli 22)

Dla głównego punktu końcowego: odpowiedź na leczenie (SRI), na podstawie badań BLISS-52 i BLISS-76 zaobserwowano wyższy odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie w grupie belimumabu (BEL) niż w grupie placebo (PLC). Szansa uzyskania jednej odpowiedzi na leczenie w grupie belimumabu stanowiła 176% tej szansy w grupie kontrolnej na podstawie badania BLISS-52 (52 tyg. obserwacji), a na podstawie badania BLISS-76 151% w 52. tyg. obserwacji i 131% w 76. tyg. obserwacji. Wynik osiągnął poziom istotności statystycznej dla 52 tyg. leczenia w obu badaniach, ale już nie dla 76 tyg. w badaniu BLISS-76.

W odniesieniu do poszczególnych komponentów tego złożonego głównego punktu końcowego wykazano na podstawie badania BLISS-52, że po 52 tyg. stosowania BEL zamiast PLC występuje większa szansa na uzyskanie ≥4-punktowej redukcji wyniku w skali SELENA-SLEDAI w stosunku do wartości wyjściowej, uzyskanie braku nowego stopnia zajęcia organów BILAG 1A/2B i braku pogorszenia w PGA (wyniki istotne statystycznie). Z kolei w badaniu BLISS-76 znamienne statystycznie wyniki na korzyść BEL uzyskano dla ≥4-punktowej redukcji w skali SELENA-SLEDAI w stosunku do wartości wyjściowej w 52 tyg. obserwacji, natomiast dla pozostałych komponentów SRI wyniki były porównywalne.





W AKL wnioskodawcy podano również wyniki dla [redacted] mediany czasu do wystąpienia zaostrzenia choroby [redacted] Weryfikacja tych wyników przez analityków Agencji była utrudniona z powodu niedostarczenia pełnych tekstów opracowań, na których oparto wyliczenia. Szczegóły zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 16. Wyniki analizy skuteczności klinicznej belimumabu (BEL) w porównaniu z placebo (PLC) – obie interwencje wraz z terapią standardową – w leczeniu pacjentów z toczeniem rumieniowatym układowym według badań BLISS-52 i BLISS-76 (zmiennie ciągłe)

Punkt końcowy	Badanie	Okres obs. [tyg]	Liczba pacj.		Wynik		MD	HR (95% CI)	p
			BEL	PLC	BEL	PLC			
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Mediana czasu do wystąpienia objawów choroby w dniach (zakres)									
Zaostrzenia choroby	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	BLISS-76	52	-	-	84 (35-228)	82 (34-195)	-	[redacted]	-
		76	-	-	b.d.	b.d.	-	0,77 (0,54; 1,09) ^c	-

Punkt końcowy	Badanie	Okres obs. [tyg]	Liczba pacj.		Wynik		MD	HR (95% CI)	p
			BEL	PLC	BEL	PLC			
[Redacted]									
[Redacted]	[Redacted]	b	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	b	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]
	[Redacted]	b	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]
	[Redacted]	b	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]
	[Redacted]	b	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]
	[Redacted]	b	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]
	[Redacted]	b	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]
	[Redacted]	b	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]

^a dane zaczerpnięte przez autorów AKL wnioskodawcy z materiałów „Benlysta Clinical Data” [data on file], dostarczonych przez firmę zlecającą; ^b dane zaczerpnięte przez autorów AKL wnioskodawcy z materiałów „FDA Briefing Package” [data on file]; ^c dane zaczerpnięte z publikacji Furie 2011; ^d pacjenci seropozytywni w momencie randomizacji; [Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]


Ocena jakości życia

Jakość życia pacjentów była oceniana przez autorów badań BLISS-52 i BLISS-76 na podstawie kwestionariuszy SF-36 PCS, EQ-5D oraz FACIT-Fatigue. Opis skal znajduje się w Tabeli 14 niniejszej AWA. W tabeli poniżej zebrano wyniki oceny jakości życia pacjentów z SLE w 12, 24, 52 i 76 tyg. obserwacji. Wyniki te zostały jedynie częściowo zweryfikowane przez analityków Agencji z powodu braku dostępu do pełnych tekstów opracowań, z których dane zostały zaczerpnięte przez autorów AKL wnioskodawcy.

Tabela 17. Wyniki analizy skuteczności klinicznej belimumabu (BEL) w porównaniu z placebo (PLC) – obie interwencje wraz z terapią standardową – w leczeniu pacjentów z toczeniem rumieniowatym układowym w odniesieniu do jakości życia, według badań BLISS-52^a i BLISS-76^b

Punkt końcowy	Badanie	Okres obs. [tyg]	Liczba pacj.		Wynik		MD	p
			BEL	PLC	BEL	PLC		
Jakość życia (SF-36 PCS)								
Średnia zmiana w liczbie punktów w stosunku do wartości wyjściowej (SE)								
SF-36 PCS	BLISS-52	24	290	287	3,34 ^d (0,55)	3,26 ^d (0,54)	0,08	0,8870
		52			4,19 ^d (0,60)	2,84 ^d (0,60)	1,35	0,0247
	BLISS-76							
		76	273	275	4,0	3,4	-	0,4678
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Punkt końcowy	Badanie	Okres obs. [tyg]	Liczba pacj.		Wynik		MD	HR (95% CI) ^a
			BEL	PLC	BEL	PLC		

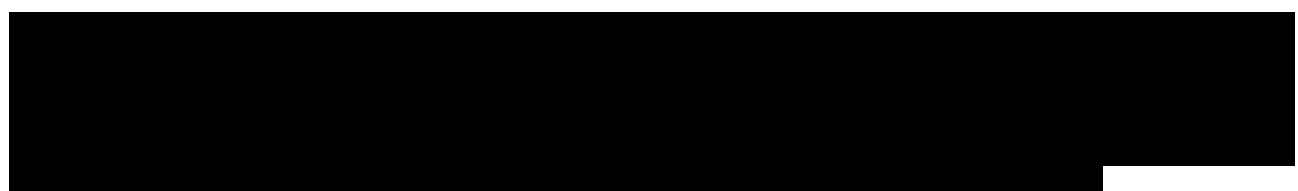
^a  ^b wyniki zostały zaczerpnięte przez autorów AKL wnioskodawcy z materiałów dostarczonych przez firmę zlecającą (populacja z wysoką aktywnością choroby – podwyższone stężenie przeciwciał przeciwko dsDNA, niski poziom dopelniacza i stosowanie glikokortykosteroidów) [data on file]















[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Wyniki analizy łącznej

Dodatkowa analiza skuteczności klinicznej BEL vs PLC w leczeniu SLE – wyniki badań BLISS-52 i BLISS-76 przedstawione łącznie (*pooled analysis*)

Badania *BLISS-52* i *BLISS-76* oparte są na identycznym protokole, mają takie same kryteria włączenia i wyłączenia pacjentów z badania oraz zostały przeprowadzone w tym samym czasie. Według autorów AKL wnioskodawcy, mając na uwadze ograniczenia wskazane w rozdziale 3.3.1.4, wyniki tych badań można traktować jako części wielośrodkowego badania klinicznego, a wyniki przedstawiać łącznie. Autorzy AKL wnioskodawcy przedstawili wyniki dla obu badań łącznie wyróżniając 4 populacje:

- ogólna – populacja pacjentów z badania BLISS
- populacja ChPL – pacjenci chorzy na toczeń rumieniowaty układowy, z zawężeniem do pacjentów z podwyższonym stężeniem przeciwciał przeciwko dsDNA i niskim poziomem dopełniacza;



Analiza skuteczności klinicznej odnosiła się do następujących punktów końcowych: odpowiedź na leczenie (SRI) wraz z podziałem na domeny SRI, zaostrzenia choroby, redukcja dawki GKS, jakość życia oraz poziomy biomarkerów.

Możliwość weryfikacji przedstawionych wyników przez analityków Agencji była ograniczona z uwagi na brak dostępu do plików „data on file”, z których autorzy AKL zaczerpnęli wyniki.

Szczegółowe wyniki podane są w poniższej tabeli.

Tabela 22. Wyniki analizy skuteczności klinicznej BEL vs PLC – obie interwencje wraz z terapią standardową - w leczeniu SLE (post hoc pooled analysis)

Punkt końcowy	Okres obs. [tyg]	Pacjenci ogółem ^{a,b}					Populacja ChPL ^{c,d}					[Redakcja]				[Redakcja]			
		Liczba pacj.		Odsetek pacj. [%] ^g		p	Liczba pacj.		Odsetek pacj. [%] ^g		p	[Redakcja]		[Redakcja]	[Redakcja]		[Redakcja]	[Redakcja]	
		BEL	PLC	BEL	PLC		BEL	PLC	BEL	PLC		[Redakcja]	[Redakcja]		[Redakcja]	[Redakcja]			
Odpowiedź na leczenie	52	563	562	50,6	38,8	<0,0001	305	287	51,5	31,7	<0,0001	[Redakcja]	[Redakcja]	[Redakcja]	[Redakcja]	[Redakcja]	[Redakcja]	[Redakcja]	[Redakcja]
	76 ^b	-	-	-	-	-	131	134	39,6	27,5	-	[Redakcja]	[Redakcja]	[Redakcja]	[Redakcja]	[Redakcja]	[Redakcja]	[Redakcja]	[Redakcja]
≥4-punktowa redukcja w skali SELENA-SLEDAI	52	563	562	52,8	40,9	<0,0001	305	287	53,1	34,1	<0,0001	[Redakcja]	[Redakcja]	[Redakcja]	[Redakcja]	[Redakcja]	[Redakcja]	[Redakcja]	[Redakcja]
Brak pogorszenia (BILAG 1A/2B)				75,5	69,2	0,019			76,7	63,8	0,0007	[Redakcja]	[Redakcja]	[Redakcja]	[Redakcja]	[Redakcja]	[Redakcja]	[Redakcja]	[Redakcja]
Brak pogorszenia o ≥0,3 pkt. (PGA)		74,6	66,2	0,0017	-	287	74,4	60,3	0,0003	[Redakcja]	[Redakcja]	[Redakcja]	[Redakcja]	[Redakcja]	[Redakcja]	[Redakcja]	[Redakcja]	[Redakcja]	
Redukcja prednizonu o ≥25% do ≤7,5 mg/d (od 40 do 52 tygodnia)	52	324	318	17,9	12,3	0,0451	195	173	18,5	12,1	0,15	[Redakcja]	[Redakcja]	[Redakcja]	[Redakcja]	[Redakcja]	[Redakcja]	[Redakcja]	[Redakcja]
Red. o ≥50% do ≤7,5 mg/d w 52 tyg.	52	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	[Redakcja]	[Redakcja]	[Redakcja]	[Redakcja]	[Redakcja]	[Redakcja]	[Redakcja]	[Redakcja]
Zwiększenie do >7,5 mg/d z wartości pocz. wynoszącej ≤7,5 mg/d w 52 tyg.	52	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	[Redakcja]	[Redakcja]	[Redakcja]	[Redakcja]	[Redakcja]	[Redakcja]	[Redakcja]	[Redakcja]
Utrzymująca się red. dawki (≥12 tyg. do 52 tyg.) o ≥50% lub <7,5 mg/d ^a	52	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	[Redakcja]	[Redakcja]	[Redakcja]	[Redakcja]	[Redakcja]	[Redakcja]	[Redakcja]	[Redakcja]
Poważne zaostrzenie choroby	52	-	-	-	-	0,0807	305	287	19,0	29,6	0,0038	[Redakcja]	[Redakcja]	[Redakcja]	[Redakcja]	[Redakcja]	[Redakcja]	[Redakcja]	[Redakcja]

^a wyniki przytoczone przez autorów AKL wnioskodawcy na podstawie materiałów „Benlysta Clinical Data (data on file) oraz „National Institute For Health and Clinical Excellence Single Technology Appraisal (STA). Belimumab for the treatment of active autoantibody-positive systemic lupus erythematosus, GlaxoSmithKline Specification for manufacturer/sponsor submission of evidence, 13 04 2011 (data on file); ^b wyniki z publikacji Manzi 2012; ^c wyniki przytoczone przez autorów AKL wnioskodawcy na podstawie materiałów „Benlysta Clinical Data (data on file); ^d wyniki z publikacji van Vollenhoven 2012; ^e wyniki przytoczone przez autorów AKL wnioskodawcy na podstawie materiałów „National Institute For Health and Clinical Excellence Single Technology Appraisal (STA). Belimumab for the treatment of active autoantibody-positive systemic lupus erythematosus, GlaxoSmithKline Specification for manufacturer/sponsor submission of evidence, 13 04 2011 (data on file) oraz „Benlysta_NICE_GSK_Clarification Letter 2011.06.02 (data on file); ^f wyniki przytoczone przez autorów AKL wnioskodawcy na podstawie materiałów (data on file) dotyczących populacji z wysoką aktywnością choroby – podwyższone stężenie przeciwciał przeciwko dsDNA, niski poziom dopełniacza I stosowanie glikokortykosteroidów); ^g obliczono na podstawie dostępnych danych; ^h pacjenci, u których wystąpiły epizody zaostrzeń choroby ogółem

Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności klinicznej BEL w porównaniu z PLC

Badanie II fazy Wallace 2009 (Wallace 2009, Furie 2009)

Badanie Wallace 2009 ocenia skuteczność i bezpieczeństwo belimumabu w porównaniu z placebo (obie interwencje w połączeniu z terapią standardową) przez okres 52 tygodni. W badaniu tym jako główne punkty końcowe analizowano procentową zmianę w liczbie punktów w skali SLEDAI-SELENA po 24 tyg. leczenia względem wartości początkowej (*baseline*) oraz czas do wystąpienia pierwszego łagodnego/umiarkowanego lub ciężkiego zaostrzenia choroby ocenionej wg skali SFI po 52 tyg. leczenia. Pozostałymi punktami ocenianymi w próbie klinicznej były m.in.: zmiany w liczbie punktów w skali SELENA - SLEDAI i BILAG po 52 tyg. względem wartości początkowych, czas do wystąpienia pierwszych zaostrzeń choroby (oceniane w skali SFI i BILAG) w trakcie i po pierwszych 24 tyg. leczenia oraz liczba i odsetki pacjentów, u których zredukowano dawki kortykosteroidów.

Odnotowano większą procentową zmianę w średniej liczbie punktów w skali SELENA-SLEDAI w grupie BEL w porównaniu do grupy PLC zarówno po 24 jak i 52 tygodniach leczenia (brak istotności statystycznej). W przypadku średniej procentowej zmiany w liczbie punktów w skali PGA oraz SF-36 wykazano znamienność statystyczną na korzyść ocenianej interwencji. Poza tym w grupie pacjentów otrzymujących BEL odnotowano istotnie mniej przypadków konieczności zwiększenia dawki w porównaniu do grupy PLC jak również objawy choroby wg skali BILAG 1A lub 1B znacznie rzadziej występowały w grupie leczonej BEL niż PLC. Mediana czasu wystąpienia pierwszego zaostrzenia choroby pomiędzy 24 a 52 tyg. leczenia była istotnie dłuższa w grupie BEL (niezależnie od zastosowanej dawki leku) w porównaniu do grupy PLC. Dodatkowo, autorzy analizowanej próby klinicznej wyodrębnili subpopulację pacjentów z seropozytywną postacią SLE, w której chorzy leczeni BEL uzyskali znacząco lepszą odpowiedź na leczenie w porównaniu z grupą otrzymującą PLC.

W publikacji Furie 2009 dodatkowo przeanalizowano odpowiedź na leczenie dla komponentów SRI. Wyniki wykazują, iż w analizowanej subpopulacji pacjentów leczenie BEL w połączeniu z standardową terapią związane jest z wyższymi niż w grupie kontrolnej odsetkami pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie. Uzyskane przez autorów badania wyniki wykazują znamienność statystyczną dla punktów końcowych: odpowiedź na leczenie oraz brak pogorszenia choroby w skalach BILAG i PGA.

Skuteczność praktyczna

[Redacted content]

3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Wyniki analizy bezpieczeństwa na podstawie badań BLISS-52 i BLISS-76

W analizie klinicznej wnioskodawcy przedstawiono profil bezpieczeństwa belimumabu, analizowano następujące punkty końcowe:

- Zgony;
- Rezygnacje z badania;
- Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TEAE);
- Infekcje;
- Reakcje w miejscu infuzji;
- Nieprawidłowości w parametrach laboratoryjnych;
- Zaburzenia serologiczne (IgG, IgA, IgM).

Weryfikacja części wyników przytoczonych przez autorów AKL wnioskodawcy była utrudniona ze względu na brak dostępu do pełnych tekstów opracowań.

Szczegółowe wyniki dotyczące zgonów oraz rezygnacji z badania przedstawia poniższa tabela.

Tabela 23. Wyniki analizy bezpieczeństwa stosowania belimumabu (BEL) w porównaniu z placebo (PLC) – obie interwencje wraz z terapią standardową – w odniesieniu do zgonów oraz rezygnacji z badania, na podstawie badań BLISS-52^a i BLISS-76^b

Punkt końcowy	Badanie	Okres obs. [tyg]	Liczba pacj.		Odsetek pacj. (%)		OR (95% CI) ^c
			BEL	PLC	BEL	PLC	
Zgony	BLISS-52	52	290	287	1,0	1,0	1,32 (0,22; 9,12)
Rezygnacja z badania							
Ogółem	BLISS-52	52	290	287	16,9 ^c	21,3 ^c	0,75 (0,48; 1,17)
Ogółem	BLISS-76	76	273	275	30,0 ^c	32,4 ^c	0,90 (0,61; 1,31)
Powód	Zdarzenia niepożądane	BLISS-52	290	287	5,2 ^c	6,6 ^c	0,77 (0,36; 1,64)
	Zdarzenia niepożądane	BLISS-76	273	275	8,4 ^c	8,4 ^c	1,01 (0,53; 1,93)
	Brak skuteczności	BLISS-52	290	287	4,1 ^c	5,6 ^c	0,73 (0,31; 1,68)
	Brak skuteczności	BLISS-76	273	275	6,2 ^c	7,3 ^c	0,85 (0,41; 1,75)
	Nieprzestrzeganie zaleceń (compliance)	BLISS-76	76	273	275	0,7 ^c	0,7 ^c

^a dane zaczerpnięte z publikacji Navarra 2011; ^b dane zaczerpnięte z publikacji Furie 2011; ^c obliczenia autorów AKL wnioskodawcy na podstawie dostępnych danych; ^d wyniki zaczerpnięte przez autorów AKL wnioskodawcy z materiałów „Center for Drug Evaluation and Research, application number: 125370. Medical review(s) (data on file); [redacted]; ^f wyniki zaczerpnięte przez autorów AKL wnioskodawcy z materiałów „Benlysta Clinical Data (data on file)

Odsetek zgonów po 52 tyg. obserwacji była niski i porównywalny między grupą badaną przyjmującą belimumab a grupą referencyjną przyjmującą placebo. Przyczyny zgonów w grupie BEL były następujące: sepsa bakteryjna, biegunka infekcyjna, niewydolność oddechowa oraz samobójstwo, natomiast w grupie PLC: zatrzymanie akcji serca poprzedzonego sepsą, zawał serca oraz jeden zgon z nieznanymi przyczyn.

Punkt końcowy	Badanie	Okres obs. [tyg]	Liczba pacj.		Odsetek pacj. (%)		OR (95% CI) ^a
			BEL	PLC	BEL	PLC	

^a obliczenia autorów AKL wnioskodawcy na podstawie dostępnych danych; ^b wyniki przytoczone przez autorów AKL wnioskodawcy na podstawie materiałów „Benlysta Clinical Data (data on file)”; ^c Obliczenia metodą Peto; ^d Występujące u przynajmniej 1 pacjenta; ^e Sepsa spowodowana przez *Acinetobacter baumannii* wystąpiła w dniu 16 i została uznana za zakażenie oportunistyczne; ^f Włączając nadwrażliwość; ^g Przerwanie leczenia lub rezygnacja; ^h Reakcje związane z wstrzyknięciem występowały w dniu wlewu i ustępowały w ciągu 7 dni; wszystkie nadwrażliwości miały miejsce w dniu infuzji i obejmowały 3 przypadki reakcji anafilaktycznej (2 poważne i 1 łagodny), przy czym wszystkie ustępowały w dniu wstrzyknięcia; ⁱ Dane zaczerpnięte z publikacji Furie 2011; ^m [redacted]; ⁿ [redacted]; ^o dane zaczerpnięte z publikacji Navarra 2011;

Na podstawie wyników badania *BLISS-52* i *BLISS-76* odnotowano porównywalny odsetek pacjentów, u których wystąpiło przynajmniej jedno zdarzenie niepożądane (ciężkie, poważne, [redacted], infekcje i [redacted]. W okresie obserwacji 52 tyg. zanotowano porównywalną częstość występowania zdarzeń niepożądanych zarówno w grupie badanej jak i referencyjnej a najczęściej obserwowane zdarzenia niepożądane w grupie BEL to: bóle głowy, infekcje dróg oddechowych, ból stawów i grypa. [redacted]

3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Działania niepożądane według Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL)

Reakcje niepożądane występujące bardzo często (>1/10) to: zakażenia bakteryjne (np. zapalenie oskrzeli, zapalenie pęcherza moczowego), biegunka i nudności. Reakcje niepożądane występujące często (od 1/100 do <1/10) to: wirusowe zapalenie żołądka i jelit, zapalenie gardła, zapalenie jamy nosowej i gardła, leukopenia, reakcje nadwrażliwości, depresja, bezsenność, migrena, bóle kończyn, reakcje na wlew dożylny i gorączka.

[http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR - Product Information/human/002015/WC500110150.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002015/WC500110150.pdf)

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Badanie *Wallace 2009* (*Wallace 2009* – faza główna, *Merrill 2012* – faza *extension*)

Autorzy AKL wnioskodawcy podali wyniki badania II fazy, oceniającego profil bezpieczeństwa belimumabu w skojarzeniu z terapią standardową u pacjentów z aktywną postacią SLE w ciągu 52 tyg. leczenia i 8 tyg. okresu *follow up*. Co najmniej jedno zdarzenie niepożądane zaobserwowano u 97,3% pacjentów leczonych produktem Benlysta oraz u takiego samego odsetka pacjentów otrzymujących placebo. Przy przyjęciu terminologii zdarzeń niepożądanych wg MedDRA (*Medical Dictionary for Regulatory Activities*), zdarzeniami występującymi u przynajmniej 40% pacjentów w grupach z aktywnym leczeniem (w tym BEL 10 mg/kg) były: zaburzenia ze strony układu ruchu i tkanki łącznej, zaburzenia skórne oraz związane z tkanką podskórną, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, zaburzenia związane z układem nerwowym, zaburzenia ogólnoustrojowe oraz związane z miejscem iniekcji, zaburzenia oddechowe oraz ze strony śródpiersia i klatki piersiowej. U ponad 30% pacjentów w grupie BEL 10 mg/kg występowały bóle stawów i bóle głowy.

Wyniki fazy *extension* wskazywały, że belimumab dodawany do standardowej terapii był dobrze tolerowany podczas 4-letniego okresu leczenia pacjentów z SLE, co sugeruje, że może być podawany przez długi okres czasu przy akceptowalnym profilu bezpieczeństwa.

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/art.24699/pdf>, <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/art.34564/pdf>

Prezentacja FDA „Belimumab (Benlysta®) for reducing disease activity in adult patients with, active, autoantibodypositive, SLE on standard therapy-FDA perspective”

Przedstawione przez autorów AKL wnioskodawcy wyniki dotyczące profilu bezpieczeństwa belimumabu zostały oparte na danych zebranych z 3 badań klinicznych: *BLISS-52*, *BLISS-76* oraz *Wallace 2009*. Na podstawie wymienionych badań można stwierdzić, że najczęstszą przyczyną zgonów w grupie pacjentów leczonych belimumabem w dawce 10 mg/kg były infekcje, z kolei częstość występowania zaburzeń neuropsychiatrycznych była porównywalna pomiędzy analizowanymi grupami terapeutycznymi (BEL vs PL) a zaburzenia centralnego układu nerwowego obserwowano u 37% pacjentów leczonych BEL w dawce 10 mg/kg.

<http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/ArthritisAdvisoryCommittee/UCM241202.pdf>

Wallace 2013

Bezpieczeństwo produktu leczniczego Benlysta u pacjentów z SLE oceniano w 3 badaniach kontrolowanych za pomocą placebo, w tym 2 badaniach III fazy - *BLISS-52* i *BLISS-76* oraz jednym badaniu II fazy *Wallace 2009*. Dane przedstawione poniżej dotyczą ekspozycji na produkt Benlysta w dawce 10 mg/kg u 674 pacjentów z SLE po 52 tyg. terapii. Pacjenci otrzymywali lek Benlysta w dawce 10 mg/kg, dożylnie, w ciągu 1 godziny, w dniach 0, 14, 28, a następnie co 28 dni przez 52 tygodnie. Większość pacjentów otrzymywała jednocześnie jedną lub więcej spośród następujących terapii przeciw SLE: kortykosteroidy, produkty lecznicze o działaniu immunomodulacyjnym, leki przeciwmalaryczne, niesteroidowe leki przeciwzapalne. Reakcje niepożądane obserwowano u 93% pacjentów leczonych produktem Benlysta oraz u 92,7% pacjentów otrzymujących placebo. Najczęściej zgłaszanymi reakcjami niepożądanymi (występującymi u $\geq 10\%$ pacjentów z SLE leczonych produktem Benlysta w połączeniu ze standardowym leczeniem oraz z częstością o $\geq 1\%$ większą niż wśród pacjentów otrzymujących placebo) były: nudności i biegunka. Odsetek pacjentów, którzy przerwali leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych wyniósł ok. 7% zarówno w grupie pacjentów leczonych lekiem Benlysta, jak i w grupie placebo. Rodzaje i częstości występowania zdarzeń niepożądanych (AE) były zbliżone w obu analizowanych grupach (BEL i PLC). Odsetki pacjentów doświadczających jakiegokolwiek poważnego AE to 18,0% w grupie belimumabu i 16,6% w grupie placebo, odsetki pacjentów, u których wystąpiły poważne reakcje związane z infuzją (w tym reakcje nadwrażliwości) występujące w dniu infuzji to 0,9% (BEL) i 0,4% (PLC), natomiast odsetki pacjentów z poważnymi infekcjami to 5,3% (BEL) i 5,5% (PLC).

3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej

Do przeglądu systematycznego włączono dwa pierwotne, podwójnie zaślepienie badania z randomizacją (*BLISS-52* i *BLISS-76*) porównujące bezpośrednio belimumab (BEL) z placebo (PLC) – obie interwencje w skojarzeniu z terapią standardową – w leczeniu toczenia rumieniowatego układowego (SLE). Wyniki badań przytoczono na podstawie publikacji źródłowych (Navarra 2011, Furie 2011, Van Vollenhoven 2012, Manzi 2012, Stohl 2012) oraz dokumentów wewnętrznych firmy (pliki „data on file”).

Wyniki badań włączonych do analizy głównej przedstawiono osobno dla każdego z badań (heterogeniczność) dla populacji ogólnej oraz wyodrębnionych subpopulacji:

Skuteczność kliniczna – kluczowe wyniki

W populacji ogólnej według badań *BLISS-52* i *BLISS-76* po 52 tyg. zanotowano istotną statystycznie przewagę belimumabu (BEL) nad placebo (PLC) – obie interwencje w skojarzeniu z terapią standardową dla punktów końcowych (BEL vs PLC - odsetek pacjentów):

- Odpowiedź na leczenie (SRI):
 - *BLISS-52*: 58 vs 44; $OR_{95\%CI}=1,76$ [1,25; 2,48]; $RB_{95\%CI}=1,32$ [1,12; 1,56], $NNT_{95\%CI}= 8$ [5; 18];
 - *BLISS-76*: 43,2 vs 33,5; $OR_{95\%CI}=1,51$ [1,06; 2,17]; $RB_{95\%CI}=1,29$ [1,04; 1,60], $NNT_{95\%CI}= 11$ [6; 62];
- Komponenty odpowiedzi na leczenie:
 - ≥ 4 punktowa redukcja w skali SELENA-SLEDAI:
 - *BLISS-52*: 58,0 vs 46,0; $OR_{95\%CI}=1,64$ [1,16; 2,31]; $RB_{95\%CI}=1,27$ [1,08; 1,49]; $NNT_{95\%CI}= 9$ [5; 25];
 - *BLISS-76*: 46,5 vs 35,5; $OR_{95\%CI}=1,60$ [1,12; 2,28]; $RB_{95\%CI}=1,32$ [1,08; 1,61]; $NNT_{95\%CI}=9$ [6; 34];
 - Brak nowego stopnia zajęcia organów BILAG 1A/2B:

- BLISS-52: 81,0 vs 73,0; OR_{95%CI}=1,60 [1,06; 2,43]; RB_{95%CI}=1,11 [1,02; 1,22]; NNT_{95%CI}=13 [7; 73];
- Brak pogorszenia w skali PGA
 - BLISS-52: 80,0 vs 69,0; OR_{95%CI}=1,73 [1,16; 2,58]; RB_{95%CI}=1,15 [1,04; 1,27]; NNT_{95%CI}=10 [6; 32];
- Zaostrzenia choroby ogółem:
[REDACTED]
- Poważne zaostrzenia choroby:
[REDACTED]
- Redukcja dawki glikokortykosteroidów (GKS) o $\geq 50\%$:
 - BLISS-52: 28,0 vs 18,0; OR_{95%CI}=1,78 [1,11; 2,87]; RB_{95%CI}=1,56 [1,10; 2,23]; NNT_{95%CI}=11 [6; 45]
- Zwiększenie dawki GKS z wartości początkowej $\leq 7,5$ mg/d do $>7,5$ mg/d:
 - BLISS-52: 20,0 vs 36,0; OR_{95%CI}=0,44 [0,21; 0,91]; RR_{95%CI}=0,55 [0,33; 0,90], NNH_{95%CI}=7 [4; 35]
- Utrzymująca się redukcja dawki GKS z wartości początkowej $>7,5$ mg/d:
 - BLISS-52: 28,0 vs 15,0; OR_{95%CI}=2,18 [1,29; 2,77]; RB_{95%CI}=1,85 [1,25; 2,77]; NNT_{95%CI}=8 [5; 21]


W badaniu BLISS-76 po 52 tyg. dla dwóch komponentów SRI (brak nowego stopnia zajęcia organów BILAG 1A/2B i brak pogorszenia w skali PGA), [REDACTED] a także po 76 tyg. dla poważnych zaostrzeń choroby oraz odnośnie wszystkich wyników dotyczących SRI nie osiągnięto istotności statystycznej.




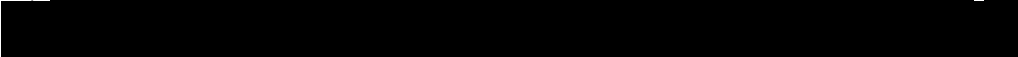
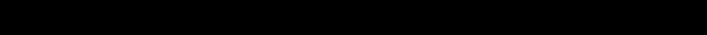
Skuteczność praktyczna




Bezpieczeństwo

W ramach analizy bezpieczeństwa bazowano na wynikach badań BLISS-52 i BLISS-76 oraz dodatkowo przedstawiono dane z ChPL i 

W populacji ogólnej odsetek zgonów był niski i porównywalny pomiędzy grupą BEL i PLC po 52 tyg. (BLISS-52) 

 W okresie obserwacji 52 tyg. odnotowano porównywalną częstość występowania zdarzeń niepożądanych zarówno w grupie badanej jak i referencyjnej, a najczęściej obserwowane zdarzenia niepożądane w grupie BEL to: bóle głowy, infekcje dróg oddechowych, ból stawów i grypa. 

Według ChPL reakcje niepożądane występujące bardzo często (>1/10) to: zakażenia bakteryjne (np. zapalenie oskrzeli, zapalenie pęcherza moczowego), biegunka i nudności, reakcje niepożądane występujące często (od 1/100 do <1/10) to: wirusowe zapalenie żołądka i jelit, zapalenie gardła, zapalenie jamy nosowej i gardła, leukopenia, reakcje nadwrażliwości, depresja, bezsenność, migrena, bóle kończyn, reakcje na wlew dożylny i gorączka.



4. Ocena analizy ekonomicznej

4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne

Tabela 25. Opublikowane analizy ekonomiczne

Badanie	Kraj	Porównania / Perspektywa / Koszty	Metodyka	Wyniki/Wnioski
<p>Connock 2011 – Evidence Review Group Report commissioned by the National Health Service Research & Development Programme on behalf of the National Institute for Health and Clinical Evidence</p> <p>Raport dla NICE</p> <p>Źródła finansowania: NIHR</p>	Wielka Brytania	<p>Belimumab+Soc vs SoC</p> <p>/</p> <p>Perspektywa płatnika publicznego</p> <p>/</p> <p>koszty leku i podania, koszty zależne od poziomu aktywności choroby, koszty związane z wystąpieniem powikłań narządowych</p>	<p>Analiza kosztów – użyteczności (CUA)</p> <p>Analizę przeprowadzono dla 3 populacji: ogólnej populacji z badań BLISS, populacji zgodnej z ChPL* oraz dla populacji odpowiadającej ocenianej populacji TPL I.</p>	<p>Wyniki dla populacji docelowej (TPL I):</p> <p>Inkrementalny koszt: £51 925</p> <p>Inkrementalny QALY: 0,81</p> <p>ICUR: £64 410</p>

* - populacja zgodna z ChPL – pacjenci z podwyższonym stężeniem przeciwciała anty-dsDNA oraz obniżonym poziomem dopełniacza (C3 lub C4).

Trudno bezpośrednio porównać wyniki opisane w powyższej publikacji z wynikami prezentowanymi przez autorów AE wnioskodawcy ze względu na różnice w maksymalnym czasie stosowania belimumabu (brak ograniczenia czasowego w powyższej publikacji vs 18 miesięcy w AE wnioskodawcy).

4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Celem opracowania jest przeprowadzenie analizy opłacalności zastosowania preparatu Benlysta (belimumab), dodanego do leczenia standardowego w porównaniu z terapią standardową w leczeniu pacjentów z aktywnym seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym.

Poniższa tabela przedstawia zestawienie kluczowych parametrów AE wnioskodawcy.

Tabela 26. Zestawienie parametrów przyjętych przez autorów AE wnioskodawcy

<p>Populacja</p>	<p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>Charakterystykę włączonej do modelowania populacji przedstawia tabela 27.</p> <p><u>Komentarz analityka AOTM:</u></p> <p>Żadna z analizowanych populacji nie odpowiada w pełni populacji uwzględnionej w programie lekowym „Leczenie aktywnej postaci toczenia rumieniowatego układowego (SLE) przy wykorzystaniu substancji czynnej belimumab”. Brak jest oceny populacji obejmującej pacjentów z [Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p>
<p>Interwencja</p>	<p>Ocenianą interwencją jest terapia belimumabem dodana do terapii standardowej (BEL+SoC), w dawce 10 mg/kg m. c. stosowana w 0, 14 i 28 dniu terapii, a następnie co 4 tygodnie. Maksymalny czas trwania terapii belimumabem [Redacted] [Redacted] założenie to testowano w analizie wrażliwości).</p>
<p>Komparator</p>	<p>Belimumab porównywano ze standardową terapią (SoC) chorych z toczeniem rumieniowatym układowym, która zależna jest od stopnia aktywności choroby oraz charakteru objawów choroby (m. in. stawowe, skórne, płucne, nerkowe, neuropsychiatryczne i in.). Wśród najczęściej zalecanych grup leków są: glikokortykoidy, leki antymalaryczne, niesteroidowe leki przeciwzapalne, leki immunosupresyjne.</p> <p><u>Komentarz analityka AOTM:</u></p> <p>Autorzy AE wnioskodawcy nie zdefiniowali jednoznacznie terapii wybranej jako komparator.</p>

Efekty zdrowotne	<p>Jako miarę efektu zdrowotnego przyjęto zyskany rok życia w pełnym zdrowiu (QALY).</p> <p>Wartość QALY [redacted] uzyskano w wyniku modelowania [redacted]. Dane uwzględnione w pierwszym roku symulacji pochodzą z badań BLISS-52 oraz BLISS-76 analizowanych łącznie [redacted]), natomiast dla kolejnych lat symulacji wykorzystano dane pochodzące z rejestru <i>John Hopkins SLE Lupus registry</i>. Modelując wartość QALY uwzględniono odpowiedź na leczenie (redukcja o co najmniej 4 punkty wskaźnika SELENA-SLEDAI), wpływ danej terapii na zmiany wartości wskaźnika SELENA-SLEDAI, zużycie glikokortykoidów, śmiertelność, postęp uszkodzenia narządów, przerywanie leczenia belimumabem oraz użyteczności przypisane dla poszczególnych stanów zdrowia.</p> <p>Jako, że długoterminowy wpływ stosowania belimumabu nie został przebadany (najdłuższy okres obserwacji w badaniach wyniósł 76 tygodni w badaniu BLISS-76) przyjęto założenie, że efekt (redukcja aktywności choroby) związany z dodaniem belimumabu do terapii standardowej będzie utrzymywał się na stałym poziomie przez cały okres stosowania leku Benlysta.</p> <p>Bardziej szczegółowy opis badań, z których zaczerpnięto dane wykorzystane podczas konstrukcji modelu (BLISS-52 i BLISS-76) znajduje się w <i>Ocenie Analizy Klinicznej</i>.</p> <p><u>Komentarz analityka AOTM:</u></p> <p>Wyniki z badań BLISS-52 i BLISS-76 uwzględnione podczas wyznaczania parametrów modelu pochodzą z łącznej analizy obu badań BLISS (<i>pooled analysis</i>; analiza wyników na poziomie pojedynczych pacjentów) [redacted]. W analizie klinicznej nie przeprowadzono takiej łącznej analizy, a wyniki dla tych subpopulacji podano osobno dla badania BLISS-52 i BLISS-76.</p> <p>Przyjęcie długoterminowej redukcji aktywności choroby na stałym poziomie przez cały okres stosowania leku Benlysta wydaje się mało prawdopodobne. Wyniki analizy klinicznej sugerują stopniowy spadek odsetka pozytywnych odpowiedzi w tym punkcie końcowym.</p> <p>Autorzy AE wnioskodawcy nie podają źródła odnośnie rejestru <i>John Hopkins SLE Lupus registry</i>, co uniemożliwia weryfikację zastosowanych danych.</p>
Użyteczność stanów zdrowia	<p>Wartości użyteczności dla poszczególnych pacjentów przepuszczanych przez model wyznaczano w oparciu o wiek, rasę i wartość w skali SELENA-SLEDAI.</p> <p>Wartość użyteczności dla poszczególnych wartości skali SELENA-SLEDAI uzyskano na podstawie danych z badań BLISS-52 i BLISS-76. Wykorzystując regresję liniową oszacowano, że wzrost aktywności choroby o jeden punkt w skali SELENA-SLEDAI wiąże się ze spadkiem użyteczności o wartość 0,009.</p> <p>Dodatkowo w celu oszacowania użyteczności w przypadku wystąpienia uszkodzenia narządów przeprowadzono przeszukiwanie w serwisie NICE, NIHR oraz bazie danych PubMed.</p> <p>Ostateczną wartość użyteczności stanowi iloczyn wartości związanej z oceną w skali SELENA-SLEDAI i wartości związanej z wystąpieniem uszkodzeń poszczególnych narządów. W przypadku jeśli jednocześnie występowało kilka powikłań narządowych uwzględniano to, które najbardziej obniżało wartość użyteczności.</p> <p>Wartości użyteczności uwzględnione przez autorów AE wnioskodawcy przedstawiono w tabeli 28.</p> <p><u>Komentarz analityka AOTM:</u></p> <p>Spadek wartości użyteczności w zależności od wzrostu aktywności choroby w skali SELENA-SLEDAI uzyskano najprawdopodobniej jako wartość średnią dla wszystkich pacjentów włączonych do badań BLISS-52 i BLISS-76 - nie jest to wartość dostosowana do analizowanych subpopulacji [redacted]. Autorzy AE wnioskodawcy nie przedstawiają precyzyjnych danych na ten temat.</p>
Technika analityczna	<p>Zastosowano analizę kosztów użyteczności (CUA) oraz analizę kosztów efektywności (CEA).</p> <p>W AWA przedstawiono wyniki jedynie analizy kosztów użyteczności (CUA), jako analizy podstawowej zgodnie z ustawą o refundacji oraz Rozporządzeniem ws. minimalnych wymagań.</p>
Perspektywa	<p>Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy poszerzonej (NFZ + pacjent).</p>

Nazwa	Wartość	Źródło
Diagnostyka*	749 PLN	Informator o umowach NFZ [www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=19&artnr=1483] Załącznik nr 11 do Zarządzenia Nr 27/2012/DGL Prezesa NFZ [http://www.nfz.gov.pl/new/?katnr=3&dzialnr=12&artnr=4911]
[REDACTED]	[REDACTED]	Dane wnioskodawcy
[REDACTED]	[REDACTED]	

* - Koszt diagnostyki ustalono na jednakowym poziomie z kosztami diagnostyki w programie leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS) o przebiegu agresywnym, diagnostyki w programie leczenia łuszczykowego zapalenia stawów (ŁZS) o przebiegu agresywnym oraz diagnostyki w programie leczenia inhibitorami TNF alfa świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK).

** - Urzędowa cena zbytu.

Najważniejsze założenia wykorzystanego modelu

Zgodnie z AE wnioskodawcy:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

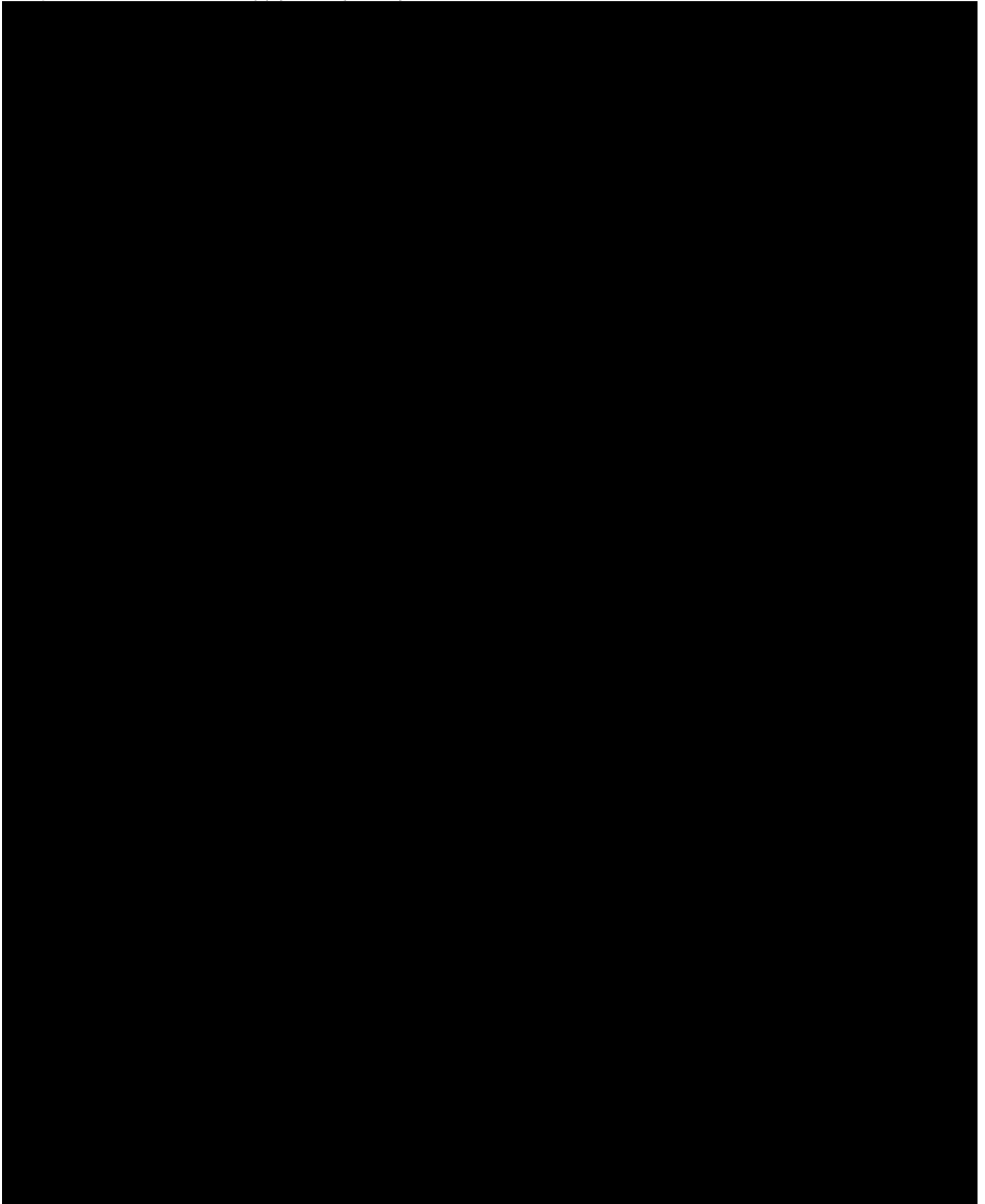
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Poniższy schemat przedstawia przepływ pacjentów w modelu.

Rysunek 1. Schemat obrazujący przepływ pacjentów w modelu



Ograniczenia według wnioskodawcy

Zgodnie z autorami AE wnioskodawcy:

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 30. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę porównywanych interwencji?	NIE	Autorzy AE wnioskodawcy nie definiują jednoznacznie terapii standardowej, która stanowi komparator dla ocenianej technologii (belimumab dodany do terapii standarowej).
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentów?	TAK	
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	?	Żadna z analizowanych populacji nie odpowiada w pełni populacji uwzględnionej w programie lekowym „Leczenie aktywnej postaci toczenia rumieniowatego układowego (SLE) przy wykorzystaniu substancji czynnej belimumab”. [Redacted]
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Należy jednak zwrócić uwagę na brak jednoznacznego zdefiniowania terapii standardowej, która stanowi komparator dla ocenianej interwencji.
Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?	TAK	
Czy określono perspektywę analizy?	TAK	

4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Autorzy AE wnioskodawcy przeprowadzili jedno- i wielokierunkową analizę wrażliwości. W poniższej tabeli znajduje się zestawienie parametrów testowanych w jednokierunkowej analizie wrażliwości.

Tabela 34. Parametry testowane w jednokierunkowej analizie wrażliwości

Zmienny parametr	Wartość podstawowa	Wartość przyjęta w analizie wrażliwości
Długość terapii w ramach programu lekowego	[REDAKTOWANE]	2, 3, 4 lata
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Stopa dyskontowa	3,5% efekty 5% koszty	0% efekt, 0% koszty
		0% efekt, 5% koszty
		5% efekt, 5% koszty
Koszty podania preparatu Benlysta począwszy od trzeciego wlewu [PLN]	468	102

Dodatkowo w jednokierunkowej analizie wrażliwości testowano następujące założenia:

- zużycie glikokortykoidów na podstawie badań *BLISS-52* oraz *BLISS-76*,
- zmiana kosztów związanych z poziomem aktywności choroby o $\pm 25\%$ – przyjęto ze względu na niepewność oszacowań (brak opublikowanych badań kosztowych, zużycie zasobów w zależności od przyjętego poziomu aktywności choroby przyjęto na podstawie opinii eksperta medycznego),
- zmiana kosztów leczenia powikłań narządowych o $\pm 25\%$ – przyjęto ze względu na niepewność oszacowań (brak opublikowanych badań kosztowych w populacji pacjentów z toczeniem rumieniowatym układowym).

Spośród testowanych parametrów jedynie przyjęcie założenia o [REDAKTOWANE]

Przeprowadzona analiza scenariuszy skrajnych (wielokierunkowa analiza wrażliwości) zakładała zmiany następujących parametrów analizy (przyjęcie odpowiednio dla scenariusza wartości optymistycznych bądź pesymistycznych dla wszystkich rozpatrywanych parametrów):

W scenariuszu optymistycznym:

- stopa dyskontowa (0% dla kosztów, 0% dla efektów zdrowotnych),
- koszty związane z podaniem belimumabu począwszy od trzeciego wlewu rozliczane w ramach wizyty ambulatoryjnej związanej z wykonywaniem programu,
- zmiana kosztów leczenia powikłań narządowych: wzrost o 25%.

W scenariuszu pesymistycznym:

- przyjęcie długość terapii preparatem Benlysta na poziomie 4 lat,
- zmiana kosztów leczenia powikłań narządowych: spadek o 25%,
- stopa dyskontowa (5% dla kosztów, 5% dla efektów zdrowotnych).

Wyniki dla scenariuszy skrajnych zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 35. Wyniki analizy scenariuszy skrajnych – wielokierunkowa analiza wrażliwości

Parametr modelu	Koszt całkowity bel+SoC [PLN]	Koszt całkowity SoC [PLN]	Efekt bel+SoC [QALY]	Efekt SoC [QALY]	ICUR [PLN/QALY]	Progowa cena zbytu netto preparatu Benlysta
[REDACTED]						
[REDACTED]						
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]						
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]						
[REDACTED]						
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]						
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

4.5.4. Obliczenia własne Agencji

Nie przeprowadzono obliczeń własnych, poza obliczeniem wartości ICUR z perspektywy poszerzonej [REDACTED] (tabela 33).

4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej

Celem opracowania było przeprowadzenie analizy opłacalności zastosowania preparatu Benlysta (belimumab), dodanego do terapii standardowej w porównaniu z terapią standardową w leczeniu pacjentów z aktywnym seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym, w ramach programu lekowego:

„Leczenie aktywnej postaci toczenia rumieniowatego układowego (SLE) przy wykorzystaniu substancji czynnej belimumab”.

Autorzy AE wnioskodawcy wykonali analizę kosztów-użyteczności, analizę kosztów-efektywności oraz oszacowanie ceny progowej zbytu netto. Ocenianą interwencją była terapia belimumabem dodana do terapii standardowej, w dawce 10 mg/kg m. c. stosowana w 0, 14 i 28 dniu terapii, a następnie co 4 tygodnie. Maksymalny czas trwania terapii belimumabem przyjęto [REDACTED] (założenie to testowano w analizie wrażliwości). Jako komparator wybrana została terapia standardowa, która jednak nie została jednoznacznie sprecyzowana (leczenie zależy od aktualnego stanu chorego). Analiza wykonana została z perspektywy płatnika publicznego oraz poszerzonej (NFZ + pacjent) w dożywotnim horyzoncie czasowym. Uwzględniono następujące koszty bezpośrednie: koszty związane z kwalifikacją chorych do programu lekowego, koszty monitorowania pacjentów, koszty stosowania preparatu Benlysta, koszty krótkoterminowe uzależnione od aktualnego poziomu aktywności choroby (wyrażonego w skali SLEDAI), koszty leczenia uszkodzeń narządów i powikłań występujących w przebiegu SLE. Nie zidentyfikowano niemedycznych kosztów związanych z leczeniem SLE, które potencjalnie mogłyby stanowić koszty różniące. Koszty pośrednie związane z terapią SLE nie zostały uwzględnione w analizie. Przyjęto stopy dyskontowe na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych. Autorzy analizy ekonomicznej wnioskodawcy wykorzystali model

[REDACTED]. Przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości, a dodatkowo dla kluczowych parametrów modelu przeprowadzono analizę scenariuszy skrajnych, która miała charakter wielokierunkowej analizy wrażliwości.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Parametrem najbardziej wpływającym na wartość ICUR [REDACTED]

[REDACTED]

Spośród testowanych w ramach analizy wrażliwości parametrów jedynie przyjęcie założenia [REDACTED]

[REDACTED]

Należy zwrócić uwagę na fakt, że żadna z analizowanych populacji nie odpowiada w pełni populacji uwzględnionej w programie lekowym „Leczenie aktywnej postaci toczenia rumieniowatego układowego (SLE) przy wykorzystaniu substancji czynnej belimumab”

5. Ocena analizy wpływu na budżet

5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Jako cel analizy wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wnioskodawca zadeklarował oszacowanie skutków finansowych dla budżetu płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia) wprowadzenia finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Benlysta (belimumab) w ramach programu lekowego „Leczenie aktywnej postaci toczenia rumieniowatego układowego przy wykorzystaniu substancji czynnej belimumab” jako terapii uzupełniającej stosowanej u dorosłych pacjentów z aktywną postacią toczenia rumieniowatego układowego.

Tabela 36. Najważniejsze założenia przyjęte przez autorów BIA wnioskodawcy

<p>Populacja</p>	<p>[Redacted content]</p> <p>Szczegóły dotyczące szacowania wielkości populacji przedstawia Tabela 37.</p>
<p>Perspektywa</p>	<p>Perspektywa płatnika publicznego (NFZ). Biorąc pod uwagę uwzględnione w analizie kategorie kosztów oraz przyjęty sposób finansowanie wnioskowanej interwencji w ramach programu lekowego perspektywa wspólna NFZ i pacjenta byłaby w dużej mierze zbieżna z perspektywą NFZ – finansowanie w ramach PL oznacza, że płatnik publiczny ponosi w pełni koszty kwalifikacji, substancji, podania, badań diagnostycznych, w związku z czym nie przewiduje się istotnych kosztów ponoszonych przez pacjenta (pacjent ponosi część kosztów krótkoterminowych zależnych od aktywności choroby oraz część kosztów leczenia powikłań, natomiast w BIA te kategorie kosztowe nie zostały uwzględnione).</p>
<p>Horyzont czasowy</p>	<p>5-letni (5 kolejnych pełnych lat funkcjonowania programu, w analizie przyjęto lata 2013-2017)</p>

Scenariusze analizy

Scenariusz istniejący – produkt leczniczy Benlysta nie jest finansowany z budżetu płatnika publicznego, [REDACTED]

Scenariusz nowy – wydanie pozytywnej decyzji o objęciu belimumabu refundacją w ramach programu lekowego „Leczenie aktywnej postaci toczenia rumieniowatego układowego (SLE) przy wykorzystaniu substancji czynnej belimumab”. W scenariuszu tym chorzy z populacji docelowej są leczeni schematem: preparat Benlysta + terapia standardowa. Procentowy rozkład udziałów poszczególnych schematów leczenia w ramach terapii standardowej jest taki sam jak w scenariuszu istniejącym.

Mając na uwadze możliwość włączania pacjentów do programu lekowego w różnym czasie w ciągu roku oraz ograniczony czas pozostawania w programie - ze względu na upływ [REDACTED] bądź zaprzestanie leczenia z innych powodów (np. brak odekwatnej odpowiedzi), czas stosowania preparatu Benlysta i udziały poszczególnych opcji terapeutycznych oszacowano w oparciu o liczbę miesięcy, jaką pacjenci pozostają na danej terapii w ciągu roku (pacjentomiesiące terapii).

Scenariusze analizy	<p>Analizowane warianty:</p> <ul style="list-style-type: none"> - wariant podstawowy, oparty na oszacowaniach własnych wnioskodawcy – <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p>
Terapie zastępowane	[Redacted]
Uwzględnione kategorie kosztów	<ul style="list-style-type: none"> - koszty kwalifikacji pacjentów do programu lekowego oraz koszty weryfikacji skuteczności leczenia; - koszty badań diagnostycznych prowadzonych w programie lekowym; - koszty preparatu Benlysta i jego podania; - koszty leków stosowanych w terapii standardowej; - koszty monitorowania leczonych pacjentów z toczeniem rumieniowatym układowym
Kategoria odpłatności oraz założenia odnośnie grupy limitowej	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
Analiza wrażliwości	<p>Autorzy BIA wnioskodawcy przeprowadzili analizę scenariuszy skrajnych, wyznaczając wariant minimalny oraz maksymalny analizy.</p>

Tabela 37. Dane wykorzystane do szacowania wielkości populacji docelowej

Populacja	Wartość	Źródło
[REDACTED]	[REDACTED]	Oszacowanie eksperta medycznego
[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	

* Oszacowano jako 100%-71%

Dodatkowy komentarz Analityka AOTM odnośnie szacowania wielkości populacji:


Kryteria przyjęte przy szacowaniu populacji kwalifikującej się do programu lekowego (tabela 37) odpowiadają kryteriom kwalifikacji do programu lekowego (oraz ChPL).⁵ Ograniczenie stanowi oparcie się na opinii jednego, arbitralnie wybranego eksperta medycznego – [REDACTED] (która była również konsultowana jako ekspert wyselekcjonowany przez analityków AOTM).

Z uwagi na brak polskich danych epidemiologicznych, oszacowanie średniej chorobowości i zapadalności na SLE oparto na publikacjach *Pons-Estel* 2010 oraz *D’Cruz* 2007, czerpiąc z nich dane na temat epidemiologii w krajach skandynawskich, które ekspert medyczny uznał za najbardziej zbliżone do polskich warunków [należy zwrócić uwagę, że zaostrenie zmian skórnych i innych objawów SLE wiąże się z ekspozycją na światło słoneczne (Szczeklik 2012)]. Chorobowość oszacowano na 45,5/100 tys. mieszkańców, a zapadalność 3,65/100 tys. mieszkańców/rok. Danymi na temat 5- i 10-letniej przeżywalności dostarczyła publikacja *Pons-Estel* 2010 (odpowiednio 92,5% oraz 84,5%).

⁵ Zgodnie z ChPL produkt leczniczy Benlysta może być stosowany jako terapia uzupełniająca u dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym (SLE) o wysokim stopniu aktywności choroby (wyrażającym się np. obecnością przeciwciał przeciwko dsDNA i niskim poziomem dopełniacza), pomimo stosowania standardowego leczenia. W analizie wnioskodawcy aktywna postać toczenia jest utożsamiana z wymogiem intensywnego leczenia.

5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 38. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	?	Brak polskich danych epidemiologicznych oznaczał konieczność oparcia się na źródłach zagranicznych. Odsetki pacjentów spełniających kryteria kwalifikacji do programu lekowego oparto na oszacowaniach jednego eksperta medycznego.
Czy horyzont czasowy analizy wynosi co najmniej 2 lata i czy prawdopodobne jest w tym czasie nastąpienie stabilizacji w analizowanym rynku?	TAK	
Czy założenia dotyczące leków obecnie stosowanych w danym wskazaniu i ich finansowania (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) są zgodne ze stanem faktycznym?	TAK/?	 W zestawieniu z Wykazem refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2012 r. obowiązującym na dzień złożenia wniosków, obecnie zmieniły się ceny wszystkich leków przyjętych przez Wnioskodawcę do stosowania w terapii standardowej, ale były to zmiany nieznaczne, poza ceną detaliczną produktu leczniczego Endoxan (cyklofosfamid), 50 tab. drażowanych po 50 mg – uprzednio było to 53,72 zł, a obecnie 88,87 zł za opakowanie.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Preparat Benlysta stanowi terapię uzupełniającą, dlatego jego ewentualne objęcie refundacją nie wiąże się z zastępowaniem i wypieraniem z rynku żadnej innej terapii.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	Dane udostępnione przez NFZ pismem z dnia 17 czerwca 2013 r., znak LODZ/2013/076/0748/W/16109/MJS dotyczą tylko liczby pacjentów (niepowtarzalne nr PESEL), którym udzielono świadczeń z rozpoznaniem głównym M32 (wraz z podpunktami) w latach 2010-2013 (I kwartał).
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej spełnia kryteria art. 15 ustawy o refundacji?	TAK	

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy nie pominięto żadnej istotnej dla oceny wpływu na budżet kategorii kosztów?	TAK	Nie uwzględniono kosztów leczenia działań niepożądanych.
Czy uzasadniono prognozę przekroczenia całkowitego budżetu na refundację i udziału podmiotu w kwocie przekroczenia?	nd	
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy?	TAK	
Czy nie stwierdzono błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań?	TAK	Stwierdzono jedynie niewielkie błędy w ekstrakcji danych (m. in. nieprawidłowe wartości kosztów w analizie scenariuszy skrajnych [redacted] – tabele 10, 11, 23, 24 w dokumencie [redacted]; niezgodność wielkości populacji włączonej do programu lekowego między tabelą 10 a tabelą 38 w BIA wnioskodawcy). Błędy te nie wpływają jednak na wnioskowanie z analizy.

5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet

5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy

Tabela 39. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji docelowej

Populacja	Roczna liczba pacjentów
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]

Parametr		1 rok	2 rok	3 rok	4 rok	5 rok
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]			
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]			
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]			
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]			

[REDACTED]

Parametr		1 rok	2 rok	3 rok	4 rok	5 rok
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]			
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]			
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]			

[REDACTED]

[REDACTED]

Założenia	Sc. podstawowy	Sc. minimalny	Sc. maksymalny
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Wyniki inkrementalne analizy scenariuszy skrajnych dla poszczególnych wariantów prezentowane są w 2-letnim horyzoncie czasowym, zestawiono je w poniższych tabelach.

Scenariusz		Rok 1	Rok 2
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Scenariusz		Rok 1	Rok 2
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Scenariusz		Rok 1	Rok 2
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

5.3.2. Obliczenia własne Agencji

Nie przeprowadzono obliczeń własnych.

5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet

Celem analizy było określenie przewidywanych wydatków NFZ w przypadku podjęcia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Benlysta w leczeniu dorosłych pacjentów

Przyjęto perspektywę Narodowego Funduszu Zdrowia, a oszacowań dokonano w 5-letnim horyzoncie czasowym

W analizie wyznaczono wydatki, jakie poniesie NFZ w przypadku gdy:

W obliczeniach uwzględniono kategorie kosztowe właściwe dla programów lekowych.

Przy szacowaniu populacji oparto się na zagranicznych danych epidemiologicznych oraz opinii jednego eksperta medycznego.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

7. Uwagi do zapisów programu lekowego

Niektóre zapisy proponowanego programu są nieprecyzyjne i budzą wątpliwości interpretacyjne (patrz str. 18).

8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Celem analizy racjonalizacyjnej jest wskazanie rozwiązań dotyczących refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych, których objęcie refundacją spowoduje uwolnienie środków publicznych w wielkości odpowiadającej, co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z analizy wpływu na budżet dla belimumabu (Benlysta) w leczeniu aktywnej postaci toczenia rumieniowatego układowego (SLE) zgodnie z załączonym do wniosku projektem Programu Lekowego.

Tabela 48. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Rozwiązanie	Wielkość uwolnionych środków w horyzoncie 2 lat	
	1 rok [PLN]	2 rok [PLN]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

Zgodnie z twierdzeniami wnioskodawcy proponowane rozwiązanie pozwoli uwolnić kwotę [REDACTED] w 1 roku [REDACTED] w 2 roku od wprowadzenia, która pokryje wzrost wydatków związanych z objęciem refundacją produktu leczniczego Benlysta (belimumab) [REDACTED] w 1 roku i [REDACTED] w 2 roku.

Komentarz analityka AOTM:

1. Koszty inkrementalne obliczone w BIA podane przez autora analizy racjonalizacyjnej odnoszą się do wariantu [REDACTED]. Natomiast AR powinna odnosić się do kosztów inkrementalnych [REDACTED] a więc: [REDACTED] w roku 1 i [REDACTED] w roku 2. Tym niemniej, proponowane rozwiązanie pozwala uwolnić kwotę odpowiednią do pokrycia tak wyliczonego wzrostu wydatków związanych z objęciem refundacją belimumabu.
2. Horyzont czasowy analizy racjonalizacyjnej jest krótszy niż horyzont 5-letni przyjęty w analizie wpływu na budżet. Prawdopodobnie wnioskodawca podał oszacowania jedynie dla pierwszych 2 lat z uwagi na 2-letni okres czasu obowiązywania decyzji refundacyjnej.

9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii

Przeprowadzono wyszukiwanie aktualnych rekomendacji postępowania klinicznego oraz rekomendacji refundacyjnych, dotyczących zastosowania belimumabu w leczeniu aktywnej postaci toczenia rumieniowatego układowego (SLE) w bazach bibliograficznych i serwisach internetowych instytucji i towarzystw naukowych. Wyszukiwaniem objęto rekomendacje wydane w ciągu ostatnich 3 lat (2011-2013), opublikowane w języku polskim, angielskim, niemieckim lub francuskim. Zwracano szczególną uwagę na zastosowanie belimumabu jako leku uzupełniającego u dorosłych chorych z aktywnym, seropozytywnym TRU o wysokim stopniu aktywności choroby (np. z obecnością przeciwciał przeciwko dsDNA i z małym stężeniem dopełniacza), pomimo stosowania standardowego leczenia.

9.1. Rekomendacje kliniczne

Tabela 49. Rekomendacje kliniczne dotyczące stosowania belimumabu w leczeniu aktywnej postaci toczenia rumieniowatego układowego (SLE)

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Metodyka wydania rekom.	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
Szmyrka-Kaczmarek 2012, Polska	Belimumab – nowe możliwości leczenia toczenia rumieniowatego układowego	Na podstawie badań II i III fazy	Zalecenia: Szmyrka-Kaczmarek rekomenduje stosowanie belimumabu szczególnie u chorych na Toczeń Rumieniowaty Układowy (TRU) z aktywną postacią choroby (SELENA SLEDAI ≥ 10), z podwyższonym mianem przeciwciał anti-dsDNA i ze zmniejszonym poziomem składowych dopełniacza oraz u chorych wymagających stałego stosowania średnich i dużych dawek GKS. Uzasadnienie: Lek Benlysta może być cenną alternatywą terapeutyczną u chorych, u których nie udaje się uzyskać spowolnienia aktywności choroby, pomimo stosowania konwencjonalnych leków immunosupresyjnych. Lek ten ma korzystny profil skuteczności i bezpieczeństwa. http://www.termedia.pl/Artykul-przegladowy-Belimumab-nowe-mozliwosci-leczenia-toczenia-rumieniowatego-ukladowego,18,19230,1,0.html
Narbutt 2012, Polska	Nowe perspektywy leczenia toczenia rumieniowatego układowego	Na podstawie badań klinicznych	Zalecenia: Narbutt wymienia belimumab (jedyne białko blokujące cząsteczkę BAFF), obok innych leków stosowanych w leczeniu toczenia rumieniowatego układowego (niesteroidowe leki przeciwzapalne, leki przeciwmalaryczne, GKS i leki immunosupresyjne, leki biologiczne: rytuksymab, ofatumumab, okrelizumab, weltuzumab, epratuzumab, atacicept). Uzasadnienie: Belimumab, swoisty inhibitor białka BLyS, wykazał skuteczność i wysoki profil bezpieczeństwa w badaniach klinicznych prowadzonych u chorych na SLE. Po analizie uzyskanych wyników został zaaprobowany do leczenia toczenia rumieniowatego układowego. http://www.termedia.pl/Nowe-perspektywy-leczenia-toczenia-rumieniowatego-ukladowego,56,18520,1,0.html
Majdan 2012, Polska	Toczeń rumieniowaty układowy	Na podstawie danych literaturowych oraz praktyki klinicznej	Zalecenia: Majdan wymienia belimumab jako jedną z opcji leczenia pacjentów z przewlekłą aktywną, seropozytywną postacią TRU (z wysokim mianem anti-dsDNA oraz niskim C3). Lek jest podawany dożylnie w dawce 10 mg/kg m.c. w postaci trwającego około godziny wlewu. Początkowo 3 dawki podaje się co 2 tygodnie, a następne co 4 tygodnie. Lek jest dodawany do standardowej terapii prowadzonej u pacjenta. W tej grupie chorych stosuje się przewlekłe leki antymalaryczne (chlorochina, hydroksychlorochina), możliwie małe dawki GKS oraz leki immunosupresyjne, takie jak: AZA, MMF, metotreksat z dodatkiem GKS lub bez GKS. Jeśli nie ma adekwatnej odpowiedzi lub zachodzi zbyt duża liczba działań niepożądanych terapii, w najcięższych stanach klinicznych stosuje się intensywne terapie indukujące remisję, do których należy podawanie dożylnie immunoglobulin, wykonywanie plazmaferez, podawanie leków biologicznych. W 2011 r. został zarejestrowany w Stanach Zjednoczonych i w Unii Europejskiej (także w Polsce) pierwszy lek biologiczny do leczenia toczenia: belimumab – inhibitor stymulatora limfocytów B (<i>B lymphocyte stimulator</i> – BLyS). Uzasadnienie: Stosowanie tego leku prowadzi do istotnego zmniejszenia aktywności choroby mierzonej w skali SLEDAI (<i>SLE disease activity index</i>), a więc może łagodzić przebieg różnych narządowych postaci TRU. Terapia belimumabem pozwala na redukcję dawki stosowanych przewlekłe GKS. http://www.termedia.pl/Toczen-rumieniowaty-ukladowy,18,18708,1,0.html

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Metodyka wydania rekom.	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
Kur-Zalewska 2011, Polska	Leczenie toczenia rumieniowatego o układowego. Część II. Rola leków biologicznych	Na podstawie badań klinicznych	<p>Zalecenia: Kur-Zalewska rekomenduje stosowanie belimumabu, obok rytuksumabu i innych ocenianych w badaniach klinicznych leków biologicznych, w leczeniu TRU opornym na standardowe leczenie. Belimumab jest wskazany jako lek uzupełniający u dorosłych chorych z aktywnym, seropozytywnym TRU o wysokim stopniu aktywności choroby (np. z obecnością przeciwciał przeciwko dsDNA i z małym stężeniem dopełniacza), pomimo stosowania standardowego leczenia. Z powodu braku danych, belimumab nie powinien być stosowany u chorych na TRU przebiegający z zagrożeniem życia i z zagrożeniem funkcji zajętych narządów, w tym ciężkim NPSLE i ciężkim LN. Zaleca się podawanie leku we wlewie dożylnym, trwającym co najmniej 1 godzinę, w dawce 10 mg/kg m.c. na wlew powtarzanej w dniu 0, 14., 28. i następnie co 4 tygodnie. W przypadku braku poprawy po 6 miesiącach terapii należy rozważyć odstawienie leku. Obecnie w leczeniu TRU stosuje się jedynie dwa leki biologiczne – belimumab i rytuksymab. Leki objawowe, glikokortykosteroidy, leki antymalaryczne i immunosupresyjne są skuteczne w leczeniu większości chorych.</p> <p>Uzasadnienie: Belimumab pozytywnie przeszedł badania kontrolowane z randomizacją i został zarejestrowany w Unii Europejskiej jako lek uzupełniający do standardowego leczenia immunosupresyjnego u chorych z seropozytywnym TRU o wysokim stopniu aktywności choroby, przebiegającym bez istotnego zajęcia nerek i układu nerwowego.</p> <p>http://www.termedia.pl/Artykul-przeqladowy-Leczenie-toczenia-rumieniowatego-ukladowego-Czesc-II-Rola-lekow-biologicznych,18,19937,1,0.html</p>
Prescrire, Francja, 2013	Belimumab (Benlysta)	Na podstawie badań klinicznych	<p>Zalecenia: Prescrire nie rekomenduje stosowania belimumabu u chorych z toczeniem rumieniowatym układowym. Rekomendację sygnowano jako „nic nowego”. Belimumab znajduje się w Wykazie leków do użytku szpitalnego, może zostać wypisany na receptę przez specjalistów w zakresie chorób wewnętrznych, reumatologii, nefrologii lub dermatologii.</p> <p>Uzasadnienie: Chociaż dodanie belimumabu do „standardowego” leczenia, według dwóch badań klinicznych, spowodowało nieznaczny wzrost odsetka pacjentów chorych na toczeń rumieniowaty układowy z „odpowiedzią na leczenie” oraz wykazanie, że belimumab ma przewagę nad kortykosteroidami to jednak stosowanie belimumabu naraża pacjentów na potencjalnie ciężkie reakcje nadwrażliwości i zagrożenia zakaźnych i rakotwórczych, które są słabo poznane. Zaleca się więc nie komplikować leczenia przez dodanie belimumabu.</p> <p>http://www.prescrire.org/Fr/Login.aspx?ReturnUrl=/Fr/73C5DAB56F3BE4F20BAF003617F44A6E/Download.aspx http://www.prescrire.org/Fr/Login.aspx?ReturnUrl=/Fr/9C18AA108650DB36E2EB83104DF379EB/Download.aspx</p>
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), Niemcy, 2012	Belimumab – ocena korzyści	Na podstawie badań klinicznych	<p>Zalecenia: IQWiG nie rekomenduje stosowania belimumabu w grupie dorosłych pacjentów z aktywnym autoimmunologicznym SLE.</p> <p>Uzasadnienie: Na podstawie badań klinicznych dla preparatu Benlysta®, nie potwierdzono że belimumab zapewnia dodatkową korzyść w leczeniu pacjentów z SLE. Zdaniem IQWiG, badania (BLISS-52 i BLISS-76) zawarte w puli badań przez firmę nie są istotne dla tej oceny korzyści.</p> <p>http://www.q-ba.de/downloads/92-975-106/2011-07-27-D-012_Belimumab_IQWiG-Nutzenbewertung.pdf https://www.iqwig.de/download/A12-05_Belimumab_Extract_of_dossier_assessment.pdf</p>
NICE, Wielka Brytania, 2012 <u>Źródła finansowania</u> GlaxoSmithKline	Belimumab w leczeniu aktywnego seropozytywnego toczenia rumieniowatego o układowego	Na podstawie badań klinicznych	<p>Zalecenia: NICE nie rekomenduje stosowania belimumabu, w ramach zatwierdzonych wskazań, jako terapii uzupełniającej u dorosłych z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o wysokim stopniu aktywności choroby (z podwyższonym mianem przeciwciał anty-dsDNA i ze zmniejszonym poziomem składowych dopełniacza) pomimo standardowej terapii. Pacjenci obecnie otrzymujący belimumab, mimo negatywnej rekomendacji, powinni być w stanie kontynuować leczenie do czasu, aż ich lekarz uzna to za stosowne.</p> <p>Uzasadnienie: NICE stwierdził, że w porównaniu ze standardową opieką, brak jest pewnych dowodów na skuteczność kliniczną belimumabu. Nie ma wiarygodnych danych, aby pokazać względną skuteczność belimumabu w porównaniu do rytuksumabu.</p> <p>http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13307/59022/59022.pdf</p>

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Metodyka wydania rekom.	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
Health Products and Food Branch, Health Canada (HPFB, HC), Kanada, 2011 <u>Źródła finansowania:</u> GlaxoSmithKline Inc	Benlysta	Na podstawie RCTs	<u>Zalecenia:</u> HPFB HC rekomenduje stosowanie belimumabu u pacjentów z aktywnym seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym. <u>Uzasadnienie:</u> Na podstawie przeglądu danych dotyczących jakości, bezpieczeństwa i skuteczności, HC uważa, że stosunek korzyści do ryzyka dla terapii lekiem Benlysta dodanej do standardowej terapii, jest korzystny dla zmniejszenia aktywności choroby u dorosłych pacjentów z aktywnym SLE. http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/pdf/prodpharma/sbd-smd/drug-med/sbd_smd_2011_benlysta_137699-eng.pdf
Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ), USA, 2012	Raport interwencji stosowanych w leczeniu różnych chorób	Brak danych	<u>Zalecenia:</u> AHRQ wymienia belimumab, obok innych leków (kortykosteroidy, leki przeciwmalaryczne, cyklofosfamid, metotreksat, mykofenolan i azatiopryna, dożylnie immunoglobuliny), jako lek do leczenia toczenia rumieniowatego układowego. <u>Uzasadnienie:</u> Aktualna praktyka kliniczna leczenia SLE zapewnia częściowe złagodzenie objawów; niezbędne są terapie ze skutecznością, np. belimumab, który spowalnia postępowanie choroby, prowadzi do remisji choroby i łagodzi jej objawy. http://effectivehealthcare.ahrq.gov/ehc/assets/File/AHRQ_Healthcare_Horizon_Scanning_Status_Update_20120604.pdf

9.2. Rekomendacje refundacyjne

Tabela 50. Rekomendacje refundacyjne dotyczące refundacji belimumabu w leczeniu aktywnej postaci toczenia rumieniowatego układowego (SLE)

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
Haute Autorité de Santé (HAS), Francja, 2012	Benlysta (belimumab)	<u>Zalecenia:</u> HAS rekomenduje włączenie belimumabu (BENLYSTA) na listę leków zaaprobowanych do użytku szpitalnego we wskazaniach i dawkach zgodnych z dopuszczeniem do obrotu. Lek ma być stosowany w grupie dorosłych pacjentów z aktywnym seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o wysokim stopniu aktywności choroby (np. z obecnością przeciwciał przeciwko dsDNA i niskim poziomem dopełniacza), pomimo stosowania standardowego leczenia. Ten produkt leczniczy stosowany jest w drugiej linii leczenia w skojarzeniu z leczeniem standardowym , po niepowodzeniu lub nietolerancji wcześniejszej terapii (leki przeciwmalaryczne, NLPZ, kortykosteroidy i/lub leki immunosupresyjne). Brak jest zatwierdzonych alternatywnych terapii w przypadku niepowodzenia lub nietolerancji leczenia syntetycznymi lekami przeciwmalarycznymi, NLPZ, kortykosteroidami lub lekami immunosupresyjnymi. <u>Uzasadnienie:</u> Pozytywna opinia oparta jest na podstawie przedstawionych wyników z badań klinicznych <i>BLISS-52</i> i <i>BLISS-76</i> . Rzeczywista korzyść (ang. <i>actual benefit</i>) ze stosowania leku BENLYSTA jest znaczna . Tym niemniej, biorąc pod uwagę jego umiarkowaną (ang. <i>moderate</i>) skuteczność, brak danych dla innych ciężkich postaci choroby (toczeń OUN, toczeniowe zapalenie nerek) oraz wątpliwości dotyczące długoterminowego profilu tolerancji, poprawa rzeczywistej korzyści (ang. <i>improvement in actual benefit</i>) ze stosowania leku BENLYSTA, w połączeniu z leczeniem standardowym, jest niewielka w leczeniu dorosłych pacjentów z seropozytywnym aktywnym SLE o wysokim stopniu aktywności choroby mimo leczenia lekami przeciwmalarycznymi, NLPZ, kortykosteroidami i/lub lekami immunosupresyjnymi. Preparat Benlysta nie przynosi też poprawy jakości życia pacjentów. HAS wyraził chęć ponownej oceny leku za 2 lata od daty niniejszej rekomendacji. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-03/benlysta_29022012_avis_ct11779.pdf http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-12/benlysta_ct_11779.pdf

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), Niemcy, 2012	Belimumab – ocena korzyści	<p>Zalecenia: IQWiG nie rekomenduje belimumabu w grupie dorosłych pacjentów z aktywnym autoimmunologicznym SLE.</p> <p>Uzasadnienie: Na podstawie badań klinicznych dla preparatu Benlysta, nie potwierdzono że belimumab zapewnia dodatkową korzyść w leczeniu pacjentów z SLE. Obliczenia firmy zlecającej ocenę leku co do rocznego kosztu leczenia są niekompletne: belimumab jest wskazany jako terapia wspomagająca do terapii już trwających, ale brak jest dalszych szczegółów. Poza tym w opinii IQWiG dane dotyczące potencjalnej podaży belimumabu i dynamiki rynku mogą być spekulacyjne (nadmierne i niedoszacowane).</p> <p>http://www.g-ba.de/downloads/92-975-106/2011-07-27-D-012_Belimumab_IQWiG-Nutzenbewertung.pdf</p>
National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), Wielka Brytania, 2011	Toczeń rumieniowaty układowy (aktywny) – belimumab	<p>Zalecenia: NICE nie rekomenduje finansowania belimumabu w grupie pacjentów dorosłych z aktywnym seropozytywnym SLE o wysokim stopniu aktywności choroby.</p> <p>Uzasadnienie: Negatywna rekomendacja została wydana na podstawie zbyt wysokiego współczynnika koszt-efekt dla belimumabu w porównaniu ze standardową terapią.</p> <p>Dokument ten nie jest wersją końcową rekomendacji NICE.</p> <p>http://guidance.nice.org.uk/TAWave25/12/Consultation/DraftGuidance</p>
Scottish Medicines Consortium (SMC), Szkocja, 2012	Benlysta (belimumab)	<p>Zalecenia: SMC nie rekomenduje finansowania belimumabu w ramach NHS Szkocji w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym seropozytywnym SLE o wysokim stopniu aktywności choroby jako leczenie wspomagające pomimo standardowej terapii.</p> <p>Uzasadnienie: Wysoki koszt leczenia względem uzyskiwanych efektów przemawia przeciwko finansowaniu. Belimumab, oprócz standardowego leczenia, nieznacznie poprawił kontrolę choroby u chorych na SLE w dwóch badaniach fazy III. Firma nie przedstawiła wystarczająco solidnego uzasadnienia ekonomicznego, w celu uzyskania akceptacji przez SMC.</p> <p>http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/DAD_belimumab_Benlysta_Final_March_2012_amended_300312_for_website.pdf</p>
All Wales Therapeutic and Toxicology Centre (AWMSG), Wielka Brytania, 2013	Leki nie spełniające kryteriów oceny AWMSG	<p>Zalecenia: AWMSG nie rekomenduje finansowania belimumabu w terapii skojarzonej u dorosłych pacjentów z czynnym autoimmunologicznym toczeniem rumieniowatym układowym o wysokim stopniu aktywności choroby (z podwyższonym mianem przeciwciał anty-dsDNA i ze zmniejszonym poziomem składowych dopełniacza) pomimo standardowej terapii.</p> <p>Uzasadnienie: Produkt leczniczy Benlysta spełnia kryteria wykluczenia oceny AWMSG.</p> <p>http://www.wales.nhs.uk/sites3/Documents/371/Medicines%20Not%20Met%20AWMSG%20Criteria%20For%20Appraisal%20status%20explanatio.pdf</p>
NHS Cumbria, Wielka Brytania, 2012	Belimumab w terapii SLE	<p>Zalecenia: NHS nie zaleca finansowania belimumabu w terapii dodanej u dorosłych pacjentów z czynnym autoimmunologicznym toczeniem rumieniowatym układowym o wysokim stopniu aktywności choroby (z podwyższonym mianem przeciwciał anty-dsDNA i ze zmniejszonym poziomem składowych dopełniacza) pomimo standardowej terapii.</p> <p>Uzasadnienie: Lek Benlysta nie został zatwierdzony przez SMC i LJF, na podstawie tego, że technologia ta nie jest opłacalna aby uzyskać akceptację przez SMC.</p> <p>http://www.cumbria.nhs.uk/ProfessionalZone/MedicinesManagement/PrescriptionPad/PrescriptionPadNo20.pdf</p>
Greater Manchester Medicines Management Group (GMMMG), Wielka Brytania, 2012	Belimumab w leczeniu SLE	<p>Zalecenia: GMMMG zaleca podawanie belimumabu zgodnie z algorytmem . Decyzja o rozpoczęciu terapii belimumabem powinna być ograniczona do lekarzy specjalistów. Przerwanie terapii belimumabem należy rozważyć przy braku poprawy kontroli choroby (według protokołu) po 6 miesiącach leczenia. Skuteczność belimumabu nie została oceniona u pacjentów z ciężkim czynnym toczeniowym zapaleniem nerek lub ciężkim czynnym toczeniem OUN. Belimumabu nie badano w połączeniu z innym leczeniem biologicznym lub cyklofosfamidem dożylnie. Wykorzystanie belimumabu nie jest więc zalecane w tych sytuacjach.</p> <p>Uzasadnienie: Według ustalonych kryteriów belimumab uznano za średni priorytet dla finansowania.</p> <p>http://www.nyrdoc.nhs.uk/GMMMG/Groups/Publications/IPNTS_docs/IPNTS_recom_2/IPNTS%20recommendation%20Belimumab%20April%202012.pdf</p>

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
(Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), Kanada, 2012	Belimumab (Benlysta) we wskazaniu SLE	<p><u>Zalecenia:</u> Canadian Drug Expert Committee (CDEC) nie rekomenduje finansowania belimumabu we wskazaniu: aktywny autoimmunologiczny toczeń rumieniowaty układowy.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Na podstawie analizy klinicznej Komitet decydujący uznał, iż belimumab wykazuje niepewne korzyści kliniczne (jakość życia, zmniejszenie dawki prednizonu). Ponadto, stwierdzono, iż koszt uzyskania dodatkowego roku skorygowanego jakością życia jest wyższy niż 122, 883\$, które zakładał producent.</p> <p>http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Benlysta_April-27-12_e.pdf</p>

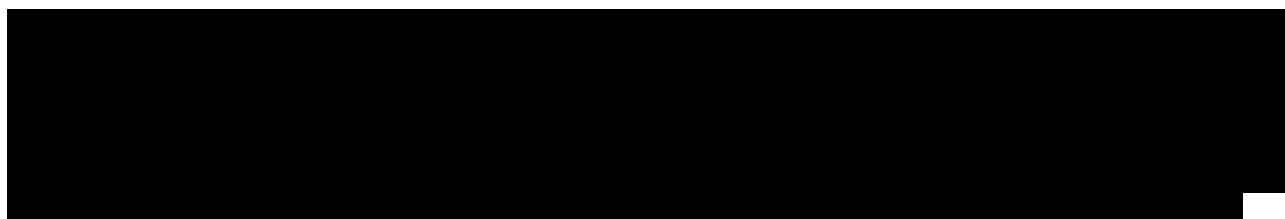
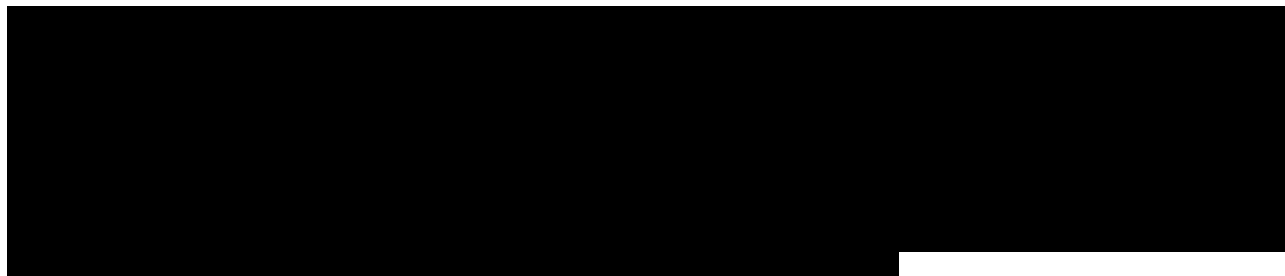
9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji

Tabela 51. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne dotyczące stosowania belimumabu w SLE - podsumowanie

	Kraj / region	Organizacja (skrót), rok	Rekomendacja			Uwagi	
			Pozytywna	Pozytywna z ograniczeniami	Negatywna		
Rekomendacje kliniczne	Polska	Szmyrka-Kaczmarek 2012	+			Zalecany szczególnie u pacjentów z aktywną postacią choroby (podwyższone miano przeciwciał anty ds-DNA, zmniejszony poziom składowych dopełniacza, konieczność stosowania GKS)	
		Narbutt 2012	+				
		Majdan 2012	+			Zalecany szczególnie u pacjentów z aktywną postacią choroby (wysokie miano przeciwciał anty ds-DNA, niski poziom składowych dopełniacza)	
		Kur-Zalewska 2011	+			Zalecany szczególnie u pacjentów opornych na standardowe leczenie	
	Francja	Prescrire, 2013			+	Lek sygnowany jako „nic nowego” – potencjalnie ciężkie reakcje nadwrażliwości, zagrożenia zakaźne i rakotwórcze	
	Niemcy	IQWiG, 2012			+	Brak potwierdzenia, że BEL zapewnia dodatkową korzyść w leczeniu SLE	
	Wielka Brytania	NICE, 2012			+	Brak pewnych dowodów na skuteczność kliniczną	
	Kanada	HPFB, HC, 2011	+			Odpowiedni stosunek korzyści do ryzyka	
	USA	AHRQ, 2012	+			Niezbędne są terapie spowalniające postęp choroby, prowadzące do remisji, łagodzące jej objawy	
Rekomendacje refundacyjne	Francja	HAS, 2012	+			Korzyść ze stosowania BEL jest znaczna, poprawa rzeczywistej korzyści jest niewielka	
	Niemcy,	IQWiG, 2012			+	Brak potwierdzenia, że BEL zapewnia dodatkową korzyść w leczeniu SLE; zwrócono też uwagę na niekompletne obliczenia co do rocznego kosztu leczenia	
	Wielka Brytania	Walia	NICE, 2011			+	Zbyt wysoki współczynnik koszt-efekt dla BEL w porównaniu z terapią standardową
		Szkocja	SMC, 2012			+	Nie przedstawiono wystarczająco solidnego uzasadnienia ekonomicznego
	Wielka Brytania		AWMSG, 2013			+	Spełnione kryteria wykluczenia oceny AWMSG
			NHS Cumbria, 2012			+	Technologia nieopłacalna
			GMMM, 2012	+			Lek przepisują lekarze specjaliści
Kanada	CADTH, 2012			+	Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest wyższy niż wartość deklarowana przez producenta leku		

Odnaleziono 9 rekomendacji klinicznych dotyczących stosowania belimumabu w leczeniu aktywnej postaci toczenia rumieniowatego układowego (SLE). Wszystkie rekomendacje polskie oraz kanadyjska HPFB HC 2011 i amerykańska AHRQ 2012 rekomendują stosowanie belimumabu w tym wskazaniu. W rekomendacjach pozytywnych podkreślano, że lek Benlysta może być cenną alternatywą terapeutyczną u chorych, u których nie udaje się uzyskać spowolnienia aktywności choroby, mimo stosowania konwencjonalnych leków immunosupresyjnych. Wskazywano również, że lek ten ma korzystny profil skuteczności i bezpieczeństwa na podstawie badań klinicznych przeprowadzonych wśród chorych na SLE, a także prowadzi do istotnego zmniejszenia aktywności choroby mierzonej w skali SLEDAI, a więc może łagodzić przebieg różnych narządowych postaci toczenia. Poza tym podkreślano, że terapia belimumabem

Kraj	Refundacja (tak/nie)	Poziom refundacji (%)	Warunki refundacji (ograniczenia)	Instrumenty podziału ryzyka (tak/nie)

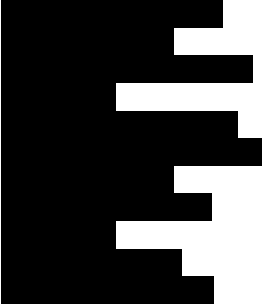



⁶ Na podstawie danych publikowanych przez Eurostat (<http://epp.eurostat.ec.europa.eu/portal/page/portal/eurostat/home/>), stan na luty 2013 r.

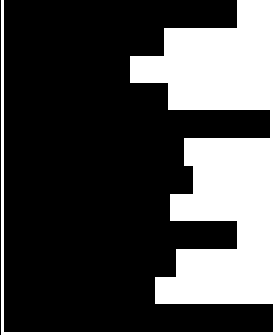

11. Opinie ekspertów

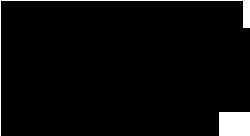

Opinie ekspertów klinicznych

Tabela 53. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania belimumabu w leczeniu aktywnej postaci toczenia rumieniowego układowego (SLE)

Ekspert	Argumenty odnośnie finansowania ramach wykazu świadczeń gwarantowanych		Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
	za	przeciw	
	<p>„Zgodnie z Charakterystyką Produktu Lecniczego Benlysta jest wskazana jako lek uzupełniający u dorosłych chorych z aktywnym, seropozytywnym SLE o wysokim stopniu aktywności choroby (np. z obecnością przeciwciał przeciwko dsDNA i z niskim stężeniem dopełniacza), pomimo stosowania standardowego leczenia. Z powodu niepotwierdzonej w badaniach klinicznych skuteczności, belimumab nie powinien być stosowany u chorych na SLE przebiegający z zagrożeniem życia i z zagrożeniem funkcji zajętych narządów, w tym ciężkim neurologicznym i nerkowym LN. Znalazło to potwierdzenie w najnowszych rekomendacjach zarówno Europejskiej Ligi Antyreumatycznej (EULAR) jak i Amerykańskiego Towarzystwa Reumatologicznego (ACR) z lipca 2012 w których nie umieszczono go w terapii zalecanej (w amerykańskich wspomniano o możliwości jego korzystnego działania). W przypadku braku poprawy po 6 miesiącach terapii należy rozważyć odstawienie leku. Ale z drugiej strony istotnie zmniejsza aktywność TRU ocenianą za pomocą złożonego indeksu odpowiedzi SRI, zdefiniowanego jako zmniejszenie aktywności o co najmniej 4 punkty w skali SELENA-SLEDAI bez wystąpienia nowego aktywnego zajęcia jakiegokolwiek narządu w skali BILAG i bez pogorszenia ogólnego stanu zdrowia w globalnej ocenie lekarza- PGA (<i>physician global assessment</i>). Zmniejsza również częstość zaostrzeń TRU i pozwala zredukować dawkę GKS. Wykazano ponadto, że belimumab powoduje szybką i stałą poprawę serologiczną, w tym zmniejszenie stężenia przeciwciał anty-dsDNA oraz normalizację stężenia immunoglobulin i dopełniacza. Z tego powodu powinien znaleźć miejsce w leczeniu wybranych chorych w warunkach ściśle kontrolowanego jego użycia.”</p>	Brak	<p>„Lek powinien być stosowany tylko w ośrodkach posiadających doświadczenie w leczeniu ciężkich postaci toczenia. Proponuję określić je jako hospitalizacja co najmniej 20 chorych rocznie, oddział reumatologii lub chorób wewnętrznych zlokalizowany w szpitalu wieloprofilowym posiadającym pełne całodobowe zabezpieczenie laboratoryjne, diagnostyki obrazowej, konsultacji doraźnych neurologicznych, hematologicznych, nefrologicznych, ośrodek intensywnej opieki medycznej.”</p>


Ekspert	Argumenty odnośnie finansowania ramach wykazu świadczeń gwarantowanych		Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
	za	przeciw	
	<p>„Belimumab, nowa terapia dostępna w leczeniu toczenia rumieniowatego układu (TRU) stanowi odpowiedź na wiele dotychczas niespełnionych potrzeb terapeutycznych w tej chorobie:</p> <ul style="list-style-type: none"> i. Pomimo poprawy na przestrzeni lat rokowania nadal umieralność w TRU jest > 2x wyższa niż w populacji ogólnej; ii. Większy dostęp i częstsze stosowanie terapii standardowej TRU nie zmniejszył częstości występowania objawów trwałego uszkodzenia w przebiegu choroby (disease damage) ani częstości schyłkowej niewydolności nerek iii. Terapia standardowa TRU u wielu chorych jest nieefektywna w indukcji/podtrzymaniu stanu niskiej aktywności choroby lub remisji iv. Leki immunosupresyjne będące składową terapii standardowej w TRU są odpowiedzialne za nioselektywną supresję immunologiczną, zwiększone ryzyko zakażeń, hepatotoksyczność i inne działania niepożądane v. Glikokortykosteroidy (GKS) są stosowane u większości chorych na TRU, przez większość czasu trwania choroby; ze wzrostem kumulacyjnej dawki GKS narastają objawy uszkodzenia w zakresie narządu ruchu (osteoporoza, złamania osteoporotyczne, jałowa martwica kości), układu sercowo-naczyniowego (zawał mięśnia sercowego, udar mózgu), wzroku (zaćma), rośnie ryzyko cukrzycy <p>W 2 badaniach klinicznych (będących podstawą akceptacji przez FDA belimumabu do leczenia TRU): Belimumab in Subjects with Systemic Lupus Erythematosus- BLISS-52 i BLISS-76, wykazano wyższość belimumabu nad terapią standardową w TRU (standard of care, SOC)</p> <ul style="list-style-type: none"> i. Belimumab w dawce 10mg/kg stosowany łącznie z terapią standardową (SOC) wykazał istotnie częściej poprawę w aktywności choroby vs SOC (43.2 vs 33.5%; p = 0.017) ii. B. istotnie zmniejszył ryzyko ciężkiego zaostrzenia w ciągu 76 tygodni leczenia (1 mg/kg - 34%, p = 0.023, 10 mg/kg - 23%, p = 0.13) iii. B. istotnie wpływał na zmniejszenie aktywności serologicznej TRU (redukcja miana anty-dsDNA, wzrost stężenia składników C3 i C4 komplementu) iv. B. zmniejszał ogólną aktywność TRU, szczególnie w zakresie objawów mięśniowo-szkieletowych, skórno-śluzówkowych i zapalenia naczyń v. U chorych leczonych B.+SOC istotnie częściej możliwa była redukcja dawki GKS oraz istotnie rzadziej było konieczne zwiększenie dawki GKS w porównaniu z chorymi leczonymi SOC vi. B. istotnie wpływał na zmniejszenie zmęczenia i poprawę jakości życia u chorych na TRU vii. B. był dobrze tolerowany oraz wykazywał bardzo dobry profil bezpieczeństwa w wieloletniej obserwacji” 	<p>„Brak udowodnionego wpływu na powikłania nefrologiczne i neurologiczne TRU”</p>	<p>„Po uwzględnieniu ograniczeń aktualnie dostępnej terapii standardowej TRU istnieje potrzeba wprowadzenia nowego leku, skierowanego specyficznie na patomechanizm TRU, leku, który zredukuje aktywność choroby bez zwiększenia ryzyka poważnych działań niepożądanych. Belimumab spełnia te warunki. Rekomenduję ten produkt do finansowania ze środków publicznych.”</p>

Ekspert	Argumenty odnośnie finansowania ramach wykazu świadczeń gwarantowanych		Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
	za	przeciw	
	<p>„Uważam, że pierwszy lek biologiczny Benlysta /Belimumab/ zarejestrowany w Stanach Zjednoczonych i Europie do leczenia Toczenia Rumieniowatego Układowego powinien być (dla wybranych chorych) finansowany ze środków publicznych w Polsce. Wśród chorych na toczęń jest grupa chorych z przewlekłą aktywną chorobą u których dostępnymi metodami leczenia nie udaje się uzyskać remisji choroby. Chorzy ci zwykle - długotrwale leczeni są średnimi dawkami glikokortykoidów - przewlekłe otrzymują leczenie immunosupresyjne. Zaproponowany program lekowy daje szansę uzyskania dotychczas nieosiągalnej remisji choroby za pomocą nowego leku. Czas leczenia w programie jest ściśle limitowany tak więc w razie nieskuteczności terapii lek nie jest niepotrzebnie podawany. Osiągnięcie w toczniu remisji pozwala zwykle na dłuższe jej utrzymywanie przy pomocy leków syntetycznych. Tak więc uważam, że jest uzasadnione finansowanie leczenia dla wybranych kwalifikujących się do terapii chorych — bo pozwoli to na znaczne poprawienie długotrwałego rokowania w tej poważnej chorobie.”</p>	<p>„Czas leczenia w programie lekowym jest ściśle określony; kryteria włączenia chorych do programu ściśle wyznaczone tak więc ryzyko niekoniecznych terapii jest bardzo małe a tylko takie nieuzasadnione stanem klinicznym chorego finansowanie terapii ze środków publicznych nie jest uzasadnione.”</p>	<p>„Terapia lekiem Benlysta /Belimumab/ powinna być finansowana w programie lekowym dla wybranych chorych na przewlekłą aktywną Toczeń Rumieniowaty Układowy spełniających kryteria włączenia do programu z częstymi nawrotami choroby — których dla opanowania aktywności choroby konieczne jest przewlekłe kontynuowanie leczenia dużymi dawkami glikokortykoidów i leków immunosupresyjnych w celu podjęcia próby uzyskania remisji choroby.”</p>
	<p>„Skuteczność i bezpieczeństwo leku potwierdzono w dwóch dużych, wieloośrodkowych, randomizowanych, kontrolowanych placebo badaniach klinicznych, w których uczestniczyło ponad 1600 pacjentów z aktywną postacią SLE. Zastosowanie leku może istotnie obniżyć aktywność choroby, zmniejszyć częstość zaostrzeń i ograniczyć rozwój powikłań narządowych u pacjentów z aktywną postacią SLE nieodpowiadających na dostępne standardowe metody terapii, w tym leki immunosupresyjne. Aktualne polskie wytyczne wskazują belimumab jako możliwą opcję terapeutyczną dla chorych z przewlekłą aktywną postacią choroby, jeśli nie stwierdza się adekwatnej odpowiedzi na skojarzone leczenie konwencjonalne lub zachodzi zbyt duża liczba działań niepożądanych terapii. Leczenie belimumabem może pozwolić na redukcję wysokich dawek stosowanych przewlekłe GKS. Belimumab jest refundowany w 15 krajach Europy.”</p>	<p>„Argumentem przeciw może być wysoki koszt terapii. Biorąc jednak pod uwagę zapisy programu lekowego oraz charakterystykę produktu leczniczego tylko niewielki odsetek chorych na SLE spełni kryteria kwalifikacji.”</p>	<p>„(...) wydaje się zasadnym refundowanie Benlysty (belimumabu) w leczeniu ściśle zdefiniowanej w ramach programu lekowego populacji pacjentów z aktywną postacią toczenia rumieniowatego układuowego.”</p>

Ekspert	Argumenty odnośnie finansowania ramach wykazu świadczeń gwarantowanych		Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
	za	przeciw	
	„Toczeń rumieniowaty układowy jest chorobą, w której śmiertelność jest 3-krotnie wyższa niż w grupie osób zdrowych. Dotychczas stosowane leki w leczeniu tej choroby u znacznej części chorych nie powodowały remisji a ich objawy niepożądane często zwiększały śmiertelność. Od wielu lat nie wprowadzono również żadnego nowego leku do skutecznego leczenia tej choroby. Dlatego każda terapia, która zwiększy skuteczność leczenia toczenia, przy dużym profilu bezpieczeństwa powinna być finansowana ze środków publicznych.”	„Tylko w sytuacjach, w których prognozowanie skuteczności leczenia tym lekiem będzie złe, lub wcześniej nie wykorzystano dotychczas dostępnych metod leczenia tej choroby.”	„Bardzo duży postęp w terapii chorób reumatycznych w ciągu ostatnich lat spowodował radykalną poprawę w efektywności leczenia tych chorób. Niestety postęp ten, głównie dotyczy reumatoidalnego zapalenia stawów, tzw. spondyloartropatii (np. ZZSK i LZS), młodzieńczego zapalenia stawów i osteoporozy. Nadal brak jest skutecznych metod leczenia sklerodermy, polymiositis czy toczenia rumieniowatego układowego ciężkich układowych chorób. Wprowadzenie nowego leku w leczeniu toczenia rumieniowatego układowego dla lekarza praktyka daje nową możliwość uzyskania poprawy lub nawet remisji choroby u chorych, u których zostały wyczerpane już wszystkie dostępne opcje terapeutyczne.”
	„Program terapeutyczny powinien być finansowany ze środków publicznych z uwagi na możliwość zmniejszenia występowania zaostrzeń toczenia rumieniowatego układowego. Jest to przewlekła choroba układowa charakteryzująca się występowaniem autooprzeciwciał i zajęciem życiowo ważnych układów jak centralnego układu nerwowego , serca, nerek czy układu oddechowego. Zaniechanie leczenia czy stosowanie nieodpowiedniego leczenia w opornej na standardowe leczenie postaci choroby może prowadzić do postępującego uszkodzenia życiowo ważnych narządów, w tym również do przedwczesnej śmiertelności .”	„W moim przekonaniu program jest dedykowany dla stosunkowo małej liczebnie grupy chorych i nie powinien stanowić dużego obciążenia dla budżetu. Nie są natomiast znane długoterminowe badania obserwacyjne, gdyż lek został niedawno zarejestrowany i przyszła modyfikacja programu terapeutycznego (za okres 2 lat) powinna uwzględniać nowe dane naukowe wynikające z zastosowania tego leku na większej grupie chorych.”	„Wprowadzenie tego programu do realizacji będzie miało bardzo istotny wpływ na polepszenie stanu zdrowia u tych chorych zarówno w aspekcie leczenia chorych z ciężkimi postaciami toczenia, u których dotychczasowe leczenie nie przyniosło efektu jak i zmniejszenia konieczności stosowania dużych dawek glikokortykoidów, co często jest powodem rozlicznych przewlekłych objawów niepożądanych, w tym również tych przyczyniających się do zwiększonej umieralności chorych (większe prawdopodobieństwo ciężkich infekcji czy złamań osteoporotycznych).”

Opinie organizacji reprezentujących pacjentów

Tabela 54. Opinie organizacji reprezentujących pacjentów w sprawie finansowania belimumabu w leczeniu aktywnej postaci toczenia rumieniowatego układowego (SLE)

Ekspert	Argumenty odnośnie finansowania w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych		Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
	Za	przeciw	
	„Do tej pory chorzy na toczeń mogli korzystać z leków stworzonych do leczenia innych chorób i jedynie zaadaptowanych do ich przypadku. Leki takie jak cyklofosfamid, kortykosteroidy czy Mykofenolan mofetilu pomimo udowodnionej skuteczności posiadają liczne efekty uboczne. Benlysta jest pierwszym lekiem stworzonym do leczenia toczenia układowego o potwierdzonej badaniami skuteczności w określonych przypadkach. Uważamy, że zasadne jest w określonych przypadkach takie leczenie refundować.”	„Obecnie brak jest odpowiedzi jak długo należy stosować terapie Benlysta. Można jedynie przypuszczać, że lek powinien być stosowany w okresach wzmożonej aktywności choroby. Nie jest jednak znany okres przez jaki należy stosować lek po wyciszeniu choroby. Konieczne są dalsze badania i analizy oparte na większych grupach chorych. Martwi nas nieco jego ograniczona skuteczność tzn. nie jest to lek do leczenia każdej postaci toczenia, bo nie każdy z toczeniem może go stosować.”	„Pomimo początkowego etapu na jakim znajduje się wykorzystanie preparatu Benlysta do leczenia chorych z aktywnym toczeniem układowym, nie można odmówić w uzasadnionych przypadkach refundacji wysokich kosztów terapii pacjentom w naszym kraju. Szczególnie ze choroba ta dotyka ludzi młodych, w przeważającej większości kobiety, uniemożliwiając im normalną egzystencję. Bardzo dobrym krokiem AOTM była decyzja Rady Przejrzystości z dn. 27.03.2012 roku w sprawie objęcia refundacją MMF chorych na nefropatie toczniowa. Była to przełomowa decyzja otwierająca przed chorymi na toczeń nowe perspektywy lepszego i mniej obciążającego skutkami ubocznymi leczenia, znacznie poprawiającego komfort życia pacjentów. Dlatego brak zgody na refundację Benlysty w naszej opinii będzie można uważać za zatrzymanie się czy wręcz zawrócenie z obranej drogi mającej na celu ulżenie losowi chorych na ta podstępna i wyniszczająca chorobę jaką jest toczeń.”

12. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Wnioski o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktów leczniczych: **Benlysta (belimumab) 120 mg** oraz **Benlysta (belimumab) 400 mg** we wskazaniu: w ramach programu lekowego: „**Leczenie aktywnej postaci toczenia rumieniowatego układowego (SLE) przy wykorzystaniu substancji czynnej belimumab**”, zostały przekazane do AOTM dnia 18 kwietnia 2013 r. w celu przygotowania analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy o refundacji. Do wniosków dołączono komplet analiz farmakoekonomicznych oraz projekt programu lekowego „Leczenie aktywnej postaci toczenia rumieniowatego układowego (SLE) przy wykorzystaniu substancji czynnej belimumab (ICD-10 M32 Toczeń rumieniowaty układowy: M32.1+ Toczeń rumieniowaty układowy z zajęciem narządów Choroba Libman-Sacksa (139.)*), M32.8 Inne postaci toczenia rumieniowatego układowego, M32.9 Nieokreślony toczeń rumieniowaty układowy)”.

Problem zdrowotny

Toczeń rumieniowaty układowy (ang. *systemic lupus erythematosus* - SLE) jest przewlekłą, wieloukładową chorobą zapalną o prawdopodobnej etiologii autoimmunologicznej. Większość chorych stanowią kobiety, chorują 6–10-krotnie częściej niż mężczyźni. Blisko 2/3 zachorowań występuje między 16. a 55. r.ż. Badania epidemiologiczne przeprowadzone w Wielkiej Brytanii wskazują na chorobowość rzędu 25–28 przypadków na 100 tys. osób w ogólnej populacji kraju (wiek ≥ 18 lat) oraz znacznie wyższą u osób rasy czarnej (pochodzenia afrokaraimskiego – 112–207/100 tys. mieszkańców) i pochodzenia azjatyckiego (47–93/100 tys.). Zapadalność w krajach europejskich kształtuje się natomiast na poziomie 1,9–5 przypadków na 100 tys. dorosłych osób rocznie.

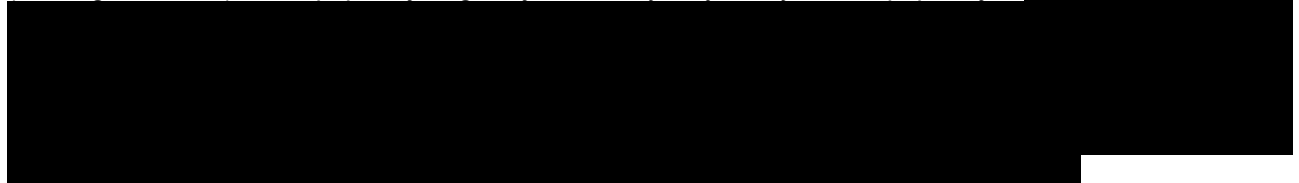
Alternatywne technologie medyczne

Standardowy schemat leczenia SLE jest zależny od aktywności choroby oraz obecności zmian w narządach i może zawierać: glikokortykosteroidy, leki przeciwmalaryczne, niesteroidowe leki przeciwzapalne, leki immunosupresyjne. Belimumab porównano z istniejącą praktyką kliniczną: placebo podawane w połączeniu ze standardową terapią: niesteroidowe leki przeciwzapalne (NSLPZ), glikokortykosteroidy, leki przeciwmalaryczne, leki immunosupresyjne. Wybór jest zasadny. Komparatorem powinna być istniejąca praktyka, która może zostać zastąpiona przez interwencję wnioskowaną. Należy jednak mieć na uwadze, że **Benlysta jest lekiem uzupełniającym** i nie może zastąpić żadnego z leków stosowanych w terapii standardowej.

Skuteczność kliniczna

Do przeglądu systematycznego włączono dwa pierwotne, podwójnie zaślepienie badania z randomizacją (BLISS-52 i BLISS-76) porównujące bezpośrednio belimumab (BEL) z placebo (PLC) – obie interwencje w skojarzeniu z terapią standardową – w leczeniu toczenia rumieniowatego układowego (SLE). Wyniki badań przytoczono na podstawie publikacji źródłowych (Navarra 2011, Furie 2011, Van Vollenhoven 2012, Manzi 2012, Stohl 2012) oraz dokumentów wewnętrznych firmy (pliki „data on file”).

Wyniki badań włączonych do analizy głównej przedstawiono osobno dla każdego z badań (heterogeniczność) dla populacji ogólnej oraz wyodrębnionych subpopulacji:



W **populacji ogólnej** według badań BLISS-52 i BLISS-76 po 52 tyg. zanotowano **istotną statystycznie przewagę** belimumabu (BEL) nad placebo (PLC) – obie interwencje w skojarzeniu z terapią standardową dla punktów końcowych (BEL vs PLC - odsetek pacjentów):

- Odpowiedź na leczenie (SRI):
 - BLISS-52: 58 vs 44; $OR_{95\%CI}=1,76$ [1,25; 2,48]; $RB_{95\%CI}=1,32$ [1,12; 1,56], $NNT_{95\%CI}= 8$ [5; 18];
 - BLISS-76: 43,2 vs 33,5; $OR_{95\%CI}=1,51$ [1,06; 2,17]; $RB_{95\%CI}=1,29$ [1,04; 1,60], $NNT_{95\%CI}= 11$ [6; 62];
- Komponenty odpowiedzi na leczenie:
 - ≥ 4 punktowa redukcja w skali SELENA-SLEDAI:
 - BLISS-52: 58,0 vs 46,0; $OR_{95\%CI}=1,64$ [1,16; 2,31]; $RB_{95\%CI}=1,27$ [1,08; 1,49]; $NNT_{95\%CI}= 9$ [5; 25];

- BLISS-76: 46,5 vs 35,5; OR_{95%CI}=1,60 [1,12; 2,28]; RB_{95%CI}=1,32 [1,08; 1,61]; NNT_{95%CI}=9 [6; 34];
- Brak nowego stopnia zajęcia organów BILAG 1A/2B:
 - BLISS-52: 81,0 vs 73,0; OR_{95%CI}=1,60 [1,06; 2,43]; RB_{95%CI}=1,11 [1,02; 1,22]; NNT_{95%CI}=13 [7; 73];
- Brak pogorszenia w skali PGA
 - BLISS-52: 80,0 vs 69,0; OR_{95%CI}=1,73 [1,16; 2,58]; RB_{95%CI}=1,15 [1,04; 1,27]; NNT_{95%CI}=10 [6; 32];
- Zaostrzenia choroby ogółem:
[REDACTED]
- Poważne zaostrzenia choroby:
[REDACTED]
- Redukcja dawki glikokortykosteroidów (GKS) o $\geq 50\%$:
 - BLISS-52: 28,0 vs 18,0; OR_{95%CI}=1,78 [1,11; 2,87]; RB_{95%CI}=1,56 [1,10; 2,23]; NNT_{95%CI}=11 [6; 45]
- Zwiększenie dawki GKS z wartości początkowej $\leq 7,5$ mg/d do $>7,5$ mg/d:
 - BLISS-52: 20,0 vs 36,0; OR_{95%CI}=0,44 [0,21; 0,91]; RR_{95%CI}=0,55 [0,33; 0,90], NNH_{95%CI}=7 [4; 35]
- Utrzymująca się redukcja dawki GKS z wartości początkowej $>7,5$ mg/d:
 - BLISS-52: 28,0 vs 15,0; OR_{95%CI}=2,18 [1,29; 2,77]; RB_{95%CI}=1,85 [1,25; 2,77]; NNT_{95%CI}=8 [5; 21]

W badaniu BLISS-76 po 52 tyg. dla dwóch komponentów SRI (brak nowego stopnia zajęcia organów BILAG 1A/2B i brak pogorszenia w skali PGA), [REDACTED] a także po 76 tyg. dla poważnych zaostrzeń choroby oraz odnośnie wszystkich wyników dotyczących SRI nie osiągnięto istotności statystycznej.

[REDACTED]

[REDACTED]

Skuteczność praktyczna

[REDACTED]

Bezpieczeństwo

W ramach analizy bezpieczeństwa bazowano na wynikach badań BLISS-52 i BLISS-76 oraz dodatkowo przedstawiono dane z ChPL i [REDACTED]

W populacji ogólnej odsetek zgonów był niski i porównywalny pomiędzy grupą BEL i PLC po 52 tyg. (BLISS-52) [REDACTED]

[REDACTED] W okresie obserwacji 52 tyg. odnotowano porównywalną częstość występowania zdarzeń niepożądanych zarówno w grupie badanej jak i referencyjnej, a najczęściej obserwowane zdarzenia niepożądane w grupie BEL to: bóle głowy, infekcje dróg oddechowych, ból stawów i grypa. [REDACTED]

Według ChPL reakcje niepożądane występujące bardzo często (>1/10) to: zakażenia bakteryjne (np. zapalenie oskrzeli, zapalenie pęcherza moczowego), biegunka i nudności, reakcje niepożądane występujące często (od 1/100 do <1/10) to: wirusowe zapalenie żołądka i jelit, zapalenie gardła, zapalenie jamy nosowej i gardła, leukopenia, reakcje nadwrażliwości, depresja, bezsenność, migrena, bóle kończyn, reakcje na wlew dożylny i gorączka.

[REDACTED]

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wpływ na budżet płatnika publicznego

W analizie wyznaczono wydatki, jakie poniesie NFZ w przypadku gdy:

-



W obliczeniach uwzględniono kategorie kosztowe właściwe dla programów lekowych. Przy szacowaniu populacji oparto się na zagranicznych danych epidemiologicznych oraz opinii jednego eksperta medycznego.



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Uwagi do zapisów programu lekowego

Niektóre zapisy proponowanego programu są nieprecyzyjne i budzą wątpliwości interpretacyjne (patrz str. 18).

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono 9 rekomendacji klinicznych dotyczących stosowania belimumabu w leczeniu aktywnej postaci toczenia rumieniowatego układowego (SLE). Wszystkie rekomendacje polskie oraz kanadyjska HPFB HC 2011 i amerykańska AHRQ 2012 rekomendują stosowanie belimumabu w tym wskazaniu. W rekomendacjach pozytywnych podkreślano, że lek Benlysta może być cenną alternatywą terapeutyczną u chorych, u których nie udaje się uzyskać spowolnienia aktywności choroby, mimo stosowania konwencjonalnych leków immunosupresyjnych. Wskazywano również, że lek ten ma korzystny profil skuteczności i bezpieczeństwa na podstawie badań klinicznych przeprowadzonych wśród chorych na SLE, a także prowadzi do istotnego zmniejszenia aktywności choroby mierzonej w skali SLEDAI, a więc może łagodzić przebieg różnych narządowych postaci toczenia. Poza tym podkreślano, że terapia belimumabem pozwala na redukcję dawki stosowanych przewlekłe GKS, a stosunek korzyści do ryzyka ze stosowania Benlysty jako terapii uzupełniającej jest pozytywny.

Trzy rekomendacje kliniczne są negatywne: francuskiego Prescrire 2013, niemieckiego IQWiG 2012 i brytyjskiego NICE 2012. Zwracano w nich uwagę na występowanie potencjalnie ciężkich działań niepożądanych (Prescrire), brak potwierdzonej dodatkowej korzyści ze stosowania belimumabu (IQWiG) oraz brak pewnych dowodów na skuteczność kliniczną belimumabu w porównaniu z opieką standardową (NICE).

Odnalezione rekomendacje refundacyjne pochodzą z 8 instytucji. Dwie z nich są pozytywne: francuskiego HAS 2012 i brytyjskiego GMMMG 2012, HAS wyraził przy tym chęć ponownej oceny leku za 2 lata od wydania rekomendacji. Zgodnie z zaleceniami GMMMG, belimumab należy podawać zgodnie z algorytmem, a decyzja o rozpoczęciu terapii powinna być ograniczona do lekarzy specjalistów.

Pozostałe rekomendacje (sześć) są negatywne. Wskazywano w nich na brak potwierdzenia, że belimumab zapewnia dodatkową korzyść w leczeniu pacjentów z SLE, zbyt wysoki współczynnik koszt-efekt dla belimumabu w porównaniu ze standardową terapią, brak wystarczająco solidnego uzasadnienia ekonomicznego, brak opłacalności wnioskowanej technologii oraz podkreślano niepewne korzyści kliniczne (jakość życia, zmniejszenie dawki prednizonu) ze stosowania belimumabu.

13. Źródła

Piśmiennictwo

1. **ACR 1999** Guidelines for referral and management of systemic lupus erythematosus in adults. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Systemic Lupus Erythematosus Guidelines. *Arthritis Rheum.* 1999 Sep;42(9):1785-96
2. **AHRQ 2012** Agency for Healthcare Research and Quality, Horizon Scanning Status Update: May 2012
3. **AWMSG 2013** All Wales Therapeutics and Toxicology Centre, Medicines Not Meeting AWMSG Criteria For Appraisal, 08.02.2013
4. **Beers 2008** Beers M H, Porter R S, Jones T V, Kplan J L, Berkwits M. The Merck manual – podręcznik diagnostyki i terapii. Elsevier Urban & Partner Wrocław. Wydanie trzecie polskie 2008: s.340-345
5. **Bernatsky 2006** -Bernatsky S, Boivin JF, Joseph L. *Mortality in Systemic Lupus Erythematosus.* *Arthritis Rheum.* 2006 Aug;54(8):2550-7.
6. **Białynicki-Birula 2005** Białynicki-Birula R., Kołodziej T. Leczenie toczenia rumieniowatego. *Terapia*, 2005 (163), Str: 37-40.
7. **Boyce 2012** Boyce E., Bryan E, Cusco E. Belimumab: review of use in systemic lupus erythematosus. *Clinical Therapeutics* 2012
8. **CADTH 2012** Common Drug Review, CDEC Final Recommendation – April 25, 2012: “BELIMUMAB (Benlysta – GlaxoSmithKline Inc.) Indication: Systemic Lupus Erythematosus”
9. **Cervera 2003** Cervera R, Khamashta MA, Font J, Sebastiani GD, Gil A, Lavilla P, Mejía JC. Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 10-year period: a comparison of early and late manifestations in a cohort of 1,000 patients. *Medicine (Baltimore).* 2003 Sep;82(5):299-308.
10. **ChPL Benlysta** http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002015/WC500110150.pdf
11. **ChPL Benlysta** Charakterystyka Produktu Leczniczego Benlysta®
12. **Chwalińska-Sadowska 2004** Chwalińska-Sadowska H, Olesińska M. Toczeń rumieniowaty układowy (Standardy PTR). *Reumatologia*, 2004, T. 42, Suplement 1
13. **Connock 2011** Evidence Review Group Report commissioned by the National Health Service Research & Development Programme on behalf of the National Institute for Health and Clinical Evidence. *Belimumab for the treatment of active autoantibody-positive systemic lupus erythematosus.* Technology Assessment Programme as project number: 10/73/01.
14. **D’Cruz 2007** D’Cruz David P, Munther A Khamashta, Graham R V Hughes. Systemic lupus erythematosus. *Lancet* 2007; 369: 587–96
15. **EBM Guidelines** Systemic lupus erythematosus (SLE). Finnish Medical Society Duodecim. Systemic lupus erythematosus (SLE). In: EBM Guidelines. Evidence-Based Medicine
16. **FDA 2011** <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.DrugDetails>
17. **FDA label** http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/125370s016lbl.pdf
18. **Furie 2009** Furie RA, Petri MA, Wallace DJ, Ginzler EM, Merrill JT, Stohl W, Chatham WW, Strand V, Weinstein A, Chevrier MR, Zhong ZJ and Freimuth W. Novel evidence-based systemic lupus erythematosus responder index. *Arthritis Rheum* 2009 61:1143-1151.
19. **Furie 2011** Furie R., Petri M., Zamani O., Cervera R., Wallace D. A phase 3 randomized, placebo-controlled study of belimumab, a monoclonal antibody that inhibits BlyS, In patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis & Rheumatism.* Accepted: Aug 09 2011 (publikacja nadesłana przez Firmę Zlecającą).
20. **GMMMG 2012** Greater Manchester Medicines Management Group, 24th January 2012, Belimumab (Benlysta®) for Systemic lupus erythematosus (SLE)
21. **GSK 2012** Komunikat do fachowych pracowników ochrony zdrowia, dotyczący związku pomiędzy stosowaniem produktu leczniczego Benlysta (belimumab) a reakcjami nadwrażliwości oraz reakcjami związanymi z podaniem dożylnym leku. GSK 27 lutego 2012 r. Warszawa.
22. **HAS 2012** Haute Autorite de Sante, Commission de la Transparence, Avis, 29 février 2012, BENLYSTA 120 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion Flacon de 120 mg (CIP : 580 875-8); BENLYSTA 400 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion Flacon de 400 mg (CIP : 580 876-4)
23. **HPFB, HC 2011** Health Products and Food Branch, Health Canada, Summary Basis of Decision (SBD) BENLYSTA™ Belimumab, 120 mg/vial and 400 mg/vial, powder for solution
24. **IQWIG 2012** Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen -Berichte – Nr. 128 Belimumab – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Belimumab – Benefit assessment according to § 35a Social Code Book V1 (Extract)

25. **Kur-Zalewska 2011** Kur-Zalewska, J.; Tłustochowicz W.; „Leczenie toczenia rumieniowatego układowego. Część II. Rola leków biologicznych” Reumatologia 2012; 50, 6: 515–521
26. **Majdan 2012** Majdan M.; „Toczeń rumieniowaty układowy” Reumatologia 2012; 50, 2: 103–110
27. **Manzi 2012** Manzi Susan, Sánchez-Guerrero Jorge, T Merrill Joan, Furie Richard. 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 May 11.
28. **Merrill 2012** Merrill JT, Ginzler EM, Wallace DJ, McKay JD, Lisse JR, Aranow C, Wellborne FR, Burnette M, Condemi J, Zhong ZJ, Pineda L, Klein J, Freimuth WW; on Behalf of the LBSL02/99 Study Group. Long-term safety profile of belimumab plus standard therapy in patients with systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum. 2012 Jun 5.
29. **Narbutt 2012** Narbutt, J.; „Nowe perspektywy leczenia toczenia rumieniowatego układowego” Przegl. Dermatol 2012, 99, 125–136
30. **Navarra 2011** Navarra SV, Guzman RM, Gallacher AE., Hall S, Levy RA, Jimenez RE, Li EK, Thomas M, Kim HY, Leon MG, Tanasescu C, Nasonov E, Lan JL, Pineda L, Zhong ZJ, Freimuth W, and Petri MA. Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised, placebocontrolled, phase 3 trial. Lancet 2011 377:721-731.
31. **NHS Cumbria 2013** The Newsletter of the Cumbria Area Prescribing Committee, September 2012 No. 20
32. **NICE 2011** Belimumab for the treatment of active autoantibody-positive systemic lupus erythematosus. Evidence Review Group Report commissioned by the National Health Service Research & Development Programme on behalf of the National Institute for Health and Clinical Evidence. Martin Connock, Senior Research Fellow, Warwick Evidence Ewen Cummins, Health Economist, McMDC Ltd. This report was commissioned by the National Institute for Health Research Health Technology Assessment Programme as project number: 10/73/01
33. **NICE 2012** National Institute for Health and Care Excellence, Final appraisal determination “Belimumab for the treatment of active autoantibody-positive systemic lupus erythematosus”, 04.2012
34. **Olesińska 2006** Olesińska M., Chwalińska-Sadowska H. Nowe trendy w leczeniu toczenia rumieniowatego układowego. "Terapia" nr 2 (175), Luty 2006, Str: 18-21.
35. **Pons-Estel 2010** Pons-Estel GJ, Alarcón GS, Scofield L, Reinlib L, Cooper GS. Understanding the epidemiology and progression of systemic lupus erythematosus. Semin Arthritis Rheum. 2010 February ; 39(4): 257
36. **Prescrire 2013** béliumab (BENLYSTA®) Des risques d'immunodépression, sans efficacité tangible établie, LA REVUE PRESCRIRE AVRIL 2013/TOME 33 N° 354, 258
37. **PSUR** Okresowy rejestr działań niepożądanych PSUR dla preparatu Benlysta® udostępniony przez Firmę Zlecającą.
38. **Samborski 2004** Samborski W. Farmakoterapia toczenia rumieniowatego układowego – nowe kierunki i metody eksperymentalne. Postępy Dermatologii i Alergologii XXI; 2004/1
39. **SMC 2012** Scottish Medicines Consortium, Providing advice about the status of all newly licensed medicines, “Belimumab, 120 mg and 400 mg powder for concentrate for solution for infusion (Benlysta), SMC No. (775/12), 09.03.2012
40. **Stohl 2012** Stohl William, Hiepe Falk, Latinis Kevin M., Thomas Mathew, Scheinberg Morton A, Clarke Ann, Aranow Cynthia, Wellborne Frank R. Belimumab Reduces Autoantibodies, Normalizes Low Complement, and Reduces Select BCellPopulations in Patients With Systemic Lupus Erythematosus.. Arthritis Rheum. 2012 Jan 24.
41. **Szczeklik 2011** Szczeklik A. Choroby wewnętrzne (strony: 1743-1751). Stan wiedzy na rok 2011, Wyd. Medycyna Praktyczna, Kraków 2011
42. **Szmyrka-Kaczmarek 2012** Szmyrka-Kaczmarek, M.; Wiland P. „Belimumab – nowe możliwości leczenia toczenia rumieniowatego układowego” Reumatologia 2012; 50, 4: 349–361
43. **Van Vollenhoven 2012** Van Vollenhoven Ronald F, Michelle A Petri, Ricard Cervera, David A Roth, Beulah N Ji, Christi S Kleoudis, Z John Zhong, William Freimuth. Belimumab in the treatment of systemic lupus erythematosus: high disease activity predictors of response. Ann Rheum Dis. 2012 Apr 5.
44. **Wallace 2009** Wallace DJ, Stohl W, Furie RA, Lisse JR, McKay JD, Merrill JT, Petri MA, Ginzler EM, Chatham WW, McCune WJ, Fernandez V, Chevrier MR, Zhong ZJ and Freimuth WW. A phase II, randomized, doubleblind, placebo-controlled, dose-ranging study of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 2009 61:1168-1178.
45. **Wieliczko 2009** Wieliczko M. Toczeń rumieniowaty układowy. Terapia, 2009, (218) str. 41-45
46. **[Redacted]** Opinia eksperta [Redacted]
47. **Wiglesworth 2010** Wiglesworth AK, Ennis KM and Kockler DR. Belimumab: a BLYS-specific inhibitor for systemic lupus erythematosus. Ann Pharmacother 2010; 44:1955-1961.

48.



49.



14. Załączniki

- Zal. 1. Analiza problemu decyzyjnego belimumabu (Benlysta®) w leczeniu pacjentów z toczeniem rumieniowatym układowym, Instytut Arcana Sp. z o.o., Kraków 2012 r.;
- Zal. 2. Analiza efektywności klinicznej belimumabu (Benlysta®) w porównaniu z placebo w leczeniu pacjentów z toczeniem rumieniowatym układowym otrzymujących terapię standardową Instytut Arcana Sp. z o.o., Kraków 2012 r.;
- Zal. 3. Analiza ekonomiczna belimumabu (preparat Benlysta®) w leczeniu pacjentów z toczeniem rumieniowatym układowym, Instytut Arcana Sp. z o.o., Kraków 2012 r.;
- Zal. 4. Analiza kosztów powikłań narządowych występujących w przebiegu toczenia rumieniowatego układowego, Instytut Arcana Sp. z o.o., Kraków 2011 r.;
- Zal. 5. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia refundacji belimumabu (preparat Benlysta®) w ramach programu lekowego, Instytut Arcana Sp. z o.o., Kraków 2012 r.;
- Zal. 6. Instytut Arcana Sp. z o.o., Kraków 2012 r.;
- Zal. 7. Analiza racjonalizacyjna, Benlysta (belimumab) w leczeniu aktywnej postaci toczenia rumieniowatego układowego (SLE) zgodnie z przedstawionym projektem programu lekowego, , Warszawa, grudzień 2012 r.