



Rekomendacja nr 82/2013

z dnia 8 lipca 2013 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych
w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego
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 w ramach programu
lekowego: „Leczenie aktywnej postaci toczenia rumieniowego
układowego (SLE) przy wykorzystaniu substancji czynnej
belimumab”**

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Benlysta (belimumab), proszek do sporządzania koncentratu do roztworu do infuzji, 120 mg, kod EAN 5909990881123 i Benlysta (belimumab), proszek do sporządzania koncentratu do roztworu do infuzji, 400 mg, kod EAN 5909990881130 w ramach programu lekowego: „Leczenie aktywnej postaci toczenia rumieniowego układowego (SLE) przy wykorzystaniu substancji czynnej belimumab”.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Benlysta (belimumab), proszek do sporządzania koncentratu do roztworu do infuzji, 120 mg, kod EAN 5909990881123 i Benlysta (belimumab), proszek do sporządzania koncentratu do roztworu do infuzji, 400 mg, kod EAN 5909990881130 w ramach programu lekowego: „Leczenie aktywnej postaci toczenia rumieniowego układowego (SLE) przy wykorzystaniu substancji czynnej belimumab”.

Wyniki dostępnych badań wskazują, że stosowanie leku u pacjentów z podwyższonym stężeniem przeciwciał przeciwko dsDNA, niskim poziomem dopełniacza i SELENA-SLEDAI ≥ 10 oraz u pacjentów z podwyższonym stężeniem przeciwciał przeciwko dsDNA, niskim poziomem dopełniacza oraz koniecznością stosowania glikokortykosteroidów, jest skuteczną klinicznie terapią (w porównaniu do placebo) o akceptowalnym profilu bezpieczeństwa.

Ściśle zdefiniowana w kryteriach włączenia do programu populacja oraz kwalifikacja do udziału w programie przez Zespół Koordynacyjny (ZK) do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych zapewni stosowanie leku tylko w uzasadnionych przypadkach.



Przedmiot wniosku

Wnioskodawca, we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku, Benlysta (belimumab, BEL), proszek do sporządzania koncentratu do roztworu do infuzji, 120 mg, kod EAN 5909990881123 i Benlysta, proszek do sporządzania koncentratu do roztworu do infuzji, 400 mg, kod EAN 5909990881130, wystąpił o stosowanie leku w ramach programu lekowego „Leczenie aktywnej postaci toczenia rumieniowatego układowego (SLE) przy wykorzystaniu substancji czynnej belimumab” z deklarowanym poziomem odpłatności: bezpłatnie. Wnioskodawca zaproponował następującą cenę zbytu netto leku- Benlysta 120 mg: [REDACTED] i Benlysta 400 mg: [REDACTED].

Problem zdrowotny

Toczeń rumieniowaty układowy (*systemic lupus erythematosus* - SLE) jest przewlekłą chorobą autoimmunologiczną, rozwijającą się na skutek zaburzeń układu odpornościowego, które prowadzą do przewlekłego procesu zapalnego w wielu tkankach i narządach. Częściej chorują kobiety (szacunkowo 6–10-krotnie częściej niż mężczyźni), ok. 2/3 zachorowań występuje między 16. a 55. rokiem życia. Zapadalność w Europie kształtuje się na poziomie 1,9–5 przypadków na 100 tys. dorosłych osób rocznie, opracowania dotyczące epidemiologii toczenia rumieniowatego układowego w Polsce nie są znane.

Etiologia choroby nie jest do końca poznana; wskazuje się na czynniki hormonalne, genetyczne, środowiskowe i immunologiczne. Do kryteriów, na podstawie których diagnozuje się toczeń rumieniowaty układowy należą: rumień na twarzy, rumień krążkowy, nadwrażliwość na światło słoneczne, owrzodzenia jamy ustnej, zapalenie stawów, zapalenie błon surowiczych, zmiany w nerkach, zaburzenia neurologiczne, zaburzenia hematologiczne, zaburzenia immunologiczne i przeciwciała przeciwjądrowe. Ciężkość choroby zależy bezpośrednio od liczby zajętych narządów i stopnia uszkodzenia narządowego. SLE charakteryzuje się okresami zaostrzenia i remisji.

Rokowanie, nawet w przypadku ciężkich zaostrzeń, jest dobre. Przyczyną zgonów są najczęściej zakażenia lub ciężkie zmiany narządowe (zajęcie ośrodkowego układu nerwowego, układu sercowo-naczyniowego, ostre toczniowe zapalenie płuc, ciężka nefropatia), zwiększona śmiertelność wśród chorych na toczeń związana jest także z przewlekłym podawaniem toksycznych leków (np. infekcje w wyniku długotrwałej immunosupresji, czy osteoporoza spowodowana stosowaniem glikokortykosteroidów, GKS).

Opis wnioskowanego świadczenia

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.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Alternatywna technologia medyczna

Oceniany lek porównano z istniejącą praktyką kliniczną - placebo (PLC) w połączeniu z niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NSLPZ), glikokortykosteroidami, lekami przeciwmalarycznymi i immunosupresyjnymi. Wybór uznano za zasadny, zwracając uwagę na to, że Benlysta - jako lek uzupełniający - nie może zastąpić żadnego z leków stosowanych w terapii standardowej.

Skuteczność kliniczna

Celem przedstawionej analizy klinicznej było porównanie skuteczności klinicznej belimumabu wraz z terapią standardową z placebo wraz z terapią standardową w leczeniu aktywnego toczenia rumieniowatego układowego.

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy (w ramach analizy podstawowej) włączono dwa pierwotne badania z randomizacją: BLISS-52 i BLISS-76. Oba badania były wielośrodkowe i podwójnie zaślepione, 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 aktywnego toczenia rumieniowatego układowego.

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

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

Należy podkreślić fakt, że populacja włączona do badań jest szersza niż wnioskowana (nie wszyscy pacjenci włączeni do badań mieli podwyższony poziom przeciwciał anty-dsDNA i obniżony poziom dopełniacza).

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Dla populacji ogólnej wykazano przewagę BEL (+ terapia standardowa) nad PLC (+ terapia standardowa) dla większości punktów końcowych w 52 i 76 tyg. obserwacji, podobnie dla wyodrębnionych subpopulacji TPL I i TPL II.

W populacji ogólnej według badań BLISS-52 i BLISS-76 po 52 tyg. zanotowano istotną statystycznie przewagę belimumabu nad placebo – obie interwencje w skojarzeniu z terapią standardową dla następujących 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:
 - BLISS-52: 70,7 vs 80,1; OR_{95%CI}=0,60 [0,40; 0,89]; RR_{95%CI}=0,88 [0,80; 0,97]; NNH_{95%CI}=11 [7; 42];
- Poważne zaostrzenia choroby:

[REDAKOWANE]
- Redukcja dawki glikokortykosteroidów (GKS) o ≥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; OR95%CI=0,44 [0,21; 0,91]; RR95%CI=0,55 [0,33; 0,90], NNH95%CI=7 [4; 35]

- Utrzymująca się redukcja dawki GKS z wartości początkowej $>7,5$ mg/d:

 - BLISS-52: 28,0 vs 15,0; OR95%CI=2,18 [1,29; 2,77]; RB95%CI=1,85 [1,25; 2,77]; NNT95%CI=8 [5; 21]

[REDACTED]

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]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDAKTOWANE]

Jakość życia:

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Skuteczność praktyczna

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Bezpieczeństwo stosowania

W odniesieniu do bezpieczeństwa leku bazowano na wynikach badań BLISS-52 i BLISS-76 i danych z charakterystyki produktu leczniczego (ChPL) oraz okresowym raporcie bezpieczeństwa leku (*Periodic Safety Update Report, PSUR*).

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

W okresie obserwacji (52 tyg.) odnotowano porównywalną częstość występowania zdarzeń niepożądanych zarówno w grupie badanej jak i referencyjnej, a najczęściej obserwowanymi zdarzeniami niepożądanymi w grupie BEL były: bóle głowy, infekcje dróg oddechowych, ból stawów i grypa. [REDAKTOWANE]

Zgodnie z ChPL, do reakcji niepożądanych występujących bardzo często (>1/10) należą: 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.

[REDAKTOWANE]

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

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 (nie sprecyzowano jednoznacznie, co terapia standardowa obejmuje), 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]. Analiza wykonana została z perspektywy płatnika publicznego oraz poszerzonej (NFZ + pacjent) w dożywotnim horyzoncie czasowym.

Uwzględniono następujące koszty bezpośrednie: związane z kwalifikacją chorych do programu lekowego, monitorowania pacjentów, stosowania preparatu Benlysta, krótkoterminowe uzależnione od aktualnego poziomu aktywności choroby (wyrażonego w skali SLEDAI), leczenia uszkodzeń narządów i powikłań występujących w przebiegu SLE.

Przyjęto stopy dyskontowe na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych. Autorzy analizy ekonomicznej wnioskodawcy wykorzystali [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]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

W ramach analizy wrażliwości parametrem najbardziej wpływającym na wartość ICUR [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

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

[REDAKTOWANE]

Analiza ekonomiczna (AE) zawiera następujące ograniczenia:

- Żadna z analizowanych populacji nie odpowiada w pełni populacji uwzględnionej w programie lekowym. [REDAKTOWANE] która to populacja stanowi populację docelową wnioskowanego programu lekowego.
- Autorzy AE nie zdefiniowali jednoznacznie terapii wybranej jako komparator.
- Przyjęcie długoterminowej redukcji aktywności choroby na stałym poziomie przez cały okres stosowania BEL wydaje się mało prawdopodobne.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. nr 122, poz.696 z późn. zm.)

W randomizowanych badaniach klinicznych wykazano przewagę schematu BEL + terapia standardowa nad PLC + terapia standardowa dla większości punktów końcowych.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

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

[REDAKTOWANE]

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

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Brak uwag odnośnie propozycji instrumentu dzielenia ryzyka.

Uwagi do zapisów programu lekowego

[Redacted text block]

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Zgodnie z propozycją wnioskodawcy pozwoli to uwolnić kwotę [REDAKTOWANO] w 1 roku [REDAKTOWANO] w 2 roku od wprowadzenia, która pokryje wzrost wydatków związanych z objęciem refundacją produktu leczniczego Benlysta (belimumab [REDAKTOWANO] w 1 roku i [REDAKTOWANO] w 2 roku.

Powyższa propozycja odnosi się do wariantu [REDAKTOWANO], natomiast AR powinna odnosić się do kosztów inkrementalnych [REDAKTOWANO]

Tym niemniej, proponowane rozwiązanie pozwala uwolnić kwotę odpowiednią do pokrycia tak wyliczonego wzrostu wydatków związanych z objęciem refundacją belimumabu. Ponadto horyzont czasowy analizy racjonalizacyjnej jest krótszy niż horyzont 5-letni przyjęty w analizie wpływu na budżet.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono dziewięć rekomendacji klinicznych w odniesieniu do stosowania belimumabu w leczeniu SLE. Wszystkie polskie, kanadyjska HPFB HC 2011 i amerykańska AHRQ 2012 rekomendują stosowanie belimumabu w tym wskazaniu. W rekomendacjach pozytywnych zwracano uwagę na to, że lek może być alternatywą terapeutyczną dla chorych, u których nie można uzyskać spowolnienia aktywności choroby, mimo stosowania konwencjonalnych leków immunosupresyjnych. Podnoszono również, że lek ma korzystny profil skuteczności i bezpieczeństwa, a także prowadzi do istotnego zmniejszenia aktywności choroby mierzonej w skali SLEDAI, może więc łagodzić przebieg różnych narządowych postaci tocznia. Podkreślano również, że terapia belimumabem pozwala na redukcję dawki stosowanych przewlekłe glikokortykosteroidów, a stosunek korzyści do ryzyka ze stosowania Benlysty jako terapii uzupełniającej jest pozytywny.

W trzech rekomendacjach klinicznych negatywnych: francuskiego Prescrire 2013, niemieckiego IQWiG 2012 i brytyjskiego NICE 2012, zwracano uwagę na występowanie potencjalnie ciężkich działań niepożądanych (Prescrire), brak potwierdzonej dodatkowej korzyści ze stosowania belimumabu (IQWiG) oraz brak pewnych dowodów na skuteczność kliniczną leku w porównaniu z opieką standardową (NICE).

Odnalezione rekomendacje refundacyjne pochodzą z ośmiu instytucji. Dwie z nich są pozytywne: francuskiego HAS 2012 i brytyjskiego GMMMG 2012; HAS wyraził chęć ponownej oceny leku za dwa 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.

W sześciu rekomendacjach negatywnych wskazywano na brak potwierdzenia, że belimumab zapewnia dodatkową korzyść w leczeniu pacjentów z SLE, zbyt wysoki współczynnik koszt-efekt dla leku w porównaniu ze standardową terapią, brak wystarczającego uzasadnienia ekonomicznego, brak opłacalności wnioskowanej technologii oraz podkreślano niepewne korzyści kliniczne (jakość życia, zmniejszenie dawki prednizonu) podawania belimumabu. [REDAKTOWANO]

Obecnie lek jest refundowany w 18 krajach UE i EFTA, w tym w 2 krajach o zbliżonym do Polski poziomie PKB per capita: Łotwa i Słowacja. W części krajów refundacja jest ograniczona: refundacja na drodze decyzji indywidualnej, refundacja w wybranych ośrodkach reumatologicznych, możliwość preskrypcji przez specjalistów. W 4 krajach brak jest w sprzedaży leku Benlysta.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 16.04.2013 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-PLA-460-18011-12/JOS/13), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu dla leków: Benlysta (belimumab), proszek do sporządzania koncentratu do roztworu do infuzji, 120 mg, kod EAN 5909990881123 i Benlysta (belimumab), proszek do sporządzania koncentratu do roztworu do infuzji, 400 mg, kod EAN 5909990881130, stosowanych w ramach programu lekowego "Leczenie aktywnej postaci toczenia rumieniowatego układowego (SLE) przy wykorzystaniu substancji czynnej belimumab", na podstawie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.), po uzyskaniu stanowisk Rady Przejrzystości z dnia 8 lipca 2013 r.: nr 127/2013 w sprawie zasadności finansowania leku Benlysta (belimumab) 120 mg, EAN 5909990881123 we wskazaniu: „Leczenie aktywnej postaci toczenia rumieniowatego układowego (SLE) przy wykorzystaniu substancji czynnej belimumab” i nr 128/2013 w sprawie zasadności finansowania leku Benlysta (belimumab) 400 mg, EAN 5909990881130 we wskazaniu: „Leczenie aktywnej postaci toczenia rumieniowatego układowego (SLE) przy wykorzystaniu substancji czynnej belimumab”.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 127/2013 w sprawie zasadności finansowania leku Benlysta (belimumab) 120 mg, EAN 5909990881123 we wskazaniu: „Leczenie aktywnej postaci toczenia rumieniowatego układowego (SLE) przy wykorzystaniu substancji czynnej belimumab”
2. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 128/2013 w sprawie zasadności finansowania leku Benlysta (belimumab) 400 mg, EAN 5909990881130 we wskazaniu: „Leczenie aktywnej postaci toczenia rumieniowatego układowego (SLE) przy wykorzystaniu substancji czynnej belimumab”.
3. Analiza weryfikacyjna Nr: AOTM-OT-4351-6/2013. 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”