



Stanowisko Rady Przejrzystości  
nr 127/2013 z dnia 8 lipca 2013 r.

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”*

*Rada uważa za zasadne objęcie refundacją leku Benlysta (belimumab) 120 mg w ramach programu lekowego „Leczenie aktywnej postaci toczenia rumieniowatego układowego (SLE) przy wykorzystaniu substancji czynnej belimumab”, w ramach odrębnej grupy limitowej i wydawanie go pacjentom bezpłatnie.*

#### **Uzasadnienie**

*Lek Benlysta (belimumab), przeciwciało monoklonalne modulujące funkcje limfocytów B, okazał się skuteczny w niektórych, aktywnych postaciach toczenia rumieniowatego układowego (SLE). Przedstawiony program lekowy gwarantuje stosowanie leków tylko w uzasadnionej grupie pacjentów.*

#### **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.

Niniejsze stanowisko dotyczy opakowania: Benlysta (belimumab) 120 mg, EAN 5909990881123.

#### **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 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.



## Opis wnioskowanej technologii medycznej

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.

## 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 zaślepione 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.

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

[Redacted text block]

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) (w badaniach BLISS-52 i BLISS-76);
- Komponenty odpowiedzi na leczenie:  $\geq 4$  punktowa redukcja w skali SELENA-SLEDAI (w badaniach BLISS-52 i BLISS-76); brak nowego stopnia zajęcia organów BILAG 1A/2B (w badaniu BLISS-52); brak pogorszenia w skali PGA (w badaniu BLISS-52),
- Zaostrzenia choroby ogółem (w badaniu BLISS-52),
- Poważne zaostrzenia choroby (w badaniu BLISS-52),
- Redukcja dawki glikokortykosteroidów (GKS) o  $\geq 50\%$  (w badaniu BLISS-52),
- Zwiększenie dawki GKS z wartości początkowej  $\leq 7,5$  mg/d do  $>7,5$  mg/d (w badaniu BLISS-52),
- Utrzymująca się redukcja dawki GKS z wartości początkowej  $>7,5$  mg/d (w badaniu BLISS-52),

[Redacted text block]

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 text block] a także po 76 tyg. dla poważnych zaostrzeń choroby oraz odnośnie wszystkich wyników dotyczących SRI nie osiągnięto istotności statystycznej.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

#### **Skuteczność praktyczna**

[REDACTED]

#### **Bezpieczeństwo stosowania**

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.

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.

#### Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

#### Wpływ na budżet płatnika publicznego

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

W obliczeniach uwzględniono kategorie kosztowe właściwe dla programów lekowych.

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

[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]

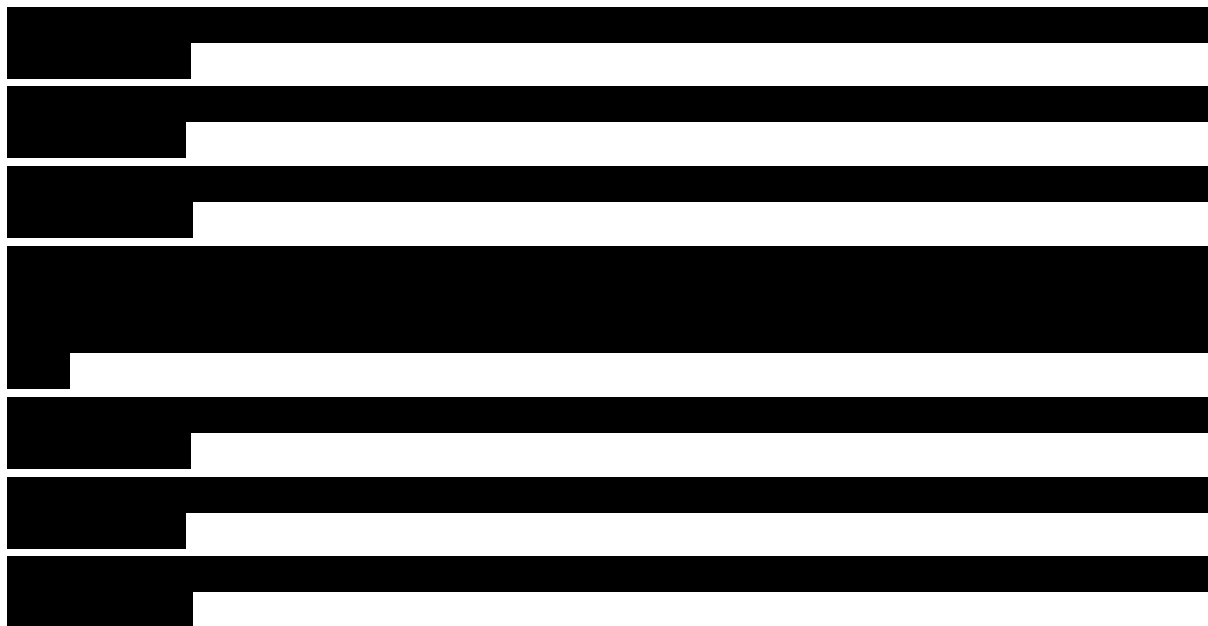
[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



### **Uwagi do zapisów programu lekowego**

Niektóre zapisy proponowanego programu są nieprecyzyjne i budzą wątpliwości interpretacyjne.

W kryteriach włączenia do programu znajduje się zapis: „podwyższone stężenie przeciwciał anty-dsDNA i obniżone stężenie dopełniacza”, nie sprecyzowano jednak wartości granicznych definiujących „podwyższone” i „obniżone” stężenie; według danych literaturowych (Szczeklik 2011) wartości prawidłowe dla składowej dopełniacza C3: 0,55 – 1,2 g/l, dla składowej dopełniacza C4: 0,2 - 0,5 g/l, natomiast normy dla przeciwciał przeciwjądrowych anty ds-DNA zależą od stosowanej metody laboratoryjnej i zaleceń producenta testu (<10 j./ml metodą radioimmunologiczną, <1/10 metodą immunofluorescencji pośredniej);

Na chwilę obecną hydroksychlorochina wskazana w programie jako podstawa terapii podtrzymującej remisję nie jest w Polsce refundowana. Otrzymała jedynie pozytywną rekomendację w sprawie wydawania zgód na jej refundację w ramach importu docelowego we wskazaniu: toczeń rumieniowaty układowy (Stanowisko Rady Przejrzystości nr 30/2013 z dnia 4 lutego 2013 r. oraz Rekomendacja nr 15/2013 Prezesa AOTM z dnia 4 lutego 2013 r.);

Nie jest możliwe precyzyjne określenie czasu leczenia w programie – pacjent kończy udział w programie po 18 miesiącach leczenia, ale Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych może podjąć decyzję o przedłużeniu o kolejne okresy 6-miesięczne.

### **Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej**

Odnaleziono 9 rekomendacji klinicznych dotyczących stosowania belimumabu w leczeniu aktywnej postaci tocznia 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 tocznia. 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.

### **Dodatkowe uwagi Rady**

Brak uwag.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Przejrzystości przyjęła stanowisko jak na wstępie.

.....  


### **Tryb wydania stanowiska**

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych 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 tocznia rumieniowatego układowego (SLE) przy wykorzystaniu substancji czynnej belimumab”, 27.06.2013.

Inne wykorzystane źródła danych, oprócz wskazanych w ww. raporcie:

1. Stanowisko eksperckie przedstawione na posiedzeniu w dniu 8.07.2013r.
2. Stanowisko przedstawiciela pacjentów przedstawione na posiedzeniu w dniu 8.07.2013r.