Česká nefrologická společnost

U Nemocnice 2, 120 00 Praha 2 IČO 26552809

Výbor společnosti 2012-2014:
Ondřej Viklický
(*předseda*)
Ivan Rychlík
(1. místopředseda)
Tomáš Reischig
(*vědecký sekretář*)
Vladimír Tesař
(2. místopředseda)

Členové výboru:
Vladimíra Bednářová
Zuzana Bitterová
Marcela Bürgelová
Sylvie Dusilová-Sulková
Martin Havrda
František Lopot
Václav Monhart
Sylvie Opatrná
Romana Ryšavá

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Sekce cenové a úhradové regulace
Šrobárova 48
100 41 Praha 10

V Praze 14.10.2013

Věc: stanovisko ČNS ke správnímu řízení týkajícímu se léčivého přípravku Benlysta

ČNS byla požádána o vyjádření s 2. HZ SÚKLu, která se týká žádosti o stanovení maximální ceny a výše a podmínek úhrady léčivého přípravku Benlysta, vedeného pod spisovou značkou SUKLS85026/2012.

V této své hodnotící zprávě Ústav uvedenému léčivému přípravku úhradu nepřiznal. Hlavním argumentem pro nepřiznání úhrady bylo, že žadatel o úhradu nepředložil náležitě průkazné materiály o účinnosti a bezpečnosti uvedeného přípravku u populace blízké etniku v ČR. Registrační studie, o které se žádost opírá (BLISS-52 a BLISS-76) byly dle názoru Ústavu etnicky nevyvážené a výstupy z nich nebyly jednoznačné, zejména u studie BLISS-76.

ČNS si prostudovala HZ, předmětné studie a další materiály a domnívá se, že závěr SÚKLu **není správný** a že existují data, která průkazně dokládají, že **Benlysta je léčivem s prokazatelnou účinností a vysokou bezpečností u etnika blízkého české populaci** a že by mu měla být přiznána úhrada z prostředků veřejného ZP. Tento svůj názor opíráme o následující argumenty:

- Ústav své závěry postavil zejména na studii BLISS-76, která je dle jeho názoru složením etnika bližší české populaci. V této studii ale bylo v porovnání se studií BLISS-52 méně nemocných léčeno kortikoidy (KS) a také v nižší dávce (cca o 25%). Lze tedy předpokládat, že šlo o nemocné s poněkud nižší aktivitou onemocnění a tudíž se u nich efekt podávané dlouhodobější léčby belimumabem nemusel tolik projevit (nesignifikance výsledků v 76. týdnu sledování; **v 52. týdnu výsledky signifikantní byly).**
- ve studii BLISS-52, kterou Ústav do své argumentace nezahrnul, bylo zastoupení bělochů v jednotlivých větvích (dávka belimumabu 1 a 10 mg/kg a placebo) sice jen 26, resp. 24, resp. 29%, nicméně efekt podávaného belimumabu byl u této popolace z Východní Evropy ze všech sledovaných etnik nejvyšší (zlepšení o 62, resp. 74, resp. 36%, OR 5,03, p=0,0032), zatímco v ostatních etnicích bylo OR jen 1,57 (Asie-Pacifik) a 1,61 (Latinská Amerika). **Tato data dosti jasně ukazují, že u populace z Východní Evropy byla léčba v porovnání s placebem vysoce efektivní.**
- pro potřeby stanovení úhrady přípravku Benlysta není třeba se zabývat efektem této léčby u černochů či jiné, než kavkazské rasy, nicméně jsou dostuná data která ukazují,

že pacienti černoského etnika reagují na řadu biologických léků (včetně belimumabu) méně pozitivně a tudíž že výsledky studií, do kterých jsou tito nemocní ve větší míře zařazeni, nemusí dávat pozitivní výstupy a celková výsledky mohou být podhodnoceny. Tomu nasvědčují i čísla uvedená v předcházejícím odstavci.

- dalším argumentem Ústavu zabývajícím se posuzováním vlivu etnika na manifestaci orgánového potižení bylo, že u afro-americké populace má onemocnění horší prognózu než u bělošské populace a tudíž se nelze domnívat, že průběh onemocnění je obdobný (viz str. 5 HZ). K tomuto bodu je třeba uvést skutečnost, že existuje řada prací, které dokládají (včetně studie BLISS-52), že **běloška populace bývá léčba vyššími dávkami steroidů**, než Afroameričané či Hispánci (88% bělošských nemocných mělo dávky prednisonu > 7,5mg/den, zatímco v ostatních skupinách to bylo jen 73 resp. 60%) a tudíž že u řady z nich jsou orgánové projevy onemocnění více potlačeny. **A právě vyšší dávky steroidů spolu s lepší odpovědí na léčbu jsou velmi závažným důvodem proto, aby byla léčba belimumabem v ČR hrazena**. „Steroid sparing“ efekt hraje u těchto dlouhodobě nemocných (často velmi mladých) pacientů nesmírně důležitou roli a podávaní vysokých dávek KS významným způsobem zvyšuje morbiditu těchto pacientů.
- dlouhodobou efektivitu a bezpečnost podávání belimumabu potvrdila i data z dlouhodobého sledování kohorty 449 nemocných z USA (70% běloši). Během 6ti- (resp. 7mi-) letého sledování vyplynulo, že během léčby **kontinuálně klesá aktivita onemocnění a riziko relapsů** a současně stoupá SRI *(Merrill JT et al. Sustained disease improvement and safety profile over 1745 patient-year experience (7 years) with belimumab in SLE patients. ACR 2012; poster, 2621).*
- v neposlední řadě je třeba uvážit, že léčba bude indikována jen u velmi omezeného počtu nemocných jako přídatná léčba ke stávající základní imunosupresi a tam, kde jiná přídatná terapie selhala. Pokud nebude u těchto problematických a vysoce rizikových nemocných podán belimumab, bude nutné jim aplikovat jiná záložní imunosupresiva (rituximab, vysokodávkované IVIG atd.), která jsou svými náklady srovnatelná s belimumabem, či dokonce jeho cenu převyšují. Možnost snížení dávky podávaných KS a rizika komorbidit z toho plynoucích již zmíněno bylo. Tato léčba navíc představuje bezpečnou alternativu pro zachování budoucí fertility pacientů. Jako příklad pozitivního efektu léčby v podmínkách ČR uvádíme 3 kazuistiky komplikovaných nemocných léčených belimumabem přes § 16.

Závěrem tedy navrhujeme, aby **Ústav přehodnotil svoje stanovisko a léčivému přípravku Benlysta přiznal maximální cenu a úhradu.**

Za výbor ČNS s pozdravem

Prof. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.
pověřenec výboru pro jednání se státními institucemi
Česká nefrologická společnost
U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2
Tel.: 420 22496-2587
E-mail: rysavar@vfn.cz

Přílohy:
-Kazuistiky nemocných léčených léčených Benlystou
-Merrill JT et al. Sustained disease improvement and safety profile over 1745 patient-year experience (7 years) with belimumab in SLE patients. ACR 2012; poster, 2621).