

Odpowiedzi na ocenę zgodności z wymaganiami minimalnymi i uzupeł- nienie analiz

Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem
rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej,
pomimo stosowania standardowego leczenia



W odpowiedzi na uwagi dotyczące całości analiz (punkt I Pisma):

Uwaga nr I: „Zgodnie ze zleceniem Ministra Zdrowia przekazany pismem znak PLR.4500.1625.2022.16.RBO z dnia 27.11.2022 r. wnioskowany program lekowy (PL) obejmuje pacjentów z aktywną chorobą pomimo stosowania GKS w przeliczeniu na prednizon w dawce > 7,5 mg/dobę oraz co najmniej dwóch leków spośród rekomendowanych dla danej postaci klinicznej TRU, jak metotreksat lub mykofenolan mofetylu lub cyklofosfamid lub azatiopryna lub leki antymalaryczne lub inhibitory kalcyneuryny lub immunoglobuliny lub rytuksymab. Wymieniony w PL rytuksymab jest refundowany w ramach procedury Ratunkowego Dostępu do Technologii Lekowych (RDTL). Zgodnie z informacją udostępnioną Agencji przez NFZ, inną substancją czynną stosowaną w 2022 r. w ramach RDTL we wnioskowanym wskazaniu jest belimumab, który ze względu na fakt, iż nie był refundowany dla pacjentów w 2021 r. nie został uwzględniony w zapisach programu. Biorąc jednak pod uwagę powyższe zasadnym jest uwzględnienie go wśród technologii możliwych do zastosowania przed rozpoczęciem leczenia z zastosowaniem anifrolumabu lub szersze omówienie przyczyn braku jego uwzględnienia. Jednocześnie proszę o wskazanie czy wnioskowany lek mógłby stanowić terapię dodaną dla leczenia belimumabem i rytuksymabem.”

Powyższa uwaga odnosi się do uzgodnionego projektu programu lekowego zaakceptowanego przez Ministra Zdrowia po konsultacjach z ekspertami oraz NFZ i nie ma wpływu na przedłożone analizy HTA.

Biorąc pod uwagę, że podanie leku finansowanego w procedurze RDTL jest dopuszczalne wyłącznie w sytuacji, gdy zostały już wyczerpane wszystkie możliwe do zastosowania w tym wskazaniu dostępne refundowane technologie medyczne, można założyć, że pacjenci otrzymujący belimumab w ramach RDTL mieli uprzednio podjętą próbę leczenia co najmniej dwoma innymi lekami, a zatem spełnialiby wskazane kryterium programu lekowego niezależnie od uwzględnienia belimumabu na liście technologii stosowanych przed włączeniem do programu; dodanie belimumabu do ww. listy nie wydaje się zatem konieczne.

Należy przy tym podkreślić, że zgodnie z wnioskowanym i uzgodnionym programem lekowym, wcześniejsze stosowanie belimumabu nie stanowi kryterium wykluczenia pacjentów z leczenia anifrolumabem w ramach programu lekowego.

Biorąc pod uwagę, że belimumab i rytuksymab mogą być stosowane wyłącznie w ramach RDTL, natomiast anifrolumab byłby dostępny w programie lekowym, nie jest możliwe jednoczesne stosowanie ww. terapii w Polsce. Brak również dowodów klinicznych dotyczących stosowania anifrolumabu w skojarzeniu z innymi lekami biologicznymi - w badaniach rejestracyjnych dla anifrolumabu (*TULIP-1* i *TULIP-2*),

belimumab i rytuksymab stosowało w przeszłości odpowiednio 10% i 2% pacjentów, przy czym nie było dopuszczone stosowanie rytuksymabu i belimumabu < 12 tyg. przed włączeniem do badań oraz w trakcie trwania leczenia produktem Saphnelo.

W odpowiedzi na uwagi na dotyczące analizy ekonomicznej (punkty II.1-4 Pisma):

Uwaga nr II.1: „Analiza podstawowa AE nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1–4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3 (§ 5 ust. 2 pkt 6 Rozporządzenia).

W AE nie przedstawiono uzasadnienia dla przyjęcia wartości i rozkładów, m.in. nie uzasadniono wykorzystania modelu regresji logistycznej dla zaostrzeń SLE w kolejnych latach, modelu regresji Poissona dla pacjentów z co najmniej 1 zaostrzeniem, wykorzystania rozkładu Benoulliego w symulacji odpowiedzi lub braku odpowiedzi na leczenie u indywidualnych pacjentów, a także regresji wykorzystanych przy wyznaczaniu dawkowania GKS i jakości życia. Nie przedstawiono również źródła informacji o rzeczywistej praktyce klinicznej odnoszącej się do terapii pacjentów z zastosowaniem SoC”.

Wybór rozkładów w modelach regresji był uwarunkowany typem zmiennej objaśnianej, w szczególności:

- w przypadku zmiennej dyskretnej przyjmującej jedną z dwóch wartości (0 – brak zdarzenia, 1 – wystąpienie zdarzenia) naturalnym wyborem jest rozkład Bernoulliego (zero-jedynkowe); stąd też rozkład Bernoulliego wykorzystywano w symulacji odpowiedzi lub braku odpowiedzi na leczenie oraz symulacji dychotomicznych charakterystyk wyjściowych (płeć, rasa czarna, rasa azjatycka, inna rasa, palenie w przeszłości, nadciśnienie) indywidualnych pacjentów;
- rozkłady Poissona oraz ujemny rozkład dwumianowy znajdują zastosowanie do modelowania liczby powtarzalnych zdarzeń w określonym przedziale czasu, stąd uzasadnione było wykorzystanie ww. rozkładów dla rocznej częstości zdarzeń (np. częstość ciężkich, łagodnych/umiarkowanych zaostrzeń SLE, częstość wizyt specjalistycznych, wizyt w POZ i SOR, częstość hospitalizacji);
- regresję liniową przeprowadzano w przypadkach, gdy zmienna objaśniana była ciągła (np. zmiany wartości wskaźnika SLEDAI-2K względem baseline po 52 tygodniach leczenia oraz w kolejnych latach, zużycia GKS w pierwszych 52 tygodniach, liczby dni hospitalizacji).

Uwaga nr II.2: „Analiza wrażliwości nie zawiera określenia zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 5 (§ 5 ust. 9 pkt 1 Rozporządzenia).

a) W analizie podstawowej przyjęto, iż populacja wnioskowana obejmuje chorych na toczeń o postaci umiarkowanej do ciężkiej (wartość SLEDAI-2K ≥ 6) pomimo stosowania GKS w przeliczeniu na prednizon w dawce ≥ 10 mg/dobę. Tymczasem kryterium włączenia do programu lekowego obejmuje pacjentów, u których objawy występują pomimo stosowania GKS w przeliczeniu na prednizon w dawce $> 7,5$ mg/dobę. Wnioskodawca wskazał, iż kryterium wysokiej dawki GKS we wnioskowanym programie (powyżej 7,5 mg/dobę w przeliczeniu na prednizon) oraz w modelu (co najmniej 10 mg/dobę w przeliczeniu na prednizon) można traktować jako tożsame, co wynika z przyjętego schematu dawkowania (wielokrotność 2,5 mg/d) i modyfikacji dawki prednizonu (co 2,5 mg). Powyższe uzasadnienie należy uznać za niewystarczające, w związku z czym istnieje konieczność przetestowania wartości wejściowych dla populacji przyjmującej dawkę GKS $> 7,5$ mg/dobę w ramach analizy wrażliwości, tak aby oszacowania były zgodne z założeniami programu lekowego.

Wnioskodawca podtrzymuje stanowisko przedstawione w analizie ekonomicznej, że kryteria wysokiej dawki GKS we wnioskowanym programie lekowym (powyżej 7,5 mg/dobę w przeliczeniu na prednizon) oraz w modelu (co najmniej 10 mg/dobę w przeliczeniu na prednizon), można traktować za w przybliżeniu równoważne, gdyż w przypadku stosowania wyższych dawek GKS, dobowe dawki prednizonu modyfikowane są najczęściej o 2,5 mg, zatem chorzy z dawką wyższą niż 7,5 mg/dobę zwykle mieszczą się w kategorii dawkowania co najmniej 10 mg/dobę. Ze względu na brak odrębnych analiz w badaniach *TULIP-1* i *TULIP-2* w subpopulacji określonej ściśle zgodnie z zapisami programu (dawka GKS $> 7,5$ mg), nie ma możliwości przetestowania wartości wejściowych dla populacji przyjmującej dawkę GKS $> 7,5$ mg/dobę w ramach analizy wrażliwości, jak również oszacowania na potrzeby BIA odsetka pacjentów z dawką GKS $> 7,5$ mg/dobę. W związku z powyższym wyniki dla podgrupy wyróżnionej w badaniach RCT (dawka GKS ≥ 10 mg/dobę) stanowią najlepsze dostępne dane dla populacji docelowej programu.

b) Ponadto w analizie pominięto niepewność wokół istotnego parametru modelu jakim jest czas trwania leczenia i efekty z nim związane. W modelu ekonomicznym uwzględniono dwa rodzaje zakończenia leczenia anifrolumabem:

- z powodu braku adekwatnej odpowiedzi po pierwszym roku leczenia,
- z jakiegokolwiek przyczyny w kolejnych latach leczenia.

Niepewność związaną z odpowiedzią na terapię anifrolumabem, przetestowano w ramach analizy wrażliwości, nie testowano jednak wpływu przyjęcia alternatywnych założeń dot. zakończenia leczenia z jakiegokolwiek przyczyny.

Zgodnie z uwagą Agencji, analizę wrażliwości uzupełniono o warianty minimalnego i maksymalnego oszacowania prawdopodobieństwa zakończenia leczenia z jakiegokolwiek przyczyny (drugi i kolejne lata modelu). W analizie wrażliwości posłużono się tym samym źródłem co w analizie podstawowej (3-letnia faza OLE badania *MUSE; Chatham 2021*), przyjmując kolejno wartość dolnej (wariant minimalnego prawdopodobieństwa zakończenia leczenia) i górnej granicy 95% CI dla oszacowania podstawowego (13,9% (95% CI; 11,1%; 16,9%)).

Tabela 1. Jednokierunkowa analiza wrażliwości – prawdopodobieństwo zakończenia leczenia z dowolnej przyczyny.

Lp.	Scenariusz	Założenia w wariancie podstawowym	Założenia w analizie wrażliwości	Źródło oszacowania zmienności
S.1	Minimalne roczne prawdopodobieństwo zakończenia leczenia anifrolumabem w drugim i kolejnych latach	<u>13,9%</u> roczne prawdopodobieństwo zakończenia leczenia anifrolumabem w drugim i kolejnych latach zaczerpnięto z 3-letnich danych z badania II fazy <i>MUSE</i>	11,1%	Dolna granica 95% CI dla proporcji (79 pacjentów, którzy zakończyli leczenie spośród 218 pacjentów włączonych do 3-letniej fazy OLE badania <i>MUSE</i> ; prawdopodobieństwo 3-letnie zakończenia leczenia przeliczono na prawd. 1-roczone za pomocą formuły $p_{3lata} = 1 - (1 - p_{1rok})^{1/3}$)
S.2	Maksymalne roczne prawdopodobieństwo zakończenia leczenia anifrolumabem w drugim i kolejnych latach		16,9%	Górna granica 95% CI dla proporcji (79 pacjentów, którzy zakończyli leczenie spośród 218 pacjentów włączonych do 3-letniej fazy OLE badania <i>MUSE</i> ; prawdopodobieństwo 3-letnie zakończenia leczenia przeliczono na prawd. 1-roczone za pomocą formuły $p_{3lata} = 1 - (1 - p_{1rok})^{1/3}$)

Wyniki analizy z perspektywy płatnika publicznego (PPP), z uwzględnieniem zaktualizowanego obwieszczenia MZ na dzień 1 listopada 2022 r. oraz zaktualizowanego progu opłacalności (175 926 zł) przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 2. Wyniki AW dla zakończenia leczenia z dowolnej przyczyny: anifrolumab + SoC vs SoC.

Scenariusz	Anifrolumab + SoC			SoC		Anifrolumab + SoC vs SoC				Cena progowa Saphnelo™ 300 mg	
	Łączne koszty	Lekowe	QALY	Łączne koszty	QALY	Inkrementalne koszty	Inkrementalne QALY	ICUR	Zmiana vs AP	CZN	CHB
AP	██████	██████	████	██████	████	██████	████	██████		██████	██████
S.1	██████	██████	████	██████	████	██████	████	██████	████	██████	██████
S.2	██████	██████	████	██████	████	██████	████	██████	████	██████	██████

Warto ponadto zauważyć, że w opublikowanym po dacie złożenia wniosku badaniu *Kalunian 2022* dostępne są dane dotyczące leczenia anifrolumabem w 3-letniej fazie przedłużonej badań *TULIP-1* i *TULIP-2*. Spośród $n = 257$ pacjentów otrzymujących anifrolumab w dawce 300 mg w badaniach *TULIP-1* i *TULIP-2* i włączonych do fazy przedłużonej, 177 pacjentów ukończyło pełną 3-letnią terapię. Prawdopodobieństwo zakończenia leczenia wyniosło $80/257 = 31,1\%$ w okresie 3 lat, tj. 11,7% rocznie. Roczne prawdopodobieństwo zakończenia leczenia w tym badaniu (11,7%) było zbliżone do przyjętego w modelu (13,9%) i zawierało się w zakresie testowanym w AW (11-16,9%).

Szczegółowy opis długoterminowej fazy przedłużonej badań *TULIP-1* i *TULIP-2* zamieszczono na końcu niniejszego dokumentu (zob. *Długoterminowa faza wydłużona (LTE) badań TULIP 1 i 2 [NCT02794285, publikacja Kalunian 2022]*).

Kalunian 2022 Kalunian KC, Furie R, Morand EF, Bruce IN, Manzi S, Tanaka Y, Winthrop K, Hupka I, Zhang LJ, Werther S, Abreu G, Hultquist M, Tummala R, Lindholm C, Al-Mossawi H. A Randomized, Placebo-Controlled Phase III Extension Trial of the Long-Term Safety and Tolerability of Anifrolumab in Active Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol.* 2022 Nov 11. doi: 10.1002/art.42392. Epub ahead of print. PMID: 36369793.

c) Ponadto ze względu na krótki okres obserwacji z badań należy ocenić niepewność związaną z przyjętym dożywotnym horyzontem czasowym analizy.”

Zgodnie z uwagą Agencji, analizę wrażliwości uzupełniono o warianty pośredniego (10 lat i 20 lat) horyzontu analizy, należy jednak podkreślić, że horyzont pośredni nie jest wystarczający do wykazania różnicy w efektach zdrowotnych wnioskowanej i porównywanej interwencji.

Tabela 3. Scenariuszowa (wielokierunkowa) analiza wrażliwości – warianty horyzontu analizy.

Lp.	Scenariusz	Założenia w wariantcie podstawowym	Założenia w analizie wrażliwości	Źródło oszacowania zmienności
Dożywotni (max. 80 lat)				
S.1	10-letni horyzont	Toczeń rumieniowaty układowy jest chorobą przewlekłą trwającą przez całe życie chorego, a wnioskowana interwencja może być stosowana przez wiele lat, w związku z czym przyjęcie dożywotnego horyzontu czasowego w pełni odzwierciedli wpływ ocenianej terapii na wyniki kliniczne i ekonomiczne	10 lat	Alternatywna długość horyzontu czasowego
S.2	20-letni horyzont		20 lat	

Wyniki analizy z perspektywy płatnika publicznego (PPP), z uwzględnieniem zaktualizowanego obwieszczenia MZ na dzień 1 listopada 2022 r. oraz zaktualizowanego progu opłacalności (175 926 zł) przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 4. Wyniki AW dla horyzontu analizy: anifrolumab + SoC vs SoC.

Scenariusz	Anifrolumab + SoC			SoC		Anifrolumab + SoC vs SoC				Cena progowa Saphnelo™ 300 mg	
	Łączne koszty	Lekowe	QALY	Łączne koszty	QALY	Inkrementalne koszty	Inkrementalne QALY	ICUR	Zmiana vs AP	CZN	CHB
AP											
S.1											
S.2											

Uwaga nr II.3: „Analiza ekonomiczna nie została przeprowadzona w dwóch wariantach, w tym z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (§ 5 ust. 10 pkt 2 Rozporządzenia).

Analiza ekonomiczna została przeprowadzona jedynie z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych. Biorąc pod uwagę opinię [REDAKTOWANE], który wskazał, iż [REDAKTOWANE] w analizie należy uwzględnić perspektywę wspólną uwzględniającą co najmniej koszty ponoszone przez pacjentów w ramach współpłacenia za leki refundowane i wizyty prywatne.

Ze względu na powyższe, zasadnym jest uwzględnienie oszacowań z dwóch perspektyw również w ramach analizy wpływu na budżet.”

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Zgodnie z uzasadnieniem przedstawionym w AE wnioskodawcy, wytyczne AOTMiT dopuszczają uwzględnienie wyłącznie perspektywy płatnika publicznego w przypadku, gdy nie dochodzi do współpłacenia ze strony świadczeniobiorców lub jest ono znikome w zestawieniu z kosztem ponoszonym przez płatnika publicznego. Najistotniejszą składową kosztów leczenia SLE z perspektywy pacjentów jest współpłacenie za standardową farmakoterapię (GKS, leki przeciwmalaryczne, immunosupresyjne, inne

leki immunomodulujące, leki przeciwzapalne). Należy jednak zauważyć, że wnioskowana technologia (anifrolumab) stanowi terapię dodaną do standardowego leczenia, a zatem koszty standardowej farmakoterapii są ponoszone w obu porównywanych strategiach leczenia (Saphnelo™ + leczenie standardowe vs leczenie standardowe). W związku z tym oczekiwany wpływ uwzględnienia wydatków pacjentów na wyniki inkrementalne analizy wydaje się znikomy, nawet biorąc pod uwagę efekty zdrowotne anifrolumabu, które z jednej strony mogą prowadzić do zmniejszenia (poprzez redukcję zapotrzebowania na glikokortykosteroidy), a z drugiej – zwiększenia dożywotnego kosztu standardowej farmakoterapii (poprzez wydłużenie czasu przeżycia). Ponadto, ze względu na w pełni finansowany przez Narodowy Fundusz Zdrowia koszt wnioskowanej technologii w ramach programu lekowego w stosunku do standardowej terapii, udział kosztów ponoszonych przez pacjentów stosujących anifrolumab jest niewielki w stosunku do wydatków płatnika publicznego.

Powyższe przesłanki uznano za wystarczające do odstąpienia od perspektywy wspólnej, niemniej jednak, celem potwierdzenia oczekiwanego niewielkiego wpływu wydatków pacjentów, przedstawiono wyniki analizy podstawowej z perspektywy wspólnej, uwzględniając koszty ponoszone przez pacjentów w ramach współpłacenia za leki refundowane. Ze względu na spodziewany niewielki udział wizyt prywatnych w liczbie wszystkich świadczeń we wnioskowanym wskazaniu, koszty wizyt przyjmowano na poziomie taryf NFZ.

Poniższa przedstawia wyniki analizy podstawowej (CUA dla zyskanych QALY i CEA dla zyskanych lat życia) z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta.

Tabela 5. Wyniki analizy CUA i CEA: anifrolumab + SoC vs SoC (analiza podstawowa) – PPP+P.

Kategoria	Anifrolumab + SoC	SoC	Wartość inkrementalna
Koszty lekowe	████████	██	████████
Pozostałe koszty bezpośrednie	████████	████████	████████
Całkowite koszty	████████	████████	████████
Wynik w postaci QALY	██	██	██
Wynik w postaci LY	████████	████████	██
ICUR [zł/QALY]		██████████	
ICER [zł/LYG]		██████████	

Wartość wskaźnika ICUR w analizie podstawowej wynosi ██████████ i znajduje się ██████████ progu opłacalności dla technologii medycznych w Polsce (175 926 zł/QALY). Koszt uzyskania dodatkowego roku życia oszacowano na ██████████

Dla porównania, wartości ICUR i ICER w zaktualizowanej analizie z perspektywy płatnika publicznego wyniosły odpowiednio [REDACTED] i [REDACTED]. Wyniki z obu perspektyw różnią się zatem nieznacznie, co potwierdza znikomą wpływ wydatków świadczeniobiorców na wydatki inkrementalne.

Wyniki wariantu podstawowego analizy wpływu na budżet z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta przedstawiono poniżej.

Tabela 6. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant podstawowy (PPP+P).

Kategoria	Rok 1	Rok 2
Wydatki budżetowe [zł]		
Scenariusz nowy	[REDACTED]	[REDACTED]
Scenariusz istniejący	[REDACTED]	[REDACTED]
Wydatki inkrementalne (sc. nowy vs sc. istniejący)	[REDACTED]	[REDACTED]
Wydatki na refundację produktu Saphnelo™ [zł]		
Scenariusz nowy	[REDACTED]	[REDACTED]
Scenariusz istniejący	[REDACTED]	[REDACTED]
Wydatki inkrementalne (sc. nowy vs sc. istniejący), w tym:	[REDACTED]	[REDACTED]

Podobnie, wydatki inkrementalne z perspektywy wspólnej są bardzo zbliżone do wyników z perspektywy płatnika publicznego.

Uwaga nr II.4: „Wartości wejściowe do modelu obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, jednak analiza ekonomiczna nie zawiera prawidłowo przeprowadzonego przeglądu systematycznego badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby (§ 5 ust. 8 Rozporządzenia).

Przegląd badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia nie został przeprowadzony w sposób systematyczny. Wnioskodawca w procesie wyszukiwania wykorzystał tylko jedną bazę informacji naukowych – *MEDLINE (Pubmed)*. Istnieje konieczność powtórzenia wyszukiwania z wykorzystaniem innych baz.”

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT 2016 (Aneks 2. Użyteczności), systematyczny przegląd w tym zakresie powinien obejmować zdefiniowanie kryteriów włączenia i wyłączenia publikacji oraz przeszukanie przynajmniej jednej bazy informacji medycznej spośród *MEDLINE* i *EMBASE*. Wykonany przegląd spełnia zatem wymagania określone przez Agencję.

W odpowiedzi na uwagi na dotyczące analizy wpływu na budżet (punkty III.5-7 Pisma):

Uwaga nr III.5: „BIA nie zawiera oszacowania rocznej liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana (§ 6 ust. 1 pkt 1 lit a Rozporządzenia).

BIA nie zawiera oszacowania rocznej liczebności populacji docelowej, wskazanej we wniosku (§ 6 ust. 1 pkt 1 lit. b Rozporządzenia).

Wnioskodawca udział pacjentów otrzymujących GKS w wysokich dawkach tj. powyżej 7,5 mg równoważnika prednizonu, oszacował na podstawie danych wyjściowych dla próby z badania *TULIP-1* oraz *TULIP-2*. Uwzględniony odsetek (63,03%) dotyczył jednak chorych, którzy otrzymywali GKS w dawce \geq 10 mg/dobę, co nie odpowiada kryteriom włączenia do PL. Do programu lekowego włączani są chorzy, u których stosowano GKS w przeliczeniu na prednizon w dawce $>$ 7,5 mg/dobę. Powyższe może prowadzić do niedoszacowania liczebności populacji docelowej.

Do powyższej uwagi odniesiono się w odpowiedzi na Uwagę nr II.2

Jednocześnie wyznaczając liczebność populacji docelowej w BIA oparto się na danych NFZ dotyczących liczby pacjentów, u których sprawozdano kod główny lub współistniejący tocznia: M32, M32.1, M32.8, M32.9, pomijając kod M32.0 Toczeń rumieniowaty układowy indukowany lekami.”

Toczeń rumieniowaty układowy indukowany lekami, czyli toczeń polekowy (*lupus postmedicamentosus*) jest odrębną jednostką chorobową, która jest wywoływana przez niektóre leki, a której objawy ustępują po ich odstawieniu. Zgodnie z wytycznymi klinicznymi w diagnostyce różnicowej SLE wyklucza się toczeń polekowy i w tej populacji zastosowanie anifrolumabu nie jest możliwe. Uwzględnienie w oszacowaniu liczebności populacji dla anifrolumabu pacjentów z kodem M32.0 Toczeń rumieniowaty układowy indukowany lekami byłoby zatem niewłaściwe.

Uwaga nr III.6: „BIA nie zawiera minimalnego i maksymalnego wariantu oszacowania, o którym mowa w pkt 6 (§ 6 ust. 1 pkt 7 Rozporządzenia).

Podkreślić należy, że udziały rynkowe dla leku Saphnelo w wariantcie minimalnym przyjęto na podstawie najniższej ze wskazanych odpowiedzi udzielonych przez ekspertów klinicznych dot. liczby leczonych pacjentów w programie w 1. i 2. roku refundacji leku. Natomiast w wariacie maksymalnym nie przyjęto najwyższej liczby pacjentów wskazanej przez ekspertów. Biorąc powyższe pod uwagę, liczebność populacji oszacowana przez wnioskodawcę w wariantcie maksymalnym może być niedoszacowana.”

W BIA uzasadniono szczegółowo przyczyny nieuwzględnienia najwyższej liczby pacjentów „w wariantcie maksymalnym przyjęto liczbę pacjentów, którzy realnie zostaliby objęci programem leczenia SLE anifrolumabem na poziomie średniej oszacowanej z odpowiedzi udzielonych przez ekspertów klinicznych. Po przeanalizowaniu odpowiedzi ekspertów, które cechowały się znaczącym zróżnicowaniem, uznano, że przyjęcie średniej z liczebności wskazanych przez klinicystów w wariantcie maksymalnym będzie przybliżać maksymalny udział anifrolumabu w leczeniu SLE w scenariuszu nowym. Odstąpiono od przyjęcia maksymalnych wskazanych przez jednego z ekspertów liczb chorych leczonych w programie, ponieważ podane wartości były znacząco odstające od prognoz pozostałych ankietowanych i zostały uznane za nierealistyczne biorąc pod uwagę znane ograniczenia systemowe w kwalifikacji pacjentów do programów reumatologicznych. Pozostali eksperci kliniczni wskazali zbliżone liczebności pacjentów z SLE którzy otrzymają anifrolumab w scenariuszu nowym, co uzasadnia przyjęcie minimalnych liczb chorych, którzy będą leczeni w programie w wariantcie minimalnym analizy.

Uwaga nr III.7: „Oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w ust. 1 pkt 4 i 5, nie dokonano w szczególności na podstawie oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2. Jeżeli nie jest możliwe przedstawienie wiarygodnych oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2, analiza wpływu na budżet może zawierać dodatkowy wariant, w którym oszacowania te uzyskano w oparciu o inne dane (§ 6 ust. 3 Rozporządzenia).

Wnioskodawca wyznaczając liczebność populacji docelowej oparł się na danych NFZ dotyczących liczby pacjentów, u których sprawozdano kod główny lub współistniejący ICD-10 dla toczenia (M32, M32.1, M32.8, M32.9) oraz opiniach ankietowanych ekspertów klinicznych. Nie przedstawiono natomiast oszacowania w oparciu o dane epidemiologiczne.

W związku z powyższym należy przedstawić alternatywny wariant obliczeń, w którym populacja docelowa wyprowadzona zostanie z danych epidemiologicznych, wraz ze szczegółowym przedstawieniem poszczególnych etapów szacowania populacji.

Wykorzystane dane NFZ mają szereg ograniczeń:

- –nie uwzględniono liczebności pacjentów z kodem M32.0 Toczeń rumieniowaty układowy indukowany lekami,
- dotyczą okresu za 2021 r., nie jest jasne czy liczebność pacjentów nie ulegała zmianie w czasie i jak duża jest fluktuacja,

- dane odnoszą się do liczebności osób, którym udzielono świadczeń finansowanych przez NFZ i mogą być [REDAKTOWANE] jak wskazali [REDAKTOWANE] oraz [REDAKTOWANE] [REDAKTOWANE] (BIA Wnioskodawcy, s.73)”

Rzeczywista liczba chorych na SLE w Polsce jest trudna do oszacowania ze względu na brak rzetelnych danych epidemiologicznych, w tym rejestrów pacjentów z toczniem w Polsce. Pomimo pewnych ograniczeń (takich jak np. trudności w postawieniu prawidłowej diagnozy ICD-10), dane NFZ dostarczają na chwilę obecną najbardziej wiarygodnej estymacji rozpowszechnienia SLE.

Należy ponadto podkreślić, że eksperci uczestniczący w ankiecie w większości potwierdzili wiarygodność przedstawionej populacji, w związku z powyższym nie uznano za konieczne przedstawienie dodatkowego wariantu opartego o inne dane. Opinia ekspertów wskazująca na pewne niedoszacowanie rozpowszechnienia SLE wg danych NFZ, odnosiła się do łącznej chorobowości SLE, a nie do postaci ciężkiej. Wydaje się, że niedodiagnozowanie SLE u części pacjentów dotyczy przede wszystkim postaci łagodnych, niewymagających intensywnej farmakoterapii i hospitalizacji, gdyż jest mało prawdopodobne, by chorzy z umiarkowaną/ciężką postacią SLE stosujący wysokie dawki GKS i co najmniej dwa inne leki, byli nieprawidłowo zdiagnozowani bądź też leczyli się poza publicznym systemem opieki zdrowotnej. W związku z powyższym ewentualne niedoszacowanie ogólnej chorobowości SLE nie powinno wpływać na liczbę pacjentów kwalifikujących się do programu leczenia anifrolumabem.

Dodatkowo według danych epidemiologicznych obejmujących region europejski (publikacja *Barber 2021*, którą opisywano również w analizie problemu decyzyjnego niniejszego raportu; *APD Saphnelo 2022*), szacowana zachorowalność waha się pomiędzy 29 a 210/100 000 osób, przy czym w większości krajów kształtowała się na poziomie ok. 40-50/100 000 osób, co jest spójne ze wskaźnikiem chorobowości przyjętym w niniejszej analizie (16 634 chorych, tj. 44/100 000 osób). Należy też zwrócić uwagę, że SLE jest chorobą przewlekłą o niewielkiej zapadalności i śmiertelności, w związku z czym liczebność populacji chorych na SLE powinna być względnie stała w czasie.

Barber 2021	Barber MRW, Drenkard C, Falasinnu T, et al. Global epidemiology of systemic lupus erythematosus. <i>Nat Rev Rheumatol.</i> 2021;17(9):515-532. doi:10.1038/s41584-021-00668-1
APD Saphnelo 2022	Aestimo s.c. Saphnelo™ (anifrolumab) w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia. Analiza problemu decyzyjnego. Kraków 2022.

Uwaga nr III.8: Przedłożone analizy nie zawierają danych bibliograficznych wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji (§ 8 ust. 1 Rozporządzenia).

W przedłożonych analizach występują odwołania do źródeł, których nie można zweryfikować, stanowiących m.in. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

- Dane dla kohorty Toronto Lupus Center.

W odpowiedzi na uwagi Agencji dostarczono wymagane materiały nieopublikowane (załączniki 3, 3a, 4, 5). Odnośnie publikacji zawierających dane dla kohorty Toronto Lupus Center, została ona opisana w wielu publikacjach, m.in. *Urowitz 2020*.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Urowitz 2020

Urowitz MB, Gladman DD, Ibañez D, et al. Effect of Disease Activity on Organ Damage Progression in Systemic Lupus Erythematosus: University of Toronto Lupus Clinic Cohort. *J Rheumatol.* 2021;48(1):67-73. doi:10.3899/jrheum.190259

Uwaga dodatkowa 1: Analizy Wnioskodawcy były aktualne na dzień złożenia wniosku, niemniej zwracam się z prośbą o aktualizację opisu wytycznych, w tym m.in. wytycznych G-BA 2022 oraz PBS 2022.

Od momentu przekazania analiz opublikowano dwie nowe oceny HTA – ocenę końcową przeprowadzoną przez niemiecki Gemeinsamen Bundesausschuss (*G-BA 2022*) oraz ocenę australijskiej agencji Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (*PBAC 2022*).

Pierwsza z nich wskazuje na brak wykazania dodatkowych korzyści klinicznych z zastosowania anifrolumabu względem wybranego przez G-BA komparatora, czyli belimumabu – w populacji chorych z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia – ze względu na brak odpowiednich danych do

przeprowadzenia oceny porównawczej tych dwóch leków (*G-BA 2022*). Decyzję tą wydano w oparciu o analizy przeprowadzone przez Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), w której dowody pochodzące z prób *TULIP-1*, *TULIP-2* i *MUSE* zostały uznane przez analityków za nieodpowiednie do porównawczej oceny we wnioskowanym wskazaniu z uwagi na niejasności dotyczące odsetka pacjentów, którzy na podstawie charakterystyk ewentualnie mogliby otrzymać belimumab. Dodatkowo wnioskodawca przedłożył wyniki porównania pośredniego z dopasowaniem charakterystyk pacjentów z badań *TULIP-1*, *TULIP-2* i *MUSE* dla anifrolumabu oraz badań *BLISS-52* i *BLISS-76* dla belimumabu. Również te wyniki zostały uznane za niewystarczające, jako iż w opinii analityków IQWiG badania dla anifrolumabu obejmowały szerszą populację chorych pod względem aktywności SLE niż badania dla belimumabu (przy czym jak zaznaczono opinia ta pojawia się już w materiałach dostarczonych przez wnioskodawcę). Dodatkowo w porównaniu tym wykluczono po stronie belimumabu próbę *LBSL02*, nie przedstawiając podstaw jej wyłączenia z analiz, co w opinii analityków IQWiG stanowi podstawę do uznania porównania pośredniego za niekompletne. Z kolei przedstawione przez wnioskodawcę wyniki dla fazy rozszerzonej, w której mogli uczestniczyć pacjenci z badań *TULIP-1* i *TULIP-2* zakwestionowano uzasadniając brakiem przedstawienia charakterystyki jej uczestników w momencie rozpoczęcia fazy rozszerzonej (pochodziły one z okresu randomizacji do badań *TULIP-1* i *TULIP-2*).

Australijska agencja PBAC dokonała oceny anifrolumabu w populacji chorych na SLE o wysokiej aktywności choroby pomimo zastosowania leczenia standardowego (SoC) w ramach *Highly Specialised Drugs Program*. Jako komparator wnioskodawca wskazał SoC rozumiane jako zastosowanie HCQ, leków immunosupresyjnych (MTX 20 mg/tydzień, AZA 100 mg/dzień lub mykofenolanu mofetylu 1000 mg/dzień) oraz prednizonu $\geq 7,5$ mg/dzień lub jego równoważnika w ciągu ostatnich 4 tygodni, co zaakceptowali analitycy PBAC. Uzyskane wyniki kliniczne analitycy PBAC określili jako umiarkowane i niepewne, a wartość ICER jako niedoszacowaną i wysoce niepewną. Przełożyło się to na wydanie negatywnej rekomendacji dla leku Saphnelo. Zaproponowano jednak, aby wnioskodawca przedłożył nowy wniosek, zakładający głównie obniżenie ceny leku oraz zaproponowanie mechanizmu RSA (risk sharing agreement).

W ramach aktualizacji przeglądu nie odnaleziono innych wytycznych oraz rekomendacji, przy czym w styczniu 2023 r. spodziewana jest rekomendacja CADTH dotycząca zasadności stosowania anifrolumabu w Kanadzie.

G-BA 2022

G-BA. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Anifrolumab (Systemischer Lupus erythematodes). BAnz AT 11.11.2022 B3

Dostępne on-line pod adresem: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5646/2022-10-06_AM-RL-XII_Anifrolumab_D-805_BAnz.pdf

PBAC 2022

PBAC. Public Summary Document – July 2022 PBAC Meeting. 5.01 ANIFROLUMAB, Solution concentrate for I.V. infusion 300 mg in 2 mL, Saphnelo®, AstraZeneca Pty Ltd.

Dostępne on-line pod adresem: <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2022-07/Anifrolumab-Saphnelo-PSD-july-2022>

Uwaga dodatkowa 2: Proszę również o aktualizację analiz względem aktualnego progu opłacalności oraz aktualnego Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, obowiązującego w momencie składania uzupełnień oraz aktualnych komunikatów DGL

Tabela 7 przedstawia wyniki analizy podstawowej (CUA dla zyskanych QALY i CEA dla zyskanych lat życia) z perspektywy płatnika publicznego, po uwzględnieniu aktualnego Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, obowiązującego w momencie składania uzupełnień (MZ 20.10.2022) oraz aktualnego komunikatu DGL (NFZ DGL 02.12.2022)

Tabela 7. Wyniki analizy CUA i CEA: anifrolumab + SoC vs SoC (analiza podstawowa) – PPP.

Kategoria	Anifrolumab + SoC	SoC	Wartość inkrementalna
Koszty lekowe	██████████	████	██████████
Pozostałe koszty bezpośrednie	██████████	██████████	██████████
Całkowite koszty	██████████	██████████	██████████
Wynik w postaci QALY	████	████	████
Wynik w postaci LY	████	████	████
ICUR [zł/QALY]		██████████	
ICER [zł/LYG]		██████████	

Wartość wskaźnika ICUR w analizie podstawowej wynosi ██████████ i znajduje się ██████████ progu opłacalności dla technologii medycznych w Polsce (175 926 zł/QALY). Koszt uzyskania dodatkowego roku życia oszacowano na ██████████

Wyniki analizy progowe produktu Saphnelo™ dla zaktualizowanego progu opłacalności (175 926 zł/QALY) przedstawia Tabela 8.

Tabela 8. Wyniki analizy progowej: anifrolumab + SoC vs SoC (analiza podstawowa).

Perspektywa	Opakowanie jednostkowe	Progowa cena zbytu netto	Progowa cena hurtowa brutto ¹⁾
PPP	Saphnelo™ 300 mg	██████████	██████████
PPP+P	Saphnelo™ 300 mg	██████████	██████████

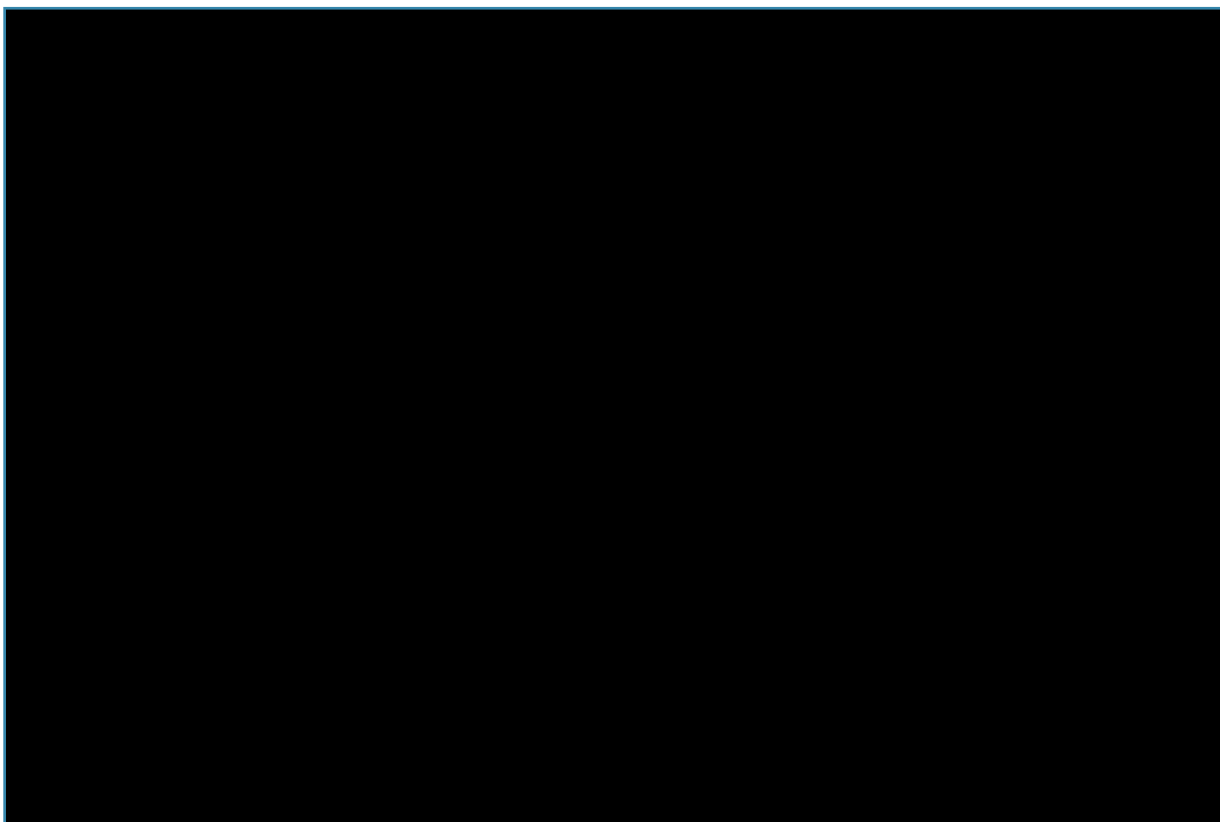
1) Uwzględniająca podatek VAT (8%) oraz marżę hurtową (5%).



Tabela 9.

[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

Wykres 1.



Ponieważ uwzględnienie aktualnego obwieszczenia MZ (MZ 20.10.2022) oraz aktualnych komunikatów DGL (NFZ DGL 02.12.2022) praktycznie nie miało wpływu na wyniki podstawowe analizy (tj. zmiana kosztów maksymalnie o 1 zł i brak zmiany wartości wskaźnika ICER), odstąpiono od powtórzenia analizy wrażliwości z uwzględnieniem zaktualizowanego obwieszczenia MZ i komunikatu DGL – wyniki tych analiz są dostępne w załączonym arkuszu kalkulacyjnym (załącznik 2)

Wyniki podstawowego wariantu analizy wpływu na budżet z perspektywy płatnika publicznego, przy uwzględnieniu aktualnego obwieszczenia MZ i komunikatu DGL, przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 10. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant podstawowy (PPP).

Kategoria	Rok 1	Rok 2
Wydatki budżetowe [zł]		
Scenariusz nowy	████████	████████
Scenariusz istniejący	████████	████████
Wydatki inkrementalne (sc. nowy vs sc. istniejący)	████████	████████
Wydatki na refundację produktu Saphnelo™ [zł]		
Scenariusz nowy	████████	████████
Scenariusz istniejący	██	██
Wydatki inkrementalne (sc. nowy vs sc. istniejący), w tym:	████████	████████

W przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu Saphnelo™ w ramach wnioskowanego programu lekowego, prognozowane wydatki płatnika publicznego ██████████ w pierwszych dwóch latach po wprowadzeniu wnioskowanej technologii do programu (07.2023-06.2025).

Wyniki zaktualizowanej analizy praktycznie nie różniły się od analizy przedstawionej we wniosku (zmiana rocznych wydatków zaledwie o kilka zł), w związku z czym odstąpiono od przedstawienia zaktualizowanej analizy w wariantach skrajnych oraz analizy wrażliwości – wyniki tych analiz są dostępne w załączonym arkuszu kalkulacyjnym (załącznik 2).

MZ 20.10.2022 Obwieszczenie z dnia 20 października 2022 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2022 roku.

<https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia--20-pazdzier-nika-2022-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-listopada-2022-r>

NFZ 02.12.2022 **DGL** Informacja o wielkości kwoty refundacji i pozostałych parametrów określonych w ustawie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za styczeń–wrzesień 2022 r

<https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8298.html>

Długoterminowa faza wydłużona (LTE) badań TULIP 1 i 2 [NCT02794285, publikacja *Kalunian 2022*]

Na etapie tworzenia raportu, na dzień złożenia wniosku, dane dotyczące długoterminowej wydłużonej oceny (LTE, NCT02794285) anifrolumabu u pacjentów włączonych do badań *TULIP 1 i 2* były nieopublikowane i niemożliwe było zaprezentowanie uzyskanych wyników. Aktualnie jednak wyniki fazy LTE dostępne są już w formie pełnotekstowej publikacji (*Kalunian 2022*), w związku z czym w poniższej tabeli zaprezentowano uaktualnienie najważniejszych wyników 3-letniego okresu długoterminowej fazy wydłużonej, kontrolowanej placebo (łącznie 4 lata obserwacji, z uwzględnieniem okresu badań TULIP 1 i 2).

Tabela 11. Metodyka badania LTE.

Parametr	Szczegóły
Metodyka badania	<p>Długoterminowe badanie wydłużone (LTE), z randomizacją, kontrolowane placebo, 3 fazy; o numerze identyfikacyjnym NCT02794285. Liczba ośrodków: 175 w 24 krajach. Badanie prowadzone wśród pacjentów, którzy ukończyli 52-tygodniowy, podwójnie zaślepiiony okres leczenia jednego z dwóch badań 3 fazy: TULIP 1 [NCT02446912] lub TULIP 2 [NCT02446899].</p> <p>Pacjenci z badań TULIP 1 i 2 mogli uczestniczyć w LTE po ponownej zgodzie. Moment początkowy fazy LTE stanowił koniec okresu leczenia podwójnie zaślepionego badań TULIP. W fazie LTE pacjenci leczeni wcześniej anifrolumabem w dawce 300 mg nadal otrzymywali anifrolumab w dawce 300 mg (ANI); pacjenci leczeni wcześniej anifrolumabem w dawce 150 mg w badaniu TULIP-1 mieli zmienianą interwencję na anifrolumab w dawce 300 mg; a pacjenci otrzymujący poprzednio placebo zostali poddani randomizacji, w wyniku której zostali losowo przydzielili (w stosunku 1:1, za pomocą IV/WRS) do grup: anifrolumab w dawce 300 mg lub placebo. Przybliżony końcowy stosunek liczby pacjentów przydzielonych do grup anifrolumab 300 mg do placebo wyniósł 4:1. Wszyscy pacjenci podlegali zaślepieniu względem stosowanej interwencji.</p>
Cel	<p>Długoterminowa ocena bezpieczeństwa z okresu 4 lat stosowania anifrolumabu (okres badań TULIP 1 i 2 + LTE), w tym ocena rzadkich zdarzeń (nowotwory, poważne ostre zdarzenia sercowo-naczyniowe).</p> <p>Długoterminowa ocena skuteczności z okresu 4 lat stosowania anifrolumabu (okres badań TULIP 1 i 2 + LTE), w tym ocena aktywności choroby i użycia sterydów.</p>
Porównanie	Anifrolumab vs Placebo (ANI vs PBO). Główne porównanie w 4-letnim okresie obserwacji w obrębie pacjentów otrzymujących anifrolumab 300 mg lub placebo w badaniach TULIP 1 i 2 i kontynuujących to samo leczenie w badaniu LTE.

Spośród 639 pacjentów, którzy ukończyli badania TULIP, 547 zostało włączonych do badania LTE i poddanych randomizacji i otrzymało co najmniej 1 dawkę leku – 257 chorych kontynuujących ANI 300 mg, 67 pacjentów przełączonych z ANI 150 mg na ANI 300 mg oraz 223 chorych, którzy otrzymywali placebo w badaniach TULIP zostało podobnie zrandomizowanych do grupy ANI 300 mg (N = 111) lub placebo (N= 112). Wśród chorych stanowiących grupy podstawowej oceny bezpieczeństwa LTE (pacjenci zrandomizowania do ANI 300 w ramach badania TULIP i kontynuujący to leczenie w LTE [N = 257] oraz pacjenci zrandomizowani do placebo w ramach TULIP i ponownie przypisani losowo do placebo w LTE [N = 112]) charakterystyki wyjściowe były dobrze zbalansowane na początku badania TULIP i podobne odsetki otrzymywały glikokortykosteroidy oraz leczenie immunosupresyjne. Stosowanie leczenia towarzyszącego, z wyjątkiem kortykosteroidów, było porównywalne między grupami w trakcie LTE.

Tabela 12. Charakterystyka kliniczna i demograficzna pacjentów włączonych do badań TULIP i badania LTE.

Charakterystyka	TULIP, początek badania [tydzień 0]		LTE, włączenie do badania [tydzień 52]		
	LTE ANI 300 mg N=257	LTE PBO N=112	LTE ANI 300 mg N=257	LTE PBO N=112	
Wiek, średnia (SD) [lata]	43,4 (12,0)	41,4 (11,5)	–	–	
Płeć żeńska	237 (92,2%)	103 (92,0%)	–	–	
Rasa	Biała	173 (67,3%)	77 (68,8%)	–	
	Czarna	28 (10,9%)	11 (9,8%)	–	
	Azjatycka	33 (12,8%)	10 (8,9%)	–	
	Inna	15 (5,8%)	11 (9,8%)	–	
Pochodzenie etniczne hiszpańskie/latynoskie	54 (21,0%)	28 (25,0%)	–	–	
Region geograficzny	USA/Kanada	98 (38,1%)	44 (39,3%)	–	
	Europa	90 (35,0%)	41 (36,6%)	–	
	Ameryka Łacińska	33 (12,8%)	15 (13,4%)	–	
	Azja Pacyficzna	31 (12,1%)	8 (7,1%)	–	
	Inne (reszta świata%)	5 (1,9%)	4 (3,6%)	–	
Czas od diagnozy TRU do randomizacji, mediana (zakres) [miesiące]	92,0 (0-555)	80,5 (6-503)	–	–	
SLEDAI-2K	Średnia (SD)	11,2 (3,7)	11,3 (3,6)	4,9 (3,5)	5,9 (4,3)
	Wynik ≥10	184 (71,6%)	80 (71,4%)	30 (11,7%)	25 (22,3%)
Wynik PGA, średnia (SD)	1,8 (0,4)	1,8 (0,4)	0,7 (0,5)	0,9 (0,6)	
Wynik ogólny SDI	Średnia (SD)	0,6 (1,1)	0,6 (0,9)	0,7 (1,1)	0,7 (0,9)
	Wynik ≥1	90 (35,0%)	46 (41,1%)	97 (37,7%)	51 (45,5%)
status IFNGS I wysoki	206 (80,2)	93 (83,0%)	–	–	
ANA dodatnie	229 (89,1)	99 (88,4%)	211 (82,1%)	97 (86,6%)	
Podwyższone stężenie przeciwciał przeciwko dsDNA	113 (44,0%)	38 (33,9%)	93 (36,2%)	38 (33,9%)	
Nieprawidłowy (niski) poziom dopełniacza	C3	90 (35,0%)	36 (32,1%)	77 (30,0%)	38 (33,9%)
	C4	56 (21,8%)	19 (17,0%)	37 (14,4%)	22 (19,6%)
GKS (prednizon lub odpowiednik)	208 (80,9%)	92 (82,1%)	184 (71,6%)	87 (77,7%)	
Początkowe leczenie TRU	Leki przeciwmalaryczne	171 (66,5%)	83 (74,1%)	169 (65,8%)	81 (72,3%)
	Azatiopryna	42 (16,3%)	18 (16,1%)	41 (16,0%)	17 (15,2%)
	Metotretksat	45 (17,5%)	26 (23,2%)	44 (17,1%)	26 (23,2%)
	Mykofenolan	37 (14,4%)	14 (12,5%)	36 (14,0%)	13 (11,6%)
	NLPZ	27 (10,5%)	14 (12,5%)	28 (10,9%)	14 (12,5%)

Głównym celem badania LTE była ocena bezpieczeństwa, ale autorzy przedstawili także eksploracyjne analizy dotyczące skuteczności klinicznej w połączonej grupie anifrolumabu (N = 358 – pacjenci przypisani do ANI 300 w ramach TULIP i placebo (N = 178 – pacjenci przypisani do placebo w ramach TULIP i kontynuujący w LTE) obejmując łączny okres obserwacji TULIP i LTE.

Tabela 13. Skuteczność kliniczna - główne wyniki badania LTE.

Oceniany punkt końcowy	Uzyskane wyniki, grupa ANI, N=358; i grupa PBO, N=178
SLEDAI-2K	Wśród pacjentów kontynuujących obserwację w ramach LTE średnia wartość początkowa wyniku SLEDAI-2K (na początku badań TULIP 1 i 2) wyniosła 11,4 (SD: 3,8) w grupie ANI 300 i 11,3 (SD: 3,9) w grupie PBO. W 52 tygodniu, stanowiącym początek fazy LTE, średnie wartości wyniosły 5,1 (SD: 3,5) i 6,0 (SD: 4,1) odpowiednio w grupach ANI i PBO. Zmniejszenie wyniku wskazuje na zmniejszenie aktywności choroby, czyli poprawę stanu pacjenta. W trakcie fazy LTE pacjenci w grupie ANI uzyskali większą średnią poprawę wyniku SLEDAI-2K, w porównaniu do grupy PBO. Poprawa utrzymywała się w czasie. Obserwowano stały spadek wyniku SLEDAI-2K do 208 tygodnia fazy LTE. Podobne wzorce obserwowano w średnich zmianach wyniku klinicznego SLEDAI-2K od wartości początkowej do tygodnia 208
PGA	Średnia wartość początkowa PGA (na początku badań TULIP 1 i 2) wyniosła 1,8 w grupie ANI oraz w grupie PBO. W trakcie fazy LTE średnia wartość PGA zmniejszała się, wynosząc w 208 tygodniu 0,6 w grupie ANI i 0,7 w grupie PBO. Średnia zmiana w 208 tygodniu w stosunku do wartości początkowej wniosła -1,2 (SD: 0,6) w grupie ANI i -1,1 (SD: 0,6) w grupie PBO.
Dawka kortykosteroidów (GKS)	Dla każdego z 4 lat obserwacji w ramach badań TULIP 1 i 2 oraz LTE, skumulowana dawka GKS była mniejsza u pacjentów z grupy ANI w porównaniu do grupy PBO. Zmniejszenie wyniku SLEDAI-2K osiągnięto równoległe ze zmniejszeniem średniej dawki GKS. Początkowo GKS w dawce >7,5 mg/dziennie stosowała około połowa pacjentów w obu grupach (53,2% w ANI i 52,2% w PBO). Odsetek pacjentów otrzymujących średnią dawkę GKS >7,5 mg/dziennie systematycznie zmniejszał się w miarę wydłużania leczenia i był mniejszy w grupie ANI w porównaniu z PBO w całym 4-letnim okresie obserwacji. Na końcu LTE (4 rok) 9,9% pacjentów w grupie ANI i 29,3% w grupie PBO stosowało GKS w dawce >7,5 mg/dziennie, wyniki były statystycznie istotne: RR = 0,33 (95% CI: 0,23; 0,49), p < 0,0001, NNT = 6 (95% CI: 4; 9).
Roczna częstość zaostrzeń (flares)	Średnia roczna częstość zaostrzeń choroby w grupie ANI wyniosła 0,1, a w grupie PBO 0,2, a większość zaostrzeń miała nasilenie łagodne do umiarkowanego. Wynik ten wskazuje na dalszą poprawę (zmniejszenie częstości zaostrzeń względem wyników badań TULIP 1 i 2) w ramach wydłużania okresu leczenia anifrolumabem.
SDI	Średnia zmiana ogólnego wyniku SDI była oceniana u pacjentów z wynikiem SDI ≥ 1 w tygodniu 52, w tym N=132 z grupy ANI i N=75 z grupy PBO. Wartość początkowa (na początku badań TULIP 1 i 2) wyniosła 1,6 w grupie ANI i 1,4 w grupie PBO. W 52 tygodniu (początek fazy LTE) wyniki wyniosły odpowiednio 1,8 i 1,5. Średni ogólny wynik SDI pozostawał stabilny w obu grupach w trakcie badania LTE. W grupie ANI obserwowano dłuższy czas do pierwszego pogorszenia wyniku SDI, średnia 925,0 dni (SD: 553,0) w grupie ANI i 754,2 dni (SD: 523,3) w grupie PBO.
Bezpieczeństwo	Częstość SAEs w pierwszym roku LTE (rok 2) w trakcie leczenia ANI była podobna do częstości raportowanej w trakcie badań TULIP 1 i 2; częstość ta zmniejszała się w czasie w trakcie LTE. Częstość zakończenia leczenia z powodu AEs pozostawała w dużej mierze stała w grupie anifrolumabu i nie uwzględnia w pełni obserwowanego spadku częstości SAE. Częstość ciężkich zakażeń nieoportunistycznych, podobnie jak częstość wystąpienia nowotworów, była niewielka i porównywalna w grupie ANI i PBO. Profil bezpieczeństwa w fazie LTE był podobny do obserwowanego w badaniach TULIP 1 i 2.

Tabela 14. AEs, SAEs, zgony, AESIs i EAIRs w dowolnej kategorii podczas leczenia i obserwacji w tygodniach 52-216 (LTE lata 2-4)*.

Charakterystyka	LTE ANI 300 mg N=257; ekspozycja 683,5 pacjento-lat		LTE PBO N=112; ekspozycja 250,3 pacjento-lat	
	n (%)	EAIR [na 100 pacjento-lat]	n (%)	EAIR [na 100 pacjento-lat]
AEs ogółem	226 (87,9%)	33,1	94 (83,9%)	37,6
SAEs ogółem, w tym zdarzenia zakończone zgonem	58 (22,6%)	8,5	28 (25,0%)	11,2
AEs prowadzące do zgonu	3 (1,2%)	0,4	1 (0,9%)	0,4
AEs skutkujące zakończeniem leczenia	17 (6,6%)	2,5	8 (7,1%)	3,2
Poważne (<i>severe</i>) AEs	43 (16,7%)	6,3	13 (11,6%)	5,2
AESI ogółem	75 (29,2%)	11,0	24 (21,4%)	9,6
Poszczególne AESI:				
ciężkie (<i>serious</i>) zakażenia nieoportunistyczne	25 (9,7%)	3,7	9 (8,0%)	3,6
półpasiec	23 (8,9%)	3,4	7 (6,3%)	2,8
utajona gruźlica	16 (6,2%)	2,3	2 (1,8%)	0,8
grypa	15 (5,8%)	2,2	2 (1,8%)	0,8
poważne ostre zdarzenia sercowo-naczyniowe	5 (1,9%)	0,7	3 (2,7%)	1,2
nowotwór	2 (0,8%)	0,3	2 (1,8%)	0,8
reakcje anafilaktyczne	0	0	0	0
infekcje oportunistyczne	0	0	3 (2,7%)	1,2
zapalenie naczyń	0	0	0	0

* Przedstawione dane dotyczą wyłącznie okresu LTE;

EAIR – częstość zdarzeń skorygowana o czas ekspozycji (*exposure-adjusted incident rate*);

AESI – zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania (*AE of special interest*).

Tabela 15. AEs, SAEs, zgony, AESIs i EAIRs w dowolnej kategorii podczas leczenia i obserwacji w tygodniach 0-216 (TULIP i LTE lata 1-4)*.

Charakterystyka	ANI [wszyscy pacjenci] N=560; ekspozycja 1568,0 pacjento-lat		ANI 300 mg [łącznie] N=358; ekspozycja 1026,2 pacjento-lat		PBO [wszyscy pacjenci] N=360; ekspozycja 587,1 pacjento-lat	
	n (%)	EAIR [na 100 pacjento-lat]	n (%)	EAIR [na 100 pacjento-lat]	n (%)	EAIR [na 100 pacjento-lat]
AEs ogółem	522 (93,2%)	33,3	338 (94,4%)	32,9	318 (88,3%)	54,2
SAEs ogółem, w tym zdarzenia zakończone zgonem	147 (26,3%)	9,4	92 (25,7%)	9,0	91 (25,3%)	15,5
AEs prowadzące do zgonu	10 (1,8%)	0,6	5 (1,4%)	0,5	2 (0,6%)	0,3
AEs skutkujące zakończeniem leczenia	59 (10,5%)	3,8	35 (9,8%)	3,4	30 (8,3%)	5,1
Poważne (<i>severe</i>) AEs	102 (18,2%)	6,5	67 (18,7%)	6,5	46 (12,8%)	7,8

Charakterystyka	ANI [wszyscy pacjenci] N=560; ekspozycja 1568,0 pacjento-lat		ANI 300 mg [łączone] N=358; ekspozycja 1026,2 pacjento-lat		PBO [wszyscy pacjenci] N=360; ekspozycja 587,1 pacjento-lat	
	n (%)	EAIR [na 100 pacjento-lat]	n (%)	EAIR [na 100 pacjento-lat]	n (%)	EAIR [na 100 pacjento-lat]
Zgony w wyniku zakażenia COVID-19	2 (0,4%)	0,1	1 (0,3%)	0,1	0	0
AESI ogółem	180 (32,1%)	11,5	113 (31,6%)	11,0	61 (16,9%)	0,4
Poszczególne AESI:						
półpasiec	75 (13,4%)	4,8	45 (12,6%)	4,4	13 (3,6%)	2,2
ciężkie (<i>serious</i>) zakażenia nieoportunistyczne	55 (9,8%)	3,5	37 (10,3%)	3,6	29 (8,1%)	4,9
nieoportunistyczne ciężkie (<i>serious</i>) zakażenia COVID-19	9 (1,6%)	0,6	6 (1,7%)	0,6	0	0
grypa	36 (6,4%)	2,3	20 (5,6%)	1,9	11 (3,1%)	1,9
utajona gruźlica	27 (4,8%)	1,7	20 (5,6%)	1,9	4 (1,1%)	0,7
infekcje oportunistyczne	3 (0,5%)	0,2	1 (0,3%)	0,1	4 (1,1%)	0,7
reakcje anafilaktyczne	1 (0,2%)	0,1	0	0	0	0
nowotwór	12 (2,1%)	0,8	7 (2,0%)	0,7	4 (1,1%)	0,7
poważne ostre zdarzenia sercowo-naczyniowe	12 (2,1%)	0,8	6 (1,7%)	0,6	3 (0,8%)	0,5
zapalenie naczyń	0	0	0	0	0	0

* Przedstawione dane dotyczą wyłącznie okresu LTE;

EAIR – częstość zdarzeń skorygowana o czas ekspozycji (*exposure-adjusted incident rate*);

AESI – zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania (*AE of special interest*).

Wnioski

Mimo iż badanie LTE było zaprojektowane przede wszystkim do oceny długoterminowego bezpieczeństwa, wykonano również ocenę skuteczności długoterminowego leczenia. Aktywność choroby oceniano za pomocą zmian wyniku SLEDAI-2K – większą poprawę średniego wyniku SLEDAI-2K zaobserwowano w grupie ANI w porównaniu do PBO. Poprawa utrzymywała się w czasie (4-letni okres obserwacji, łącznie dla badań TULIP 1 i 2 oraz fazy LTE) i średnia aktywność choroby pozostawała niska w grupie leczonej anifrolumabem przez cały okres badania. Leczenie ANI umożliwiło redukcję dawki stosowanych GKS i uzyskanie mniejszej skumulowanej dawki GKS w porównaniu do PBO. W 4 roku leczenia 36,4% pacjentów leczonych ANI nie stosowało dodatkowo GKS i 74,4% otrzymywało GKS w dawce 0 do ≤ 5 mg/dzień, co mogło przełożyć się na obserwowane zmniejszenie częstości SAEs w czasie upływu LTE. W grupie ANI obserwowano konieczność stosowania mniejszych dawek GKS niż w grupie PBO w całym okresie LTE. Długoterminowe leczenie anifrolumabem było dobrze tolerowane i miało akceptowalny długoterminowy profil bezpieczeństwa – podobny do obserwowanego w badaniach TULIP 1 i 2.

Kalunian 2022

Kalunian KC, Furie R, Morand EF, Bruce IN, Manzi S, Tanaka Y, Winthrop K, Hupka I, Zhang LJ, Werther S, Abreu G, Hultquist M, Tummala R, Lindholm C, Al-Mossawi H. A Randomized, Placebo-Controlled Phase III Extension Trial of the Long-Term Safety and Tolerability of Anifrolumab in Active Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol.* 2022 Nov 11. doi: 10.1002/art.42392. Epub ahead of print.