



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją
leku Saphnelo (anifrolumab)
w ramach programu lekowego:
„Leczenie chorych z aktywną postacią toczenia
rumieniowatego układowego (TRU, SLE) (ICD-10: M32)”
Analiza weryfikacyjna**

Nr: OT.4231.64.2022

Data ukończenia: 9 lutego 2023 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (AstraZeneca AB).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem AstraZeneca AB w zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r. poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r. poz. 1233).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: AstraZeneca AB

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r. poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy GSK Services Sp. z o. o.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem GSK Services Sp. z o. o. w zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r. poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r. poz. 1233).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: GSK Services Sp. z o. o.

Dane zakreślone **kolorem szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (GSK Services Sp. z o. o. oraz AstraZeneca AB)

Zakres wyłączenia jawności: dane GSK Services Sp. z o. o. oraz AstraZeneca AB o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (GSK Services Sp. z o. o. oraz AstraZeneca AB)

Wykaz wybranych skrótów

ACR	Amerykańskie Kolegium Reumatologiczne (ang. <i>American College of Radiology</i>)
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (ang. <i>adverse events</i>)
AESI	zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania (ang. <i>adverse events of special interest</i>)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKL	analiza kliniczna
ANI	anifrolumab
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AR	analiza racjonalizacyjna
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
b/d	brak danych
BICLA	ocena odpowiedzi na leczenie BICLA (ang. <i>BILAG-Based Composite Lupus Assessment</i>)
BILAG	wskaźnik służący do oceny aktywności tocznia rumieniowatego układowego (ang. <i>British Isles Lupus Assessment Group index</i>)
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CD	cena detaliczna
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CLASI	wskaźnik służący do oceny i rejestrowania aktywności i przewlekłego występowania objawów skórnych tocznia rumieniowatego układowego (ang. <i>cutaneous lupus disease area and severity index</i>)
CRR	całkowita odpowiedź nerkowa (ang. <i>complete renal response</i>)
CZN	cena zbytu netto
eGFR	szacunkowy wskaźnik filtracji kłębuszkowej (ang. <i>estimated glomerular filtration rates</i>)
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (<i>European Medicines Agency</i>)
EULAR	Europejska Liga do Walki z Reumatyzmem (<i>European League Against Rheumatism</i>)
FACIT	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (<i>Food and Drug Administration</i>)
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
GKS	glikokortykosteroidy
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HR	hazard względny (ang. <i>hazard ratio</i>)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ang. <i>incremental cost utility ratio</i>)
IFNGS	stopień ekspresji genów sygnatury interferonu (ang. <i>interferon gene signature</i>)
IQR	rozstęp kwartylny (ang. <i>interquartile range</i>)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IS	istotność statystyczna

Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2021 r. poz. 1977 z późn zm.)
LLDAS	stan niskiej aktywności choroby (ang. <i>Lupus Low Disease Activity State</i>)
LN	toczniowe zapalenie nerek (ang. <i>lupus nephritis</i>)
MCS	podskala oceniająca funkcjonowanie psychiczne pacjenta (ang. <i>mental component summary</i>)
MD	średnia różnica (ang. <i>mean difference</i>)
mITT	zmodyfikowana analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>modified intention to treat</i>)
MMF	mykofenolan mofetylu
MTX	metotreksat
MZ	Ministerstwo Zdrowia
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NLPZ	niesteroidowe leki przeciwzapalne
NNH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to harm</i>)
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to treat</i>)
OR	iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i>)
PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
PCS	podskala oceniająca funkcjonowanie fizyczne pacjenta (ang. <i>physical component summary</i>)
PGA	ogólna ocena przez lekarza (ang. <i>physician global assessment</i>)
PKB	produkt krajowy brutto
PL	program lekowy
PLC	placebo
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>quality adjusted life years</i>)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RD	różnica ryzyka (ang. <i>risk difference</i>)
RDTL	ratunkowy dostęp do technologii lekowych
ROB	ocena ryzyka pojawienia się błędu systematycznego (ang. <i>risk of bias</i>)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 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 2021 r., poz. 74)
RP	Rada Przejrzystości
RR	ryzyko względne (ang. <i>relative risk</i>)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (ang. <i>risk sharing scheme</i>)
SLEDAI	wskaźnik służący do oceny aktywności tocznia rumieniowatego układowego (ang. <i>Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index</i>)
SoC	standardowa terapia (ang. <i>standard of care</i>)
SRI	odpowiedź na leczenie według wskaźnika SRI (ang. <i>SLE Responder Index</i>)

Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Leczniczych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 2555 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 2561 z późn. zm.)
WDS	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.
ZIN	Zorginstituut Nederland

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	6
1. Informacje o wniosku	8
2. Przedmiot i historia zlecenia	9
2.1. Korespondencja w sprawie	9
2.2. Kompletność dokumentacji	9
3. Problem decyzyjny	10
3.1. Technologia wnioskowana	10
3.1.1. Informacje podstawowe	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	10
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	11
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	11
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	11
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	11
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	14
3.2. Problem zdrowotny	15
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	16
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	16
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	16
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	22
3.5. Refundowane technologie medyczne	23
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	23
4. Ocena analizy klinicznej	24
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	24
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	24
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	25
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	26
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	27
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	36
4.1.3.3. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	38
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	38
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	38
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	39
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	50
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	52
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	52

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	52
4.3.	Komentarz Agencji	53
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	58
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	58
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy	58
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	59
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	64
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	64
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	65
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	66
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	68
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	68
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	70
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	71
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	72
5.4.	Komentarz Agencji.....	72
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	74
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	74
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	74
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	74
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	76
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	77
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	78
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	80
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	81
6.4.	Komentarz Agencji	81
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	82
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	83
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	84
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	86
11.	Kluczowe informacje i wnioski	87
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	92
13.	Źródła.....	93
14.	Załączniki.....	96

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami 27.10.2022
PLR.4500.1625.2022.16.RBO

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Saphnelo, anifrolumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 300 mg, 1 fiol. 2 ml, kod EAN: 05000456072700
 - Wnioskowane wskazanie:
w ramach programu lekowego „Leczenie chorych z aktywną postacią toczenia rumieniowatego układuowego (TRU, SLE) (ICD-10: M32)”
-

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

- Lek stosowany w ramach programu lekowego
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- Bezpłatnie
-

Proponowana cena zbytu netto:

-
-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

Analizy załączone do wniosku:

- analiza problemu decyzyjnego
 - analiza kliniczna
 - analiza ekonomiczna
 - analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
 - analiza racjonalizacyjna
-

Podmiot odpowiedzialny

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Szwecja

Wnioskodawca

AstraZeneca AB
S151 85 Södertälje
Szwecja

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 27.10.2022 r., znak PLR.4500.1625.2022.16.RBO (data wpływu do AOTMiT 27.10.2022 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r. poz. 2555, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Saphnelo, anifrolumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 300 mg, 1 fiol. 2 ml, kod EAN: 05000456072700

w ramach programu lekowego „Leczenie chorych z aktywną postacią toczenia rumieniowatego układuowego (TRU, SLE) (ICD-10: M32)”, we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku i treści uzgodnionego programu lekowego.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 02.12.2022 r., znak OT.4231.64.2022.ML.2. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 23.12.2022 r. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych zamieszczono w rozdziale 12 niniejszej analizy.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- ██ – Saphnelo (anifrolumab) w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia. Analiza problemu decyzyjnego. Aestimo s.c., Wersja 1.0, Kraków, 2022;
- ██ – Saphnelo (anifrolumab) w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia. Analiza kliniczna. Aestimo s.c., Wersja 1.0, Kraków, 2022;
- ██ – Saphnelo (anifrolumab) w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia. Analiza ekonomiczna. Aestimo s.c., Wersja 1.0, Kraków, 2022;
- ██ – Saphnelo (anifrolumab) w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia. Analiza wpływu na budżet. Aestimo s.c., Wersja 1.0, Kraków, 2022;
- ██ – Saphnelo (anifrolumab) w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia. Analiza racjonalizacyjna. Aestimo s.c., Wersja 1.0, Kraków, 2022;
- Saphnelo (anifrolumab) w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia. Odpowiedzi na ocenę zgodności z wymaganiami minimalnymi i uzupełnienie analiz. Aestimo s.c., Kraków, 2022.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Saphnelo, anifrolumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 300 mg, 1 fiol. 2 ml, kod EAN: 05000456072700
Kod ATC	L04AA51 Grupa farmakoterapeutyczna: Leki immunosupresyjne, selektywne leki immunosupresyjne
Substancja czynna	anifrolumab
Wnioskowane wskazanie	Saphnelo (anifrolumab) w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia.
Dawkowanie	Zalecana dawka to 300 mg, podawana co 4 tygodnie w infuzji dożylną trwającej 30 minut. U pacjentów, u których w wywiadzie występują reakcje związane z infuzją, przed infuzją anifrolumabu można zastosować premedykację (np. lekiem przeciwhistaminowym).
Droga podania	podanie dożylnie
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Anifrolumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym z klasy immunoglobulin G1 kappa, które z dużą swoistością i powinowactwem wiąże się z podjednostką 1 receptora interferonów typu I (ang. <i>type I interferon receptor</i> , IFNAR1). Wiązanie to hamuje szlak sygnałowy IFN typu I, blokując w ten sposób aktywność biologiczną interferonów typu I. Anifrolumab powoduje także internalizację IFNAR1, zmniejszając w ten sposób liczbę IFNAR1 na powierzchni komórki gotowych do połączenia się z receptorem. Blokada zależnego od receptora szlaku sygnałowego IFN typu I hamuje ekspresję genów indukowanych przez IFN, a także dalsze procesy zapalne i immunologiczne. Zahamowanie IFN typu I blokuje różnicowanie komórek plazmatycznych i normalizuje obwodowe subpopulacje limfocytów T, przywracając zaburzoną w SLE równowagę pomiędzy odpornością nabytą i wrodzoną.

Źródło: ChPL Saphnelo

Skróty: IFN – interferon, IFNAR1 – receptor interferonów typu I (ang. *type I interferon receptor*), TRU, SLE – toczeń rumieniowaty układowy (ang. *systemic lupus erythematosus*)

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	EU/1/21/1623/001 Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 14 lutego 2022 r.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Produkt leczniczy Saphnelo jest wskazany do stosowania jako leczenie uzupełniające u dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym (ang. <i>systemic lupus erythematosus</i> , SLE) o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia.
Status leku sierocego	Nie dotyczy
Warunki dopuszczenia do obrotu	Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków. Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

Źródło: ChPL Saphnelo

Skróty: SLE – toczeń rumieniowaty układowy (ang. *systemic lupus erythematosus*)

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Saphnelo nie był dotychczas przedmiotem oceny w Agencji. Natomiast w 2013 r. oceniano produkt leczniczy Benlysta (belimumab) w ramach programu lekowego „Leczenie aktywnej postaci toczenia rumieniowatego układowego (SLE) przy wykorzystaniu substancji czynnej belimumab” (BIP Agencji: 060/2013¹). Benlysta otrzymał pozytywne stanowisko Rady Przejrzystości z dnia 8 lipca 2013 r. (nr 127/2013 oraz 128/2013), a także pozytywną rekomendację Prezesa Agencji z dnia 8 lipca 2013 r. (nr 82/2013).

W stanowisku Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji określono, że 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 oraz koniecznością stosowania glikokortykosteroidów, jest skuteczną klinicznie terapią (w porównaniu do placebo) o akceptowalnym profilu bezpieczeństwa. Ścisłe 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.

Warto zauważyć, że w przypadku leku Benlysta

Produkt leczniczy Benlysta nie jest aktualnie objęty refundacją.

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3 Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	Saphnelo, anifrolumab, 300 mg, 1 fiol. 2 ml – ████████ PLN (CHB: ████████ PLN)
Kategoria dostępności refundacyjnej	Lek stosowany w ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	Bezpłatnie
Grupa limitowa	██████████
██████████	██████████

Skróty: CHB – cena hurtowa brutto

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 4. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	W ramach programu lekowego: „Leczenie chorych z aktywną postacią toczenia rumieniowatego układowego (TRU, SLE) (ICD-10: M32)” Saphnelo w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia.
--	---

¹ <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2012-2015?id=871> (data dostępu 31.01.2023 r.)

<p>Kryteria kwalifikacji do programu lekowego</p>	<p>[Redacted content]</p>
<p>Kryteria stanowiące przeciwwskazania do udziału w programie</p>	<p>[Redacted content]</p>
<p>Określenie czasu leczenia w programie</p>	<p>[Redacted content]</p>
<p>Kryteria wyłączenia z programu</p>	<p>[Redacted content]</p>

<p>Kryteria ponownego włączenia do programu</p>	
<p>Dawkowanie</p>	
<p>Badania przy kwalifikacji</p>	
<p>Monitorowanie terapii anifrolumabem</p>	

	<p>[Redacted text]</p>
Monitorowanie programu	<p>[Redacted text]</p>

Skróty: ACR – *American College of Rheumatology*, ALT – aminotransferaza asparaginianowa, ANA – przeciwciała przeciwjądrowe (ang. *anti-nuclear antibodies*), AST – aminotransferaza alaninowa, BICLA – *BILAG-Based Composite Lupus Assessment*, BILAG – *the British Isles Lupus Assessment Group*, CK – kinaza keratynowa, CRP – stężenie białka C-reaktywnego, dsDNA – dwuniciowe DNA, EULAR – *European League Against Rheumatism*, EKG – elektrokardiografia, EMG – elektromiografia, GFR – wskaźnik filtracji kłębuszkowej (ang. *glomerular filtration rate*), GKS – gl kortykosteroidy, IgA – immunoglobulina A, HCV – wirus zapalenia wątroby typu C (ang. *Hepatitis C Virus*), HIV – ludzki wirus niedoboru odporności (ang. *human immunodeficiency virus*), IgG – immunoglobulina G, IgM – immunoglobulina M, LLDAS – stan niskiej aktywności choroby (ang. *low lupus disease activity state*), NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia, OB. – odczyn Biernackiego, PGA – *Physician Global Assessment*, PLT – płytki krwi, PTR – Polskie Towarzystwo Reumatologiczne, RTG – rentgen, SLE/TRU – toczeń rumieniowaty układowy (ang. *systemic lupus erythematosus*), SLEDAI-2K – *the Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index-2K*, SMPT – elektroniczny system monitorowania programów lekowych, SRI – *Systemic Lupus Erythematosus Responder Index*, TK – tomografia komputerowa, USG – ultrasonografia

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zarejestrowane obejmuje leczenie uzupełniające u dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczniem rumieniowatym układowym (ang. *systemic lupus erythematosus, SLE*) o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia.

Wskazanie wnioskowane obejmuje leczenie uzupełniające u dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczniem rumieniowatym układowym TRU (ang. *systemic lupus erythematosus, SLE*) o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia.

Kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o objęciu refundacją leku Saphnelo będzie on dostępny dla pacjentów bezpłatnie w ramach programu lekowego „Leczenie chorych z aktywną postacią tocznia rumieniowatego układowego (TRU, SLE) (ICD-10: M32)”

Poziom odpłatności wnioskowanego leku jest zgodny z zapisami art. 14 ust. 1 ustawy o refundacji.

Grupa limitowa

Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Saphnelo zakładają finansowanie w ramach

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

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.

Zgodnie z klasyfikacją ICD-10 toczeń rumieniowaty układowy oznaczany jest kodem M32:

- a) M32.0 – toczeń rumieniowaty układowy indukowany lekami,
- b) M32.1 – toczeń rumieniowaty układowy z zajęciem narządów Choroba Libman-Sacksa,
- c) M32.8 – inne postacie tocznia rumieniowatego układowego,
- d) M32.9 – nieokreślony toczeń rumieniowaty układowy.

Niemniej należy zaznaczyć, iż w ramach niniejszego raportu

Źródło: Interna Szczeklika 2021, Odpowiedzi na ocenę zgodności z wymaganiami minimalnymi i uzupełnienie analiz – Saphnelo (anifrolumab)

Do określenia ciężkości SLE służą m.in. skale SLEDAI-2K (*the Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index-2K*) oraz BILAG (*the British Isles Lupus Assessment Group*). Zgodnie z kryteriami włączenia do programu lekowego do leczenia będą kwalifikowani pacjenci z SLE

Szczegółowy opis skal SLEDAI-2K oraz BILAG znajduje się w rozdz. 4.1.3.1 niniejszej AWA oraz w APD wnioskodawcy na str. 120-134.

Rokowanie

Przy właściwym rozpoznaniu i leczeniu 10 lat przeżywa ~80% chorych, a 20 lat – 65%. Jednak u ponad połowy chorych dochodzi do trwałego uszkodzenia narządów. Progresja uszkodzeń narządowych zależy w znacznym stopniu od obecności nadciśnienia tętniczego i stosowania GKS, korzystnie wpływa natomiast stosowanie hydroksychlorochiny. Rokowanie jest gorsze u chorych z toczniowym zapaleniem nerek. Dzięki wczesnemu rozpoznaniu oraz zastosowaniu leczenia immunosupresyjnego i przeciwzapalnego 5 lat od chwili rozpoznania nefropatii toczniowej klasy IV przeżywa 85% chorych. Pomimo leczenia u 10%-20% chorych rozwija się schyłkowa niewydolność nerek. Jednym z czynników predysponujących są nawroty glomerulopatii u ~50% chorych w ciągu 5 lat pomimo prawidłowego rozpoznania i leczenia. Uzyskanie wczesnej remisji wiąże się z dobrym rokowaniem. Umieralność wśród chorych na SLE jest 3 razy większa niż w populacji ogólnej. Przyczyną zgonu we wczesnym okresie choroby są najczęściej zakażenia oraz ciężkie zmiany narządowe (zajęcie OUN, układu sercowo-naczyniowego, ostre toczniowe zapalenie płuc, ciężka nefropatia), a później – powikłania leczenia (zakażenia), następstwa przyspieszonej miażdżycy oraz zakrzepica.

Źródło: Interna Szczeklika 2021

Szczegółowe omówienie problemu zdrowotnego znajduje się na str. 18-34 APD wnioskodawcy.

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Dane NFZ

Według danych NFZ liczba pacjentów łącznie (unikalne numery PESEL) z rozpoznaniem głównym i/lub współistniejącym ICD-10: M32 (toczeń rumieniowaty układowy), M32.1 (toczeń rumieniowaty układowy z zajęciem narządów lub układów), M32.8 (inne postacie toczenia rumieniowatego układowego) lub M32.9 (toczeń rumieniowaty układowy, nieokreślony) – wyniosła odpowiednio: 17 267 w 2018 r., 17 261 w 2019 r., 17 261 w 2020 r., oraz 16 489 w 2021 r.

W tabeli poniżej przedstawiono liczbę pacjentów z ww. rozpoznaniem w latach 2017-2021 w oparciu o dane NFZ w podziale na poszczególne kody ICD-10 oraz łącznie.

Tabela 5 Liczebność populacji wg danych NFZ – liczba pacjentów z rozpoznaniem głównym i/lub współistniejącym ICD-10: M32, M32.1, M32.8, M32.9 w latach 2018-2021

Rok	Populacja pacjentów z rozpoznaniem głównym i/lub współistniejącym				
	ICD-10: M32	ICD-10: M32.1	ICD-10: M32.8	ICD-10: M32.9	Łącznie**
2018	13 613	971	3 797	4 254	17 267
2019	13 492	992	3 853	4 326	17 261
2020	12 415	895	3 391	4 429	17 261
2021*	12 528	970	3 616	4 470	16 489

*dane za trzy kwartały

** liczba pacjentów (unikalne, niepowtarzające się numery PESEL) w wieku ≥ 18 lat z rozpoznaniem głównym i/lub współistniejącym wg kodu ICD-10: M32, M32.1, M32.8 oraz M32.9.

Zgodnie z otrzymanymi danymi NFZ w latach 2018-2022 w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych zrefundowano belimumab u trzech pacjentów, tocilizumab u trzech pacjentów, natomiast rytuksymab u 6 pacjentów. W 2022 r. u 3 pacjentów zrefundowano świadczenie z zakresu ratunkowego dostępu do technologii lekowych, natomiast nie podano informacji szczegółowych dotyczących substancji czynnej. Szczegółowe dane zawarto w poniższej tabeli.

Tabela 6 Liczba pacjentów leczonych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych w zależności od stosowanej substancji czynnej z rozpoznaniem głównym i/lub współistniejącym ICD-10: M32, M32.1, M32.8, M32.9 w latach 2018-2021

Substancja czynna	2018	2019	2020	2021	2022*
Substancje czynne refundowane w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych					
rytuksymab	-	1	-	2	4
belimumab	-	-	-	1	2
tocilizumab	1	-	1	1	-
brak informacji	-	-	-	-	3

*dane za trzy kwartały

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W dniu 01.02.2023 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej, dotyczących leczenia pacjentów z toczeniem rumieniowatym układowym. Przeszukano następujące źródła:

- Polskie Towarzystwo Dermatologiczne (PTD, <https://www.ptderm.pl/>);
- British Association of Dermatologists (<https://www.bad.org.uk/>);
- Kidney Improving: Improving Global Outcomes (<https://kdigo.org/>);

- British Society for Rheumatology (<https://www.rheumatology.org.uk/>);
- Guidelines International Network (<http://www.g-i-n.net/>);
- National Guideline Clearinghouse (www.guideline.gov);
- Turning Research into Practice – TRIP (<https://www.tripdatabase.com>);
- UpToDate (<https://www.uptodate.com/home>);
- DynaMed Plus (<http://www.dynamed.com>);
- European League Against Rheumatism (<https://www.eular.org/>);
- Rare Diseases (<http://www.orpha.net/>);
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (<http://www.sign.ac.uk/guidelines/index.html>);
- National Institute for Health and Care Excellence (<http://guidance.nice.org.uk/CG>).

Do analizy włączono opracowania najnowszych wytycznych opublikowanych w latach 2018-2023.

Należy podkreślić, że pozwolenie na dopuszczenie do obrotu dla produktu Saphnelo zostało wydane przez EMA w lutym 2022 r., a wszystkie odnalezione wytyczne zostały opublikowane przed tą datą. Wnioskowana technologia nie została wymieniona w żadnej z odnalezionych rekomendacji.

Odnaleziono 2 dokumenty wytycznych dotyczące ogólnych zaleceń terapeutycznych u pacjentów z toczeniem rumieniowatym układowym: europejskie EULAR 2019 (The European Alliance of Associations for Rheumatology) oraz wytyczne BSR 2018 (The British Society for Rheumatology). Ponadto odnaleziono 2 rekomendacje dotyczące leczenia toczenia rumieniowatego z objawami skórными: polskie PTD 2018 (Polskie Towarzystwo Dermatologiczne) oraz brytyjskie BAD 2021 (British Association of Dermatologists) oraz 2 rekomendacje dotyczące leczenia toczenia rumieniowatego z objawami nerkowymi: europejskie EULAR/ERA–EDTA 2019 (European League Against Rheumatism and European Renal Association – European Dialysis and Transplant Association) i międzynarodowe KDIGO 2021 (Kidney Disease: Improving Global Outcomes).

Wśród zalecanych przez wytyczne terapii u pacjentów nieodpowiadających na leki przeciwmalaryczne (w monoterapii lub w połączeniu z GKS) lub u pacjentów niezdolnych do zmniejszenia dawek GKS poniżej dawek dopuszczalnych dla długotrwałego stosowania, należy rozważyć dodanie:

- środków immunomodulujących / immunosupresyjnych, takich jak:
 - metotreksat, azatiopryna (pacjenci z postacią łagodną lub umiarkowaną (EULAR 2019); pacjenci z postacią umiarkowaną (BSR 2018));
 - mykofenolan mofetylu (pacjenci z postacią umiarkowaną lub ciężką (EULAR 2019), z postacią umiarkowaną lub chorzy z postacią ciężką, oporną na leczenie bez objawów nerkowych lub chorzy z toczniowym zapaleniem nerek (BSR 2018));
 - cyklofosfamid (w przypadku zagrożenia życia lub zajęcia ważnych życiowo narządów, lub jako terapia „ratująca” u chorych nieodpowiadających na inne leki immunosupresyjne (EULAR 2019), pacjenci z postacią ciężką, oporną na leczenie bez objawów nerkowych lub z toczniowym zapaleniem nerek (BSR 2018));
- inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna i inne inhibitory kalcyneuryny należy rozważyć w przypadku zapalenia stawów, chorób skóry, zapalenia serologicznego, zapalenia naczyń lub cytopenii, jeśli leczenie HCQ jest niewystarczające (BSR 2018),
- leków biologicznych:
 - belimumab (pacjenci z postacią umiarkowaną z niewystarczającą odpowiedzią na standardowe leczenie (połączenie HCQ i GKS z lekami immunosupresyjnymi lub bez) (EULAR 2019), pacjenci z postacią umiarkowaną, oporni na leczenie oraz pacjenci z postacią ciężką, którzy nie zareagowali na inne leki immunosupresyjne z powodu nieskuteczności lub nietolerancji (BSR 2018));
 - rytuksymab (pacjenci z postacią ciężką w przypadku choroby zagrażającej narządom, oporną na leczenie lub z nietolerancją/przeciwwskazaniami do standardowych leków immunosupresyjnych (EULAR 2019), pacjenci z postacią ciężką, którzy nie zareagowali na inne leki immunosupresyjne z powodu nieskuteczności lub nietolerancji (BSR 2018)).

W wytycznych EULAR 2019, EULAR/ERA–EDTA 2019 oraz KDIGO 2021 odniesiono się do zaleceń terapeutycznych u pacjentów z toczeniem rumieniowatym układowym z zajęciem nerek. Wśród rekomendowanych

terapii wymieniane są: mykofenolan, cyklofosfamid, azatiopryna, cyklosporyna oraz rytuksymab (u pacjentów z nefropatią toczniową sklasyfikowaną jako klasa IV lub IV, w przypadku choroby odpornej na leczenie).

Odnalezione wytyczne dotyczą także postępowania w toczniu rumieniowatym układowym z występującymi zmianami skórnymi. Wśród rekomendowanych terapii u pacjentów z opornością na leczenie lekami przeciwmalarycznymi, GKS wytyczne BAD 2021, EULAR 2019, PTD 2018 wymieniają dodanie metotreksatu lub retinoidów (acytretynę, izotretynoinę) lub dapson oraz jako lek kolejnego wyboru mykofenolanu mofetylu. W wytycznych PTD 2018 podkreślono ponadto, że w leczeniu tocznia rumieniowatego, który dotyczy wyłącznie skóry bez zmian narządowych lub ogólnoustrojowych nie rekomenduje się stosowania dożylnych wlewów immunoglobulin, przeciwciał anty-CD4, anty-TNF- α , rytuksymabu, INF- α , leflunomidu, danazolu i zewnątrzustrojowej fotoferezy.

Ponadto w wytycznych EULAR 2019 podkreślono, że celem leczenia TRU jest osiągnięcie remisji lub niskiej aktywności choroby oraz zapobieganie zaostrzeniom z użyciem najniższych skutecznych dawek glikokortykosteroidów, a dodanie m.in. leków immunomodulujących może przyspieszyć zmniejszanie dawki/odstawienie GKS do mniej niż 7,5 mg/dobę (ekwiwalent prednizonu) w leczeniu podtrzymującym.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Wytyczne ogólne w toczniu rumieniowatym układowym	
EULAR 2019 (Europa)	<p><u>Celem leczenia TRU jest osiągnięcie remisji lub niskiej aktywności choroby oraz zapobieganie zaostrzeniom z użyciem najniższych skutecznych dawek GKS.</u></p> <p><u>Zalecane leczenie tocznia rumieniowatego układowego obejmuje</u></p> <ol style="list-style-type: none"> Przy braku przeciwwskazań, lekiem pierwszego wyboru dla wszystkich pacjentów (1b/A) jest hydroksychlorochina HCQ w dawce nieprzekraczającej 5mg/kg masy ciała (3b/C). GKS (glikokortykoidy) mogą być stosowane w dawkach i przy drodze podania zależnej od rodzaju i ciężkości zajęcia narządów (2b/C). Metylprednizolon podawany dożylnie (zwykle 250-1000 mg dziennie przez 1-3 dni) zapewnia natychmiastowy efekt terapeutyczny i umożliwia zastosowanie niższej dawki początkowej doustnych GKS (3b/C). W przewlekłym leczeniu podtrzymującym, dawki GKS należy zredukować do mniej niż 7,5 mg/dobę (ekwiwalent prednizonu) (1b/B), a gdy to możliwe, odstawić. Szybkie rozpoczęcie stosowania leków immunomodulujących może przyspieszyć zmniejszanie dawki/odstawienie GKS (2b/B). U pacjentów niereagujących na HCQ (w monoterapii lub w skojarzeniu z GKS) lub u pacjentów, którym nie można zmniejszyć GKS do dawek akceptowalnych dla przewlekłego stosowania, należy rozważyć włączenie leków immunomodulujących/immunosupresyjnych, takich jak metotreksat (MTX), (1b/B) azatiopryna (AZA) (2b/C) lub mykofenolan (MMF) (2a/B). Środki immunomodulujące/immunosupresyjne mogą być dołączone w przypadkach choroby zagrażającej narządom (2b/C). Cyklofosfamid może być stosowany w ciężkim, zagrażającym narządom lub życiu TRU, jak również jako terapia "ratunkowa" u pacjentów niereagujących na inne leki immunosupresyjne (2b/C). U pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie standardowe (połączenia HCQ i GKS z lub bez leków immunosupresyjnych), definiowane jako pozostająca aktywność choroby nie pozwalająca na zmniejszenie dawki glikokortykoidów i/lub częste nawroty, należy rozważyć dodanie belimumabu (1a/A). W chorobie zagrażającej narządom, odpornej lub z nietolerancją/przeciwwskazaniami do stosowania standardowych leków immunosupresyjnych, można rozważyć zastosowanie rytuksymabu (2b/C). Terapie biologiczne belimumabem (1+/B) lub rytuksymabem (2+/C) mogą być brane pod uwagę, w przypadku, gdy pacjenci nie odpowiadają na inne leki immunosupresyjne, z powodu nieskuteczności lub nietolerancji. <p><u>Postępowanie zalecane u chorych z poszczególnymi manifestacjami TRU</u></p> <ol style="list-style-type: none"> Leczenie pierwszego rzutu TRU z zajęciem skóry obejmuje środki miejscowe (GKS, inh bityry kalcyneuryny) (2b/B), leki przeciwmalaryczne (HCQ, kwinastryna) (1a/A) i/lub systemowe GKS (4/C). W przypadkach braku odpowiedzi lub potrzeby stosowania GKS w dużych dawkach można dodać metotreksat (3a/B), retinoidy (4/C), dapson (4/C) lub mykofenolan (4/C). Leczenie objawów neuropsychiatrycznych TRU obejmuje GKS/leki immunosupresyjne w przypadku objawów związanych z procesem o podłożu zapalnym (1b/A) oraz antykoagulanty/leki przeciwplatekcyjne w przypadku objawów związanych z zaburzeniami zakrzepowo-miażdżycowymi/APLA (2b/C). W leczeniu małopłytkowości stosuje się wysokie dawki GKS (wliczając w to dożylnie podania metyloprednizolonu) (4/C) i/lub dożylnie immunoglobuliny G [4/C] W terapii podtrzymującej stosuje się leki immunosupresyjne pozwalające na zmniejszenie dawki GKS, takie jak mykofenolan (2b/C), azatiopryna (AZA) (2b/C) lub cyklosporyna (4/C). W przypadkach opornych na to leczenie może być zastosowany rytuksymab [3a/C] lub cyklofosfamid [4/C].

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>5. U chorych z wysokim ryzykiem niewydolności nerek (zmniejszenie filtracji kłębuszkowej, w badaniu histopatologicznym obecność włóknistych półksiężyców lub martwicy albo zanik cewek/włóknienie śródmiąższowe) można zastosować podobną strategię; dopuszczalne są także duże dawki dożylnie cyklofosfamidu [1b/A].</p> <p>W leczeniu podtrzymującym można zastosować mykofenolan [1a/A] lub azatioprynę [1a/A]. Mykofenolan może być stosowany z małymi dawkami inhibitorów kalcyneuryny [2b/C] w ciężkim zespole nerczycowym lub w niepełnej odpowiedzi na leczenie [4/C] w przypadku niewystępowania niekontrolowanego nadciśnienia tętniczego, wysokiego wskaźnika zmian przewlekłych w biopsji nerki i/lub obniżonego GFR.</p> <p>6. Chorzy na TRU z wysokim ryzykiem rozwoju APS (wielopozytywność przeciwciał, przewlekłe występowanie przeciwciał w średnich lub wysokich mianach) mogą otrzymywać pierwotną profilaktykę w postaci leku przeciwplatekowego [2a/C]. Profilaktyka wtórna (zakrzepica w wywiadzie, utrata lub powikłania ciąży) powinna być zgodna z leczeniem pierwotnego APS [1b/B].</p> <p>U pacjentów z TRU zaleca się leczenie najniższą możliwą dawką GKS w celu zminimalizowania potencjalnego uszkodzenia układu sercowo-naczyniowego [2b/C].</p> <p><u>Poziom dowodów:</u></p> <p>1a - Przeglądy systematyczne z jednorodnymi RCT 1b - Pojedyncze badania RCT 2a - Przeglądy systematyczne badań kohortowych 2b - Pojedyncze badania kohortowe (lub niskiej jakości RCT) 3a - Przeglądy systematyczne badań kliniczno-kontrolnych 3b - Pojedyncze badania kliniczno-kontrolne 4 - serie przypadków 5 - opinie ekspertów bez oceny krytycznej</p> <p><u>Siła rekomendacji:</u></p> <p>A - spójne dowody z badań poziomu 1 B - spójne dowody z badań poziomu 2 lub 3, lub ekstrapolacja dowodów z poziomu 1 C - dowody z badań poziomu 4, lub ekstrapolacja dowodów z poziomu 2 lub 3</p> <p><u>Część autorów zgłosiła konflikt interesów.</u></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Articulum Fellowship, Hellenic Society of Rheumatology</p>
BSR 2018 (Wielka Brytania)	<p><u>Postępowanie w przypadku umiarkowanego TRU:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • stosowanie wyższych dawek prednizolonu (do 0,5 mg/kg/dzień) [2+/C] lub stosowanie domięśniowych [4/D] lub dożylnych dawek metyloprednizolonu [2+/C]; • leki immunosupresyjne są często wymagane do kontrolowania czynnej choroby i są środkami pozwalającymi na zmniejszenie dawki stosowanych steroidów [2+/C], co w konsekwencji może zmniejszyć ryzyko narastania długoterminowych powikłań [4/D]. MTX [1+/A], AZA [2+/C], MMF [2++/B], cyklosporyna [2+/C] i inne inhibitory kalcyneuryny [3/D] należy rozważyć w przypadku zapalenia stawów, chorób skóry, zapalenia serologicznego, zapalenia naczyń lub cytopenii, jeśli leczenie HCQ jest niewystarczające; • w przypadkach opornych należy rozważyć stosowanie BEL [1+/B] lub RTX [2+/C]. <p><u>Postępowanie w przypadku ciężkiego TRU (w tym z objawami nerkowymi)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • schematy immunosupresyjne dla ciężkiej, aktywnej postaci TRU obejmują dożylnie stosowanie metyloprednizolonu [2+/C] lub doustny prednizolon w dużych dawkach (do 1 mg/kg/dzień) [4/D] w celu wywołania remisji lub częściej w ramach protokołu leczenia innym lekiem immunosupresyjnym [4/D]; • MMF lub CYC są stosowane w większości przypadków toczniowego zapalenia nerek oraz opornej, ciężkiej postaci TRU bez objawów nerkowych [2++/B]; • terapie biologiczne, belimumabem [1+/B] lub RTX [2+/C] należy rozważyć indywidualnie dla każdego przypadku pacjenta, w przypadku chorych, którzy nie zareagowali na inne leki immunosupresyjne z powodu nieskuteczności lub nietolerancji; • IVIG [2/D] i plazmaferezę [3/D] należy rozważyć u pacjentów z oporną na leczenie cytopenią, zakrzepową płamicą małopłytkową [1+/B], szybko pogarszającym się stanem ostrego splątania i katastrofalnym wariantem zespołu antyfosfolipidowego. <p><u>Jakość dowodów</u></p> <p>1++ Metaanalizy wysokiej jakości, przeglądy systematyczne badań RCT, badania RCT z bardzo niskim ryzykiem błędu systematycznego 1+ Prawidłowo przeprowadzone metaanalizy, przeglądy systematyczne, badania RCT z niskim ryzykiem błędu systematycznego 1- Metaanalizy, przeglądy systematyczne i badania RCT z wysokim ryzykiem błędu systematycznego 2++ Wysokiej jakości przeglądy systematyczne badań kohortowych lub badań kliniczno-kontrolnych 2+ Prawidłowo przeprowadzone badania kohortowe lub kliniczno-kontrolne z niewielkim ryzykiem błędu systematycznego i wysokim prawdopodobieństwem związku przyczynowo-skutkowego</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>2- <i>Badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne z dużym ryzykiem błędu systematycznego i niskim prawdopodobieństwem związku przyczynowo-skutkowego</i></p> <p>3 <i>Opisy przypadków klinicznych, serie przypadków klinicznych itp.</i></p> <p>4 <i>Opinie ekspertów</i></p> <p><u>Siła rekomendacji:</u></p> <p>A - <i>Przynajmniej jedna metaanaliza, przegląd systematyczny lub badanie RCT o jakości 1++, które bezpośrednio dotyczy badanej populacji lub liczne dowody z badań jakości 1+, które dotyczą bezpośrednio badanej populacji i prezentują zgodne wyniki</i></p> <p>B - <i>Dowody z badań klasy 2++, które odnoszą się bezpośrednio do badanej populacji i prezentują zgodne wyniki lub ekstrapolowane dowody z badań klasy 1++ lub 1+</i></p> <p>C - <i>Dowody z badań klasy 2+, które odnoszą się bezpośrednio do badanej populacji i prezentują zgodne wyniki lub ekstrapolowane dowody z badań klasy 2++</i></p> <p>D - <i>Dowody klasy 3 i 4 lub ekstrapolowane dowody z badań klasy 2+</i></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> British Society for Rheumatology. W celu przeprowadzenia prac opisanych w niniejszych wytycznych nie otrzymano żadnego finansowania od jakichkolwiek instytucji finansujących z sektora publicznego, komercyjnego lub not-for-profit.</p> <p><u>Część autorów zgłosiła konflikt interesów</u></p>
Wytyczne dotyczące postępowania w toczeniu rumieniowatym z zajęciem skóry	
PTD 2018 (Polska)	<p><u>Toczeń rumieniowaty może dotyczyć wyłącznie skóry (cutaneous lupus erythematosus – CLE) lub też zmiany skórne mogą być elementem licznych zaburzeń w narządach wewnętrznych (toczeń rumieniowaty układowy (TRU), ang. systemic lupus erythematosus (SLE)).</u></p> <p>Z uwagi na różnorodność objawów klinicznych i odmienne nasilenie procesu chorobowego nie ma jednolitego postępowania terapeutycznego, a w ostatnich latach dominuje tendencja do leczenia spersonalizowanego, ukierunkowanego na osiągnięcie całkowitej lub częściowej remisji objawów i zmian narządowych.</p> <p>W wytycznych przedstawiono zalecenia dotyczące leczenia skórnej postaci toczenia rumieniowatego:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Leki pierwszego wyboru <ul style="list-style-type: none"> • hydroksychlorochina, chlorochina (maks. dzienna dawka: HCQ 5–6,5 mg/kg należnej masy ciała, CQ 2,3-3 mg/kg należnej masy ciała) • glikokortykosteroidy (zalecana dawka to 0,5–1 mg/kg m.c./dobę prednizonu lub metyloprednizonu, lub równoważne dawki innych GKS) 2. Leki drugiego wyboru <ul style="list-style-type: none"> • metotreksat (podawany zwykle w dawce 15–25 mg tygodniowo) • acytretyna (zalecaną dawką dla acytretyny i izotretynoiny jest 0,2–1 mg/kg m.c./dobę) • izotretynoina • sulfony (lek pierwszego wyboru w postaci pęcherzowej) 3. Leki trzeciego wyboru <ul style="list-style-type: none"> • mykofenolan mofetylu (wskazane jest kojarzenie go z lekami przeciwmalarycznymi. Początkową dawkę 2 × 500 mg można zwiększać do 3 g/dobę w zależności od efektu klinicznego). <p>Inne leki immunosupresyjne, takie jak azatiopryna, cyklofosfamid, cyklosporyna lub lek biologiczny belimumab, nie są wskazane u pacjentów bez zmian narządowych lub ogólnoustrojowych.</p> <p>Do leczenia toczenia rumieniowatego, który dotyczy wyłącznie skóry (ang. cutaneous lupus erythematosus, CLE) nie są rekomendowane: dożylnie wlewy immunoglobulin, przeciwciała anty-CD4, anty-TNF-a, rytuksymab, INF-a, leflunomid, danazol i zewnątrzustrojowa fotofereza</p> <p><u>Autorzy zgłosili brak konfliktu interesów.</u></p> <p><u>Źródło finansowania: brak informacji</u></p> <p><u>Poziom dowodów i siła rekomendacji: brak informacji.</u></p>
BAD 2021 (Wielka Brytania)	<p><u>Wytyczne dotyczące terapii chorych na postać skórną toczenia rumieniowatego (CLE, cutaneous lupus erythematosus)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Leczenie drugiego rzutu w przypadku pacjentów z CLE opornym na leczenie monoterapią HCQ należy rozważyć mepakrynę w połączeniu z HCQ. • U pacjentów z ciężkim lub rozsianym CLE lub z podtypami z największym ryzykiem bliznowacenia (m.in. pacjentów z DLE z wysokim ryzykiem trwałego uszkodzenia, dużym obciążeniem chorobami itp.) należy rozważyć GKS doustne/dożylnie m.in. metyloprednizolon. • Metotreksat lub doustny mykofenolan mofetylu można rozważyć u osób z CLE z niewystarczającą odpowiedzią na terapię miejscową i leki przeciwmalaryczne. • Chociaż rytuksymab wykazał korzyści w leczeniu TRU, nie ma wystarczających dowodów na poparcie jego rutynowego stosowania w CLE. Stosowanie RTX należy rozważyć indywidualnie dla każdego pacjenta z CLE opornym na leczenie, gdzie konwencjonalne leczenie systemowe zawiodło. Podobnie, nie ma wystarczających dowodów na poparcie stosowania belimumabu u osób z CLE. Stosowanie belimumabu należy rozważyć u kwalifikujących się osób z TRU z zajęciem skóry w przypadku, gdy konwencjonalnych

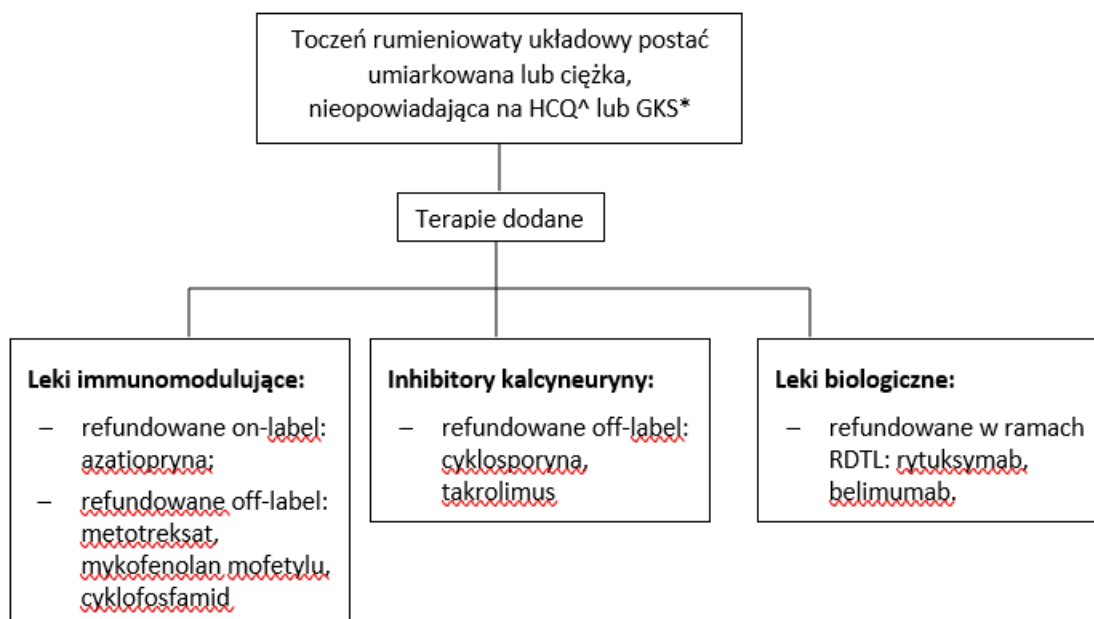
Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>terapię ogólnoustrojową zawiadły.</p> <p><i>Autorzy zadeklarowali potencjalny konflikt interesów.</i></p> <p><i>Źródło finansowania:</i> British Association of Dermatologists, brak zewnętrznego źródła</p> <p><i>Poziom dowodów i siła rekomendacji:</i> brak informacji.</p>
Wytyczne dotyczące postępowania w toczeniu rumieniowatym układu z zajęciem nerek	
<p>EULAR / ERA-EDTA 2020 (Europa)</p>	<p>Wytyczne dotyczące terapii toczniowego zapalenia nerek (z ang. lupus nephritis, LN)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Klasa zaawansowania III* - HCQ; leki immunosupresyjne (w skojarzeniu z GKS), takie jak: mykofenolan mofetylu [1a/A], kwas mykofenalanowy [1a/A], cyklofosfamid w podaniu dożylnym w niskich dawkach [1a/A], mykofenolan mofetylu w skojarzeniu z inhibitorem kalcyneuryny (takrolimusem lub cyklosporyną A); • IV* - HCQ; leki immunosupresyjne (wymienione powyżej oraz rytuksymab [w przypadku choroby odpornej na leczenie; 2b/C]) w skojarzeniu z GKS; • V* - HCQ [3b/C]; leki immunosupresyjne w skojarzeniu z GKS [2b/C]; mykofenolan mofetylu [1a/A; 2a/B u chorych z czystą (pure) klasą V]; kwas mykofenalanowy [1a/A]; cyklofosfamid w podaniu dożylnym w niskich dawkach [2b/B]; inhibitory kalcyneuryny [2b/B]; rytuksymab [w przypadku choroby odpornej na leczenie; 2b/C]; • klasa VI* – HCQ. <p>W celu zmniejszenia skumulowanej dawki GKS należy zastosować dożylne pulsy metyloprednizolonu (całkowita dawka 500–2500 mg, w zależności od nasilenia choroby), a następnie doustny prednizon (0,3–0,5 mg/kg/dobę) przez okres do 4 tygodni, zmniejszony do ≤7,5 mg/dobę w ciągu 3 do 6 miesięcy [2b/C].</p> <p>Można także rozważyć belimumab stosowany jako leczenie dodatkowe w celu zmniejszenia użycia GKS, kontroli pozanerkowej aktywności tocznia i zmniejszenia ryzyka zaostrzenia pozanerkowego [2a/C].</p> <p><i>Poziom dowodów:</i></p> <p>2a - Przeglądy systematyczne badań kohortowych</p> <p>2b - Pojedyncze badania kohortowe (lub niskiej jakości RCT)</p> <p><i>Siła rekomendacji:</i></p> <p>C - dowody z badań poziomu 4, lub ekstrapolacja dowodów z poziomu 2 lub 3</p> <p><i>Część autorów zgłosiła konflikt interesów.</i></p> <p><i>Źródło finansowania:</i> European League against Rheumatism</p>
<p>KDIGO 2021 (Międzynarodowe)</p>	<p>Zalecenia postępowania terapeutycznego w leczeniu chorych na TRU, w tym z nefropatią toczniową (LN)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hydroksychlorochina lub równoważny lek przeciwmalaryczny, o ile nie ma przeciwwskazań do ich stosowania [1C]. • u chorych z LN klas I/II z niskim poziomem białkomoczu zaleca się leczenie immunosupresyjne prowadzone zgodnie z wytycznymi leczenia pozanerkowych manifestacji TRU; • pacjentom z LN klas I/II i zespołem nerczycowym w leczeniu podtrzymującym należy wdrożyć niskie dawki GKS i innego leku immunosupresyjnego; • u pacjentów z aktywnym LN klasy III lub IV, z lub bez zmian obejmujących błony, początkowo stosować gl kortykosteroidy oraz dożylny cyklofosfamid w małej dawce lub analogi kwasu mykofenolonowego [1B]; <p>W wytycznych przedstawiono również informację, że u pacjentów z aktywnym LN klasy III lub IV, belimumab może być dodany do standardowej terapii w leczeniu aktywnego LN. Natomiast rytuksymab może być rozważony u pacjentów z utrzymującą się aktywnością choroby lub powtarzającymi się zaostrzeniami.</p> <p><i>Poziom i siła dowodów:</i></p> <p>1 – silna rekomendacja;</p> <p>2 – słaba (autorzy sugerują stosowanie);</p> <p>A – wysoki poziom dowodów - istnieje przekonanie, że prawdziwy efekt jest bliski oszacowanemu;</p> <p>B – średni poziom dowodów – rzeczywisty efekt prawdopodobnie jest zbliżony do oszacowanego efektu, ale istnieje możliwość, że jest znacząco różny;</p> <p>C – niski poziom dowodów – rzeczywisty efekt może znacznie różnić się od oszacowanego efektu;</p> <p>D – bardzo niski poziom dowodów – oszacowanie efektu jest bardzo niepewne i często będzie dalekie od prawdziwego efektu</p> <p><i>Konflikt interesów:</i> autorzy zadeklarowali prawdopodobny konflikt interesów</p> <p><i>Źródło finansowania:</i> KDIGO Co-Chairs</p>

* klasa III – zmiany ogniskowe: aktywne lub nieaktywne ogniskowe, segmentalne lub globalne wewnątrz- lub zewnątrzłóśniczkowe kłębuszkowe zapalenie nerek zajmujące < 50% kłębuszków; typowe złogi podśródbłonkowe ogniskowo, z/bez zmian w mezangium; IV – zewnątrzłóśniczkowe kłębuszkowe zapalenie nerek, zajmujące > 50% kłębuszków; rozlane podśródbłonkowe złogi immunoglobulin, z/bez zmian w mezangium, segmentalne lub globalne (IV-S lub IV-G); V – błoniaste kłębuszkowe zapalenie nerek: globalne lub segmentalne podnabłonkowe złogi immunoglobulin lub o podobnej morfologii zmiany w mikroskopie świetlny, immunofluorescencyjnym, elektronowym, z/bez zmianami w mezangium, zmiany klasy V mogą występować w kombinacjach z III i IV, mogą występować zmiany zaawansowane, takie jak stwardnienie kłębuszków;

Skróty: APS – wielopozytywność przeciwciał, przewlekłe obecne przeciwciała w średnich lub wysokich mianach, AZA – azatiopryna, CLE – toczень rumieniowaty z zajęciem skóry (ang. cutaneous lupus erythematosus), GKS – glikokortykosteroidy, GFR – współczynnik przesączania kłębuszkowego (ang. glomerular filtration rate), HCQ – hydroksychlorochina, RCT – badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized controlled trial), IVIG – dożylny preparat immunoglobulin (ang. intravenous immune globulin), LN - toczniowe zapalenie nerek (ang. lupus nephritis), MTX – metotreksat, MMF – mykofenolan mofetylu, RTX – rytuksymab, TRU/SLE – toczень rumieniowaty układowy (ang. systemic lupus erythematosus)

Na poniższym diagramie zaprezentowano ścieżkę postępowania u pacjentów dorosłych z toczniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia.

Rysunek 1. Postępowanie terapeutyczne u pacjentów dorosłych z toczniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia



^ w ramach refundacji aptecznej refundowana jest on-label: chlorochina

* lub u pacjentów niezdolnych do zmniejszenia dawek GKS poniżej dawek dopuszczalnych dla długotrwałego stosowania. W ramach refundacji aptecznej refundowane są on-label, GKS tj: prednizon, prednizolon, metyloprednizolon

Skróty: HCQ – hydroksychlorochina, GKS – glikokortykosteroidy, RDTL – ratunkowy dostęp do technologii lekowych

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Do dnia zakończenia prac nad AWA nie otrzymano opinii eksperckich, które mogłyby zostać wykorzystane w niniejszej analizie.

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2023 r. (Dz. Urz. Min. Zdrow. 2022 poz. 111), obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce we wskazaniu ICD-10: M32 (toczeń rumieniowaty układowy) są:

- w ramach refundacji aptecznej (on-label):
 - chlorochina, prednizon, prednizolon, metyloprednizolon, azatiopryna,
- w ramach refundacji aptecznej (off-label):
 - metotreksat, mykofenolan mofetylu, cyklofosfamid, cyklosporyna,
- w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych:
 - rytuksymab, belimumab, tocilizumab.

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Wnioskodawca jako technologię alternatywną dla anifrolumabu wskazał najlepsze leczenie standardowe +/- placebo. W tabeli poniżej zestawiono argumenty, którymi posłużył się wnioskodawca, uzasadniając wybór komparatora oraz komentarz Agencji.

Tabela 8. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Najlepsze leczenie standardowe +/- placebo	<p><i>Anifrolumab stanowi terapię dodaną (add-on) do leczenia standardowego, zatem komparatorem jest najlepsze leczenie standardowe (SoC, z ang. standard of care) +/- placebo celem zaślepienia leku biologicznego. Leczenie standardowe będzie zależne od stanu pacjenta i schorzeń współistniejących, wcześniejszego leczenia, rodzaju objawów i zajętych narządów i najczęściej będzie obejmować zastosowanie (w monoterapii lub skojarzeniach) glikokortykosteroidów, metotreksatu, mykofenolanu mofetylu, cyklofosfamidów, azatiopryny, leków antymalarycznych lub inhibitorów kalcyneuryny.</i></p> <p><i>Benlysta (belimumab) (...) nie stanowi komparatora dla anifrolumabu, gdyż nie stanowi procedury medycznej finansowanej ze środków publicznych i powszechnie dostępnej na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej.</i></p> <p><i>(...) (przypr. analityka: rytuksymab) nie jest zarejestrowany do stosowania w leczeniu SLE, a aktualne wytyczne praktyki klinicznej wskazują, że mógłby być on stosowany wyłącznie u chorych z postacią ciężką, oporną na leczenie immunosupresyjne (EULAR 2019, BSR 2018). (...) Zgodnie z informacjami przekazanymi przez Ministra Zdrowia rytuksymab podlegał finansowaniu w ramach procedury RDTL w 2020 r. (...) Należy więc stwierdzić, że w Polsce rytuksymab nie jest opcją terapeutyczną powszechnie dostępną, a ponadto [redacted]. Oznacza to, że rytuksymab nie zostanie zastąpiony przez anifrolumab po jego objęciu refundacją we wnioskowanej populacji docelowej, a więc nie stanowi właściwego komparatora.</i></p>	<p>Wybór komparatorów dokonany przez wnioskodawcę jest zgodny z aktualną praktyką kliniczną. Należy zauważyć, że Saphnelo jest lekiem uzupełniającym i nie może zastąpić żadnego z leków stosowanych w terapii standardowej.</p> <p>Dodatkowo warto wskazać, że zgodnie z danymi NFZ w latach 2018-2021 rytuksymab zrefundowano w ramach RDTL u 6 pacjentów, natomiast belimumab u 3 pacjentów. Liczba pacjentów jest zatem niewielka i potencjalna refundacja produktu Saphnelo nie będzie mieć znaczącego wpływu na przejęcie rynku powyższych leków i wiekość populacji docelowej.</p>

Skróty: BSR – *British Society for Rheumatology*, EULAR – *European Alliance of Associations for Rheumatology*, RDTL – ratunkowy dostęp do technologii lekowych, SoC – najlepsze leczenie standardowe (ang. *standard of care*)

Komentarz analityków Agencji

Przyjęty przez wnioskodawcę komparator jest zgodny we wszystkich przedłożonych analizach.

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą kliniczną wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy klinicznej przedstawionej przez wnioskodawcę była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa produktu leczniczego Saphnelo (anifrolumab, ANI) w leczeniu uzupełniającym u dorosłych chorych z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym (TRU) o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia.

W tabeli poniżej przedstawiono kryteria kwalifikacji badań pierwotnych i wtórnych do analizy klinicznej wnioskodawcy oraz kryteria ich wykluczenia.

Tabela 9. Kryteria selekcji badań do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	<p>Pacjenci w wieku ≥ 18 lat:</p> <ul style="list-style-type: none"> z rozpoznaniem TRU na podstawie obowiązujących kryteriów klasyfikacyjnych EULAR/ACR, oraz z aktywną chorobą zdefiniowaną jako: 	<p>Populacja niezgodna z kryteriami włączenia w zakresie rozpoznania, wieku i ciężkości choroby.</p> <p>Mając na uwadze różne kryteria w protokołach badań odnośnie do leczenia standardowego, a także dawek OCS, w zależności od ciężkości choroby i zajętych narządów umożliwiono włączenie badań z aktywnym TRU pomimo leczenia standardowego, następnie szczegółowo analizując rodzaj stosowanego leczenia standardowego i zależną od tego efektywność anifrolumabu.</p>	Brak uwag.
Interwencja	Anifrolumab (Saphnelo) dożylnie (i.v.), w dawce 300 mg co 4 tygodnie [ANI] zgodnie z aktualną ChPL + SoC	Anifrolumab stosowany niezgodnie z aktualną ChPL.	Brak uwag.
Komparatory	Najlepsze leczenie standardowe [SoC]/placebo [PLC]	Komparatory inne niż zdefiniowane	Brak uwag.
Punkty końcowe	<p>Skuteczność:</p> <ul style="list-style-type: none"> przeżycie całkowite; odpowiedź na leczenie BICLA (BILAG-Based Composite Lupus Assessment); 	<ul style="list-style-type: none"> ocena farmakokinetyki / farmakodynamiki parametry oceniane wyłącznie w celach eksploracyjnych, o nieustalonym znaczeniu klinicznym, nie odnoszące się 	W rozdz.4.1.3.3 odniesiono się do zdefiniowanych w analizie punktów końcowych oraz

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	<ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź na leczenie SRI (SLE responder index); • roczna częstość zaostrzeń TRU (flares); • utrzymane zmniejszenie dawki doustnych kortykosteroidów OCS; • wystąpienie niskiej aktywności choroby (LLDAS – Lupus Low Disease Activity State); • aktywność choroby w skali SLEDAI-2K (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000); • aktywność choroby w skali BILAG (British Isles Lupus Assessment Group); • rozległość i ciężkość zmian skórnych CLASI (Cutaneous Lupus Disease Area and Severity Index); • liczba tkliwych oraz opuchniętych stawów; • ogólna ocena stanu zdrowia (PGA, ang. Physician's Global Assessment); • odpowiedź nerkowa/białkomocz*; jakość życia. Bezpieczeństwo	do żadnego z predefiniowanych obszarów oceny (skuteczności klinicznej lub bezpieczeństwa).	
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> • badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, • badania bez randomizacji z grupą kontrolną lub bez (obserwacyjne, pragmatyczne, postmarketingowe lub na podstawie rejestrów), • w formie pełnotekstowej oraz doniesienia konferencyjne prezentujące dodatkowe lub uaktualnione wyniki poszukiwanych punktów końcowych) 	<ul style="list-style-type: none"> • badania na zwierzętach, • badania in vitro, • serie przypadków, • analizy ekonomiczne, • badania nieopublikowane w formie pełnotekstowej. 	Brak uwag.
Inne kryteria	Publikacje w języku polskim lub angielskim.	-	Brak uwag.

* Białkomocz jest stwierdzany, gdy wynosi $\geq 0,5$ $\mu\text{g}/\text{dzień}$ w dowolnym wskaźniku

Skróty: ANI – anifrolumab, ACR - American College of Rheumatology, BILAG – wskaźnik służący do oceny aktywności tocznia rumieniowatego układu (ang. British Isles Lupus Assessment Group index), ChPL – charakterystyka produktu leczniczego, CLASI – Cutaneous Lupus Disease Area and Severity Index, EULAR – Europejska liga do walki z reumatyzmem (ang. European League Against Rheumatism), GKS - doustne gl kortykosteroidy (ang. oral glucocorticosteroids), SRI – odpowiedź na leczenie według wskaźnika SRI (ang. SLE Responder Index), LLDAS – wskaźnik niskiej aktywności choroby (ang. Lupus Low Disease Activity State), SLEDAI-2K – wskaźnik służący do oceny aktywności tocznia rumieniowatego układu (ang. the Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index); PGA – ogólna ocena przez lekarza (ang. Physician Global Assessment), i.v. – dożylnie; SoC – najlepsze leczenie standardowe, PLC – placebo, TRU – toczne rumieniowaty układu

Ponadto wnioskodawca wskazał, że do przeglądu badań wtórnych kwalifikowano raporty HTA i przeglądy systematyczne dotyczące oceny skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa anifrolumabu, pod warunkiem, że ich autorzy określili metodykę wyszukiwania (określenie pytania klinicznego, źródeł danych, strategii wyszukiwania, kryteriów włączenia i wykluczenia publikacji) oraz krytycznej oceny wyników oraz ich syntezy.

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych i wtórnych, dokonano przeszukania baz: Medline przez PubMed, EMBASE, the Cochrane Library, Database of Abstracts of Reviews of Effects (Other Reviews), Health Technology Assessment Database (Technology Assessments). Jako datę ostatniego wyszukiwania podano 28 czerwca 2022 r. Przeszukano również abstrakty z doniesień konferencyjnych (wyszukiwanie do 5 lipca 2022 r.) następujących towarzystw naukowych: European Congress of Rheumatology (EULAR, z lat 2021 i 2022), American College of Rheumatology (z lat 2017-2021), British Society for Rheumatology (BSR, z lat 2017-2021), rejestry badań klinicznych: National Institutes of Health (clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (clinicaltrialsregister.eu).

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo dla ocenianej interwencji i komparatorów w zakresie wykorzystanych haseł oraz sposobu ich łączenia za pomocą operatorów logicznych, jak również metodologii wykonania (przeszukiwanie zostało wykonane przez dwóch analityków w co najmniej 3 bazach publikacji medycznych).

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w dniu 23.01.2023 r. W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji odnaleźli 4 dodatkowe opracowania wtórne, opublikowane po dacie złożenia wniosku, które spełniały kryteria włączenia do przeglądu systematycznego wnioskodawcy. Szczegóły przedstawiono w rozdz. 4.3.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 3 badania RCT dot. oceny skuteczności i bezpieczeństwa ANI vs. PLC, u dorosłych pacjentów z toczniem rumieniowatym układowym o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego pomimo standardowego leczenia: badanie MUSE (publikacje Furie 2017, Furie 2018, Merrill 2018, Morand 2018), TULIP-1 (publikacja Furie 2019), TULIP-2 (publikacja Morand 2020). Ponadto włączono również badanie RCT TULIP-LN1 (publikacja Jayne 2022) dot. oceny skuteczności i bezpieczeństwa ANI vs. PLC w populacji chorych z aktywnym, proliferacyjnym toczniowym zapaleniem nerek o postaci umiarkowanej i odpowiednimi wartościami parametrów nerkowych UPCr (stosunek białka do kreatyniny w moczu) i eGFR (szacunkowy wskaźnik filtracji kłębuszkowej), pomimo leczenia w stabilnych dawkach doustnymi kortykosteroidami oraz mykofenolanem mofetylu.

Na podstawie badań MUSE, TULIP-1 i 2 wnioskodawca przeprowadził metaanalizę m.in. dla punktów końcowych tj.

- poprawa objawów zmęczenia wg skali FACIT-F;
- odpowiedź BICLA oraz utrzymująca się odpowiedź BICLA przez przynajmniej 12 mies. ocena w tyg. 4-52;
- odpowiedź SRI;
- średnia zmiana wyniku w skali SLEDAI-2K;
- zmiana wyniku CLASI o $\geq 50\%$ po 52 tyg. oraz poprawa CLASI o $\geq 50\%$ utrzymująca się do 52 tyg. wśród chorych z wyjściowym CLASI ≥ 10 ;
- częstości zaostrzeń TRU - redukcja średniej rocznej częstości zaostrzeń TRU, czas do wystąpienia pierwszego zaostrzenia TRU oraz odsetek pacjentów z ≥ 1 zaostrzeniem w okresie 52 tyg.;
- utrzymane zmniejszenia dawki GKS do docelowego poziomu ($\leq 7,5$ mg/dzień) po 52 tyg. leczenia;
- bezpieczeństwo: zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania, ciężkie zdarzenia niepożądane, przerwanie leczenia z powodu AE.

W przypadku punktów końcowych, dla których nie udało się przeprowadzić metaanalizy ze względu m.in. na różnice w definicjach, przedstawiono wyniki bezpośrednio z badań pierwotnych.

Dodatkowo wnioskodawca włączył również opublikowane analizy zbiorcze post-hoc badań MUSE, TULIP-1 i TULIP-2, które zostały uwzględnione w niniejszej analizie:

- Furie 2021 – analiza zbiorcza post-hoc badań TULIP-1 i TULIP-2 prezentująca dodatkowe wyniki dot. częstości występowania zaostrzenia;
- Morand 2022 – analiza zbiorcza post-hoc badań TULIP-1 i TULIP-2 prezentująca dodatkowe wyniki dot. odpowiedzi w skalach SLEDAI-2K i BILAG-2004, w podziale na poszczególne domeny narządowe tej skali, rozległość i ciężkość zmian skórnych ocenionych w skali CLASI oraz liczby tkliwych i opuchniętych stawów po 52 tyg. obserwacji;
- Vital 2022 – analiza zbiorcza post-hoc badań TULIP-1 i TULIP-2 zawierająca dodatkowe wyniki skuteczności dot. oceny jakości życia w skali SF-36, odpowiedzi BICLA, SRI4, utrzymania zmniejszenia dawki GKS do docelowego poziomu ($\leq 7,5$ mg/dzień) po 52 tyg. leczenia, a także zmniejszenia $\geq 50\%$ liczby tkliwych i opuchniętych stawów po 52 tyg. obserwacji;
- Bruce 2022b – analiza zbiorcza post-hoc badań TULIP-1, TULIP-2 oraz MUSE dot. zgodności wyników w skalach BICLA i SRI4 w tych badaniach;

- Morand 2021 (abs. konf.) - analiza zbiorcza post-hoc badań TULIP-1, TULIP-2 dot. oceny statusu niskiej aktywności choroby - wskaźnik LLDAS;
- Kalunian 2022 – długoterminowa, 4-letnia faza wydłużona badań TULIP 1 i 2 dot. ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania anifrolumabu;
- Tummala 2021 – analiza zbiorcza badań MUSE, TULIP-1 i TULIP-2, dotycząca oceny bezpieczeństwa anifrolumabu.

Dodatkowo wnioskodawca zidentyfikował również analizę zbiorczą Strand 2022 badań TULIP-1 i TULIP-2 dot. oceny jakości życia w kwestionariuszu LupusQoL oraz nasilenia bólu w skali NRS oraz 9 doniesień konferencyjnych prezentujących dodatkowe wyniki badań TULIP-1 i TULIP-2 (z lub bez uwzględnienia badania MUSE) tj. Furie 2021a (analiza w podgrupach chorych wyróżnionych ze względu na stosowanie lub nie wcześniejszego leczenia biologicznego), Kalunian 2021, Kalunian 2022, Manzi 2021, Manzi 2022, Van Vollenhoven 2022, Werth 2020 oraz Werth 2022. W ramach AWA przedstawiono wyniki dla najważniejszych, istotnych klinicznie punktów końcowych w leczeniu toczenia rumieniowatego układowego wskazanych przez wytyczny EMA 2015 oraz EULAR 2019, szczegółowe wyniki pochodzące z analizy zbiorczej Strand 2022 oraz dodatkowych abstraktów konferencyjnych znajdują się w AKL wnioskodawcy rozdz. 5.4 i 5.5 str. 85-197.

Ponadto w ramach wyszukiwania badań wtórnych, wnioskodawca włączył 3 przeglądy systematyczne z metaanalizami dotyczące oceny skuteczności i bezpieczeństwa anifrolumabu w leczeniu toczenia rumieniowatego układowego: Bruce 2022a (w porównaniu z PLC oraz belimumabem), Lee 2021 i Koh 2020 (metaanalizy 3 badań (MUSE, TULIP-1 i 2), ANI vs PLC) oraz jeden przegląd systematyczny bez metaanalizy: Fairley 2020 dot. oceny terapii stosowanych w przypadku postaci skórnej toczenia rumieniowatego układowego. Do wyników badań wtórnych odniesiono się w rozdz. 4.3 niniejszej AWA. Szczegółowe informacje dot. ww. przeglądów przedstawiono w rozdz. 3 AKL wnioskodawcy.

Wnioskodawca nie odnalazł żadnych badań efektywności praktycznej anifrolumabu.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W tabeli poniżej przedstawiono skróconą charakterystykę badań: MUSE, TULIP-1, TULIP-2 oraz TULIP-LN na podstawie, których wnioskodawca przeprowadził metaanalizę oraz przeprowadzone zostały włączone do AKL wnioskodawcy zbiorcze analizy post-hoc. Szczegółowa charakterystyka włączonych badań RCT znajduje się w AKL wnioskodawcy rozdz. 13.11.

Tabela 10. Skrócowa charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
MUSE Źródło finansowania: MedImmune Konflikt interesów: autorzy zadeklarowali potencjalny konflikt interesów	Typ badania: wieloośrodkowe (101 ośrodków w 15 krajach (w tym w Polsce) badanie IIb fazy, randomizowane, podwójnie zaślepione (zaślepieniu podlegali pacjenci, opiekunowie, badacze, osoby oceniające wyniki). Randomizacja do grup w stosunku 1:1:1, z uwzględnieniem czynników stratyfikacji ⁱⁱ . Hipoteza: <i>superiority</i> . Analiza danych: analiza skuteczności –mITT ^{2^} , mslTT [*] ; analiza bezpieczeństwa –mITT ^{2^} Okres obserwacji: 52 tygodnie (48 tygodni leczenia + 12 tygodni obserwacji po ostatniej dawce leku) Interwencja: <ul style="list-style-type: none"> • Anifrolumab (ANI) w dawce 300 mg dożylnie (IV) co 4 tygodnie przez 48 tygodni. 	Kryteria włączenia: <ul style="list-style-type: none"> • Wiek 18 – 65 lat, • Masa ciała ≥ 40 kg • Aktywny TRU – spełnione ≥ 4 z 11 kryteriów ACR klasyfikacji TRU z 1997 roku, w tym ≥ 1 z następujących: <ul style="list-style-type: none"> – seropozytywność dla ≥ 1 przeciwciał przeciwdrozwych (dodatni wynik testu na przeciwciała przeciwdrozwowe [ANA], 1:40 lub wyższy, w teście immunofluorescencyjnym), – podwyższone przeciwciała przeciw dwuniciowemu DNA (anty-dsDNA) [opisane jako wyniki niejednoznaczne lub pozytywne], i/lub – przeciwciała anty-Sm podwyższone powyżej normy (tj. wyniki pozytywne lub niejednoznaczne) w badaniu przesiewowym (w trakcie skryningu). • Stosowanie ≥ 1 z poniższych: <ul style="list-style-type: none"> – doustny prednizolon (≤ 40 mg/dziennie lub ekwiwalent) – azatiopryna (≤ 200 mg/dziennie) 	Pierwszorzędowy: <ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź na leczenie wg SRI4 (ang. SLE Responder Index) w 24 tygodniu, przy utrzymującej się redukcji doustnych kortykosteroidów od 12. do 24. tygodnia. Drugorzędowe (wybrane): <ul style="list-style-type: none"> • uzyskanie niskiej aktywności choroby (uzyskanie wyniku SLEDAI-2K ≤ 2), • osiągnięcie remisji choroby (uzyskanie wyniku SLEDAI-2K=0), • uzyskanie poprawy klinicznej (zmniejszenie wyniku SLEDAI-2K ≥ 4 punkty), • odpowiedź / istotna odpowiedź kliniczna w skali BILAG,

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<ul style="list-style-type: none"> Anifrolumab (ANI) w dawce: 1000 mg co 4 tygodnie przez 48 tygodni** <p><u>Komparator:</u> Placebo (PLC) dożylnie (IV) co 4 tygodnie przez 48 tygodni.</p> <p><u>Dodatkowe leczenie: m.in.:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> standardowa terapia leczenia TRU doustne GKS i MMF, zalecano zmniejszenie dawki doustnych GKS (do decyzji badacza) po randomizacji dopuszczono stopniowe zmniejszanie dawki, z wyjątkiem 8 tygodni od pierwszorzędowej (tydzień 24) i drugorzędowej (tydzień 52) oceny punktów końcowych. w przypadku zwiększonej aktywności TRU w trakcie badania dozwolone było krótkoterminowe podawanie GKS w wysokiej dawce. 	<ul style="list-style-type: none"> przeciwmalaryczny, mykofenolan mofetylu/kwas mykofenolowy ($\leq 2,0$ g/dziennie) metotreksat (≤ 25 mg/tygodniowo). <ul style="list-style-type: none"> Leczenie TRU musiało być stosowane ≥ 24 tygodnie przed włączeniem do badania w stabilnych dawkach przez ≥ 2 tygodnie (dla prednizonu i NLPZ) Spełnienie wszystkich poniższych kryteriów aktywności choroby: <ul style="list-style-type: none"> SLEDAI-2K ≥ 6 (the SLE Disease Activity Index 2000), z wyłączeniem punktów, które można przypisać toczniowemu bólowi głowy lub organicznemu zespołowi mózgu BILAG-2004 ocena domeny narządów $\geq 1A$ lub $\geq 2B$ Ocena aktywności choroby wg PGA ≥ 1 na wizualnej skali analogowej w zakresie 0 (brak) do 3 (ciężka choroba) wyn $k \geq 4$ w komponentach klinicznych SLEDAI-2K (kliniczny SLEDAI-2K; punkty przypisane komponentom laboratoryjnym zostały wykluczone) w 1. tygodniu (przed otrzymaniem badanego leku). <p><u>Kryteria wykluczenia (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> aktywne i ciężkie toczniowe zapalenie nerek lub neuropsychiatryczny TRU, aktywna i ciężka choroba nerek spowodowana przez TRU lub niestabilna choroba nerek, mieszana choroba tkanki łącznej lub nakładające się zespoły TRU z nadżerkowym zapaleniem stawów lub twardziną układową w historii, ciężki zespół antyfosfolipidowy, choroba zapalna stawów lub skóry inna niż TRU, która mogłaby zakłócić oceny aktywności choroby, klinicznie istotny zespół zapalenia naczyń (inny niż spowodowany TRU), choroba niebędąca TRU, która wymagała leczenia doustnymi lub pozajelitowymi kortykosteroidami w ciągu 24 tygodni przed randomizacją, pierwotny niedobór odporności lub schorzenia towarzyszące predysponujące ich do zakażenia, jakiegokolwiek klinicznie istotne aktywne zakażenie, choroba nowotworowa, z wyjątkiem wyleczonego raka płaskonabłonkowego lub podstawnokomórkowego lub raka szyjki macicy in situ, otrzymanie w określonym terminie przed podpisaniem zgody na udział w badaniu leków: etanercept, adalimumab, infliksymab, golimumab, rytuksymab lub belimumab. <p><u>Liczba pacjentów (N=201):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ANI: n=99 PLC: n=102 <p><u>Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ANI n=12 (głównie z innych powodów niż wymienione^{^^} (7,1%)), PLC n=31 (głównie z powodu wycofania zgody (12,7%)). 	<ul style="list-style-type: none"> $\geq 50\%$ poprawa w skali CLASI u pacjentów z przynajmniej umiarkowanym zajęciem skóry (CLASI ≥ 10) odpowiedź na leczenie wg SR14 w 52. tygodniu, przy utrzymującej się redukcji doustnych kortykosteroidów od 40. do 52. tygodnia i redukcją dawki doustnych GKS do $\leq 7,5$ mg/dzień w 52. tygodniu u pacjentów przyjmujących dawkę ≥ 10 mg/dzień na początku badania, trwałe zmniejszenie dawki GKS $\leq 7,5$ mg/dzień w 40 tygodniu, utrzymujące się do 52. tygodnia), ocena aktywność choroby dokonana przez lekarza (PGA), ocena jakości życia wg kwestionariusza SF-36, ocena bezpieczeństwa.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<p><u>Średnia początkowa dawka GKS:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ANI n=79 (11,3 mg/dobę), PLC n=88 (12,8 mg/dobę). <p><u>Średni początkowy wyn k SLEDAI-2K:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ANI: 10,7 (SD 3,7), PLC: 11,1 (SD 4,4). <p><u>Średni początkowy wynik BILAG-2004:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ANI: 19,6 (SD: 5,8), PLC: 19,8 (SD: 5,8). 	
<p>TULIP-1</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> AstraZeneca</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> autorzy zadeklarowali potencjalny konflikt interesów</p>	<p><u>Typ badania:</u> wielośrodkowe (123 ośrodki w 18 krajach w tym w Polsce), randomizowane, podwójnie zaślepione (zaślepieniu podlegali pacjenci, badacze, osoby oceniające wyniki), badanie fazy III.</p> <p><u>Randomizacja:</u> blokowa, w stosunku 2:1:2 do grup PLC, ANI 150, ANI 300 z uwzględnieniem czynników stratyfikacyjnych*.</p> <p><u>Hipoteza:</u> <i>superiority</i>.</p> <p><u>Analiza danych:</u> analiza skuteczności i bezpieczeństwa w populacji pacjentów poddanych randomizacji, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku [mITT]. Analiza skuteczności: pacjenci analizowani zgodnie z przydzieloną interwencją. Analiza bezpieczeństwa wykonana w sposób opisowy.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 52 tygodnie</p> <p><u>Interwencja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Anifrolumab (ANI) w dawce 300 mg dożylnie (IV) co 4 tygodnie przez 48 tygodni. Anifrolumab (ANI) w dawce: 150 mg co 4 tygodnie ** <p><u>Komparator:</u> Placebo (PLC) dożylnie (IV) co 4 tygodnie przez 48 tygodni.</p> <p><u>Dodatkowe leczenie m.in.:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Standardowa terapia leczenia TRU: doustne GKS i MMF, z wyjątkiem obowiązkowego zmniejszenia dawki doustnych GKS u pacjentów otrzymujących prednizon w dawce ≥ 10 mg/dziennie lub jego ekwiwalent, Leczenie dodatkowe podawane po wszystkich ocenach wykonanych w trakcie wizyty kontrolnej, z wyjątkiem paracetamolu (lub odpowiednika), który podawano przed rozpoczęciem wlewu leku pacjentom z wcześniejszymi reakcjami 	<p><u>Kryteria włączenia (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> wiek >18-70 lat, aktywny TRU, diagnoza wg kryteriów ACR 1997, ≥ 24 tyg. przed odpisaniem zgody na udział w badaniu, spełnione ≥ 4 z 11 kryteriów ACR 1997, w tym ≥ 1 z wymienionych takich samych jak w kryteriach włączenia do badania MUSE, spełnienie poniższych kryteriów aktywności choroby w trakcie skryningu: <ul style="list-style-type: none"> wartość SLEDAI-2K ≥ 6 i kliniczny SLEDAI-2K ≥ 4 w 1. dniu badania, wynik BILAG-2004 ocena domeny narządów $\geq 1A$ lub $\geq 2B$ ocena aktywności choroby wg PGA ≥ 1 na wizualnej skali analogowej w zakresie 0 (brak) do 3 (ciężka choroba). Stosowanie ≥ 1 leku: doustny prednizon w ramach SoC dla TRU, doustnie w dawce $\geq 7,5$ mg/dobę, ale ≤ 40 mg/dobę (lub odpowiednik) przez ≥ 8 tygodni przed rozpoczęciem badania, w dawce stabilnej ≥ 2 tygodnie przed randomizacją, którykolwiek z leków podawany ≥ 12 tygodni przed podpisaniem zgody na udział w badaniu, w stabilnej dawce ≥ 8 tygodni tj. azatiopryna (≤ 200 mg/dziennie), antymalaryczny (chlorochina, hydroksychlorochina, chinakryna), mykofenolan mofetylu ($\leq 2,0$ g/dziennie) lub kwas mykofenolowy ($\leq 1,44$ g/dziennie), metotreksat (≤ 25 mg/tygodniowo), mizorybina (≤ 150 mg/dziennie). brak utajonej lub czynnej gruźlicy. <p><u>Kryteria wykluczenia (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> aktywna ciężka choroba nerek spowodowana przez TRU, aktywny ciężki lub niestabilny neuropsychiatryczny TRU, rozpoznanie (w ciągu 1 roku od podpisania zgody na udział w badaniu) mieszanej choroby tkanki łącznej (zespół Sharpa) lub zespołów nakładania się TRU i twardziny układowej, klinicznie istotny zespół zapalenia naczyń niezwiązany z TRU, choroba zapalna stawów lub skóry inna niż TRU, rozpoznanie katastrofalnego lub ciężkiego zespołu antyfosfolipidowego w ciągu 1 roku przed podpisaniem zgody na udział w badaniu, pierwotny niedobór odporności, splenektomia lub jakiegokolwiek inne schorzenie, które predysponują pacjenta do zakażenia, lub dodatni wynik w kierunku wirusa HIV, 	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> odpowiedź na leczenie wg SRI4 (ang. SLE Responder Index) w 52. tygodniu, <p><u>Drugorzędowe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> średnia zmiana wyniku SLEDAI-2K w trakcie 52 tyg., odpowiedź w skali BILAG, odpowiedź na leczenie wg SRI4 w 52. tygodniu, w podgrupie z wysokim stopniem ekspresji genów sygnatury interferonu, $\geq 50\%$ poprawa skali CLASI u pacjentów z przynajmniej umiarkowanym zajęciem skóry (CLASI ≥ 10), trwałe zmniejszenie dawki doustnych GKS $\leq 7,5$ mg/dzień od 40 tygodnia do 52 tygodnia wśród pacjentów z dawką GKS ≥ 10 mg/dzień na początku badania, $\geq 50\%$ zmniejszenie rocznej częstości zaostrzeń choroby w 52. tygodniu, istotna i częściowa odpowiedź kliniczna na leczenie, ocena aktywności choroby dokonana przez lekarza aktywność choroby (PGA), ocena jakości życia wg kwestionariusza SF-36, ocena bezpieczeństwa.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>niepożądanymi związanymi z wlewem,</p> <ul style="list-style-type: none"> ograniczenia stosowania leków dodatkowych m.in.: domięśniowe, doustne, wstrzyknięcia GKS, leki przeciwmalaryczne i immunosupresyjne, NLPZ, paracetamol lub odpowiednik. 	<ul style="list-style-type: none"> jakakolwiek choroba inna niż TRU, która wymagała leczenia doustnymi lub pozajelitowymi GKS przez łącznie ponad 2 tygodnie w ciągu ostatnich 24 tygodni przed podpisaniem zgody na udział w badaniu nowotwór, z wyjątkiem: raka płaskonabłonkowego lub podstawnkomórkowego skóry z udokumentowanym sukcesem terapii z intencją wyleczenia ≥ 3 miesiące przed 1 dniem badania, raka szyjki macicy in situ leczonego z widocznym sukcesem terapią z intencją wyleczenia ≥ 1 rok przed 1 dniem badania, terapia: epratuzumab lub tabalumab ≤ 26 tygodni lub belimumab < 12 tygodni przed podpisaniem zgody na udział w badaniu, pacjenci przyjmujący wcześniej leki biologiczne musieli przed włączeniem do badania ukończyć okres wypłukiwania (ang. washout) leku z organizmu, trwający co najmniej 5 okresów półtrwania. <p><u>Liczba pacjentów (N=364):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ANI: n=180 PLC: n=184 <p><u>Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ANI n=36 (głównie z powodu AEs (8,3%)), PLC n=38 (głównie z powodu braku skuteczności (4,9%)). <p><u>Średnia początkowa dawka GKS:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ANI n=150 (12,8 mg/dobę), PLC n=153 (11,9 mg/dobę). <p><u>Średni początkowy wyn k SLEDAI-2K:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ANI: 11,3 (SD 4), PLC: 11,5 (SD 3,5). <p><u>BILAG-2004:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ANI: $\geq 1A$: 93 (52%), brak A i $\geq 2B$: 79 (44%), PLC: $\geq 1A$: 84 (46%), brak A i $\geq 2B$: 84 (46%). 	
<p>TULIP-2</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> AstraZeneca</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> autorzy zadeklarowali potencjalny konflikt interesów</p>	<p><u>Typ badania:</u> wieloośrodkowe (116 ośrodków w 16 krajach w tym w Polsce), randomizowane, podwójnie zaślepione (zaślepieniu podlegali pacjenci, badacze, osoby oceniające wyniki), badanie fazy III.</p> <p><u>Randomizacja:</u> blokowa, w stosunku 1:1 do grup PLC, ANI z uwzględnieniem czynników stratyfikacji*.</p> <p><u>Hipoteza:</u> <i>superiority</i>.</p> <p><u>Analiza danych:</u> analiza skuteczności i bezpieczeństwa w populacji pacjentów poddanych randomizacji, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku [mITT]. Analiza bezpieczeństwa wykonana w sposób opisowy.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 52 tygodnie</p> <p><u>Interwencja:</u> Anifrolumab (ANI) w dawce 300 mg dożylnie (IV) co 4 tygodnie przez 48 tygodni.</p>	<p><u>Kryteria włączenia i wykluczenia:</u> takie same jak w badaniu TULIP-1</p> <p><u>Liczba pacjentów (N=262):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ANI: n=180 PLC: n=182 <p><u>Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ANI n=36 (głównie z powodu AEs (8,3%)), PLC n=38 (głównie z powodu braku skuteczności (4,9%)). <p><u>Średnia początkowa dawka GKS:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ANI n=141 (10,62 mg/dobę), PLC n=151 (10,73 mg/dobę). <p><u>Średni początkowy wyn k SLEDAI-2K:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ANI: 11,4 (SD 3,6), PLC: 11,5 (SD 3,9). <p><u>BILAG-2004:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ANI: $\geq 1A$: 81 (45,0%), brak A i $\geq 2B$: 91 (50,6%), PLC: $\geq 1A$: 95 (52,2%), brak A i $\geq 2B$: 78 (42,9%). 	<p><u>Pierwszorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź BICLA w 52. tygodniu <p><u>Drużorzędowe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> czas do wystąpienia odpowiedzi BICLA, utrzymującej się do 52 tygodnia, średnia zmiana wyniku SLEDAI-2K w trakcie 52 tyg., ocena odpowiedzi na leczenie: SRI4, SRI5, SRI6, SRI7, SRI8 w 52. tygodniu, $\geq 50\%$ poprawa skali CLASI u pacjentów z przynajmniej umiarkowanym zajęciem skóry (CLASI ≥ 10), trwałe zmniejszenie dawki doustnych GKS $\leq 7,5$ mg/dzień od 40. tygodnia do 52.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p><u>Komparator:</u> Placebo (PLC) dożylnie (IV) co 4 tygodnie przez 48 tygodni.</p> <p><u>Dodatkowe leczenie m.in.:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Standardowa terapia leczenia TRU: doustne GKS i MMF, Leczenie dodatkowe podawane po wszystkich ocenach wykonanych w trakcie wizyty kontrolnej, z wyjątkiem paracetamolu (lub odpowiednika), który podawano przed rozpoczęciem wlewu leku pacjentom z wcześniejszymi reakcjami niepożądanymi związanymi z wlewem, ograniczenia stosowania leków dodatkowych m.in.: domięśniowe, doustne, wstrzyknięcia GKS, leki przeciwmalaryczne i immunosupresyjne, NLPZ, paracetamol lub odpowiednik. 		<p>tygodnia wśród pacjentów z dawką GKS ≥ 10 mg/dzień na początku badania,</p> <ul style="list-style-type: none"> roczna częstość zaostrzeń choroby w 52. tygodniu, ocena aktywności choroby dokonana przez lekarza (PGA) po 52. tyg., ocena jakości życia wg kwestionariusza SF-36 w 52. tyg., ocena bezpieczeństwa.
<p>TULIP-LN1</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> AstraZeneca</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> autorzy zadeklarowali potencjalny konflikt interesów</p>	<p><u>Typ badania:</u> wieloośrodkowe (66 ośrodków w 16 krajach w tym w Polsce), randomizowane, podwójnie zaślepieniu (zaślepieniu podlegali pacjenci, badacze, osoby oceniające wyniki), badanie fazy III.</p> <p><u>Randomizacja:</u> blokowa, w stosunku 1:1:1 z uwzględnieniem czynników stratyfikacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> 24-h stosunek białka do kreatyniny w moczu (UPCR) w momencie skryningu ($\leq 3,0$ vs $>3,0$ mg/mg), status typu I IFNGS (wysoki vs niski). <p><u>Hipoteza:</u> <i>superiority</i>.</p> <p><u>Analiza danych:</u> analiza skuteczności i bezpieczeństwa w populacji pacjentów poddanych randomizacji, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku [mITT]. Analiza bezpieczeństwa wykonana w sposób opisowy.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 52 tyg. + 8 tyg. obserwacji pod kątem oceny bezpieczeństwa lub 52 tyg. drugiego roku leczenia pod warunkiem spełnienia kryteriów włączenia.</p> <p><u>Interwencja:</u> Anifrolumab (ANI) w dawce 300 mg dożylnie (IV) co 4 tygodnie przez 48 tygodni.</p> <p><u>Komparator:</u></p>	<p><u>Kryteria włączenia (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> wiek 18-70 lat, aktywne, proliferacyjne toczniowe zapalenie nerek (LN), diagnoza potwierdzona lokalnie biopsją nerek w ciągu 3 miesięcy przed zgodą na udział w badaniu lub w trakcie skryningu: <ul style="list-style-type: none"> klasa III lub IV (\pm współistniejąca klasa V) wg WHO lub kryteriów ISN/RPS (International Society of Nephrology and the Renal Pathology Society 2003) UPCR >1 mg/mg (113,17 mg/mmol) eGFR ≥ 35 ml/min/1,73 m² spełnione ≥ 4 z 11 kryteriów ACR 1997, w tym ≥ 1 z wymienionych takich samych jak w kryteriach włączenia do badania MUSE, brak utajonej lub czynnej gruźlicy. <p><u>Kryteria wykluczenia (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> znana nietolerancja MMF $\leq 1,0$ g/dziennie, diagnoza toczniowego zapalenia nerek (LN) czystej klasy V (błoniaste kłębuszkowe zapalenie nerek). dializy w ciągu 12 miesięcy przed podpisaniem zgody na udział w badaniu lub spodziewana potrzeba leczenia nerkozastępczego (dializy lub przeszczep nerki) w okresie 6 miesięcy po włączeniu, choroby nerek aktualnie lub w przeszłości (inne niż LN), które w opinii badacza mogą zakłócać ocenę LN i zakłócać ocenę aktywności choroby (np. nefropatia cukrzycowa), nieprawidłowe wyniki EKG, które w opinii badacza mogą zagrażać bezpieczeństwu pacjenta w trakcie badania, ograniczenia terapii ukierunkowanej na komórki B: epratuzumab, belimumab lub tabalumab ≤ 12 tygodni przed i atacicept ≤ 40 tygodni przed podpisaniem zgody na udział w badaniu, 	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> średnia zmiana 24h UPCR (stosunek białka do kreatyniny w moczu) od wartości wyjściowej do 52. tygodnia <p><u>Drugorzędowy (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> średnie zmiany wyniku SLEDAI-2K w ocenie lekarza i pacjenta PGA (Physician's Global Assessment), PtGA (Patient's Global Assessment) odsetek pacjentów uzyskujących całkowitą odpowiedź nerkową na leczenie (CRR), alternatywną CRR w 52. tygodniu, odsetek pacjentów uzyskujących utrzymujące się zmniejszenie dawki doustnych GKS^B, odsetek pacjentów uzyskujących CRR i utrzymujące się zmniejszenie dawki doustnych GKS^B, ocena bezpieczeństwa.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>Placebo (PLC) dożylnie (IV) co 4 tygodnie przez 48 tygodni.</p> <p><u>Dodatkowe leczenie m.in.:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> standardowa terapia toczniowego zapalenia nerek doustnymi GKS i MMF. wszyscy pacjenci otrzymywali pulsy dożylnie podawanego metyloprednizolonu (500 mg) w ciągu 10 dni od randomizacji. obowiązkowa była redukcja doustnych GKS do docelowej dawki ≤ 10 mg/dobę do 12. tygodnia i $\leq 7,5$ mg/dobę do 24. tygodnia (prednizon lub jego odpowiednik). MMF zmniejszono do docelowej dawki 2 g/dobę do 8 tygodnia. Modyfikacje dawki MMF były dozwolone dla suboptymalnych odpowiedzi, toksyczności lub nietolerancji. W tygodniach 40.-52. wymagane były stabilne dawki doustnych GKS i MMF. 	<ul style="list-style-type: none"> terapia zubożająca komórki B (w tym między innymi okrelizumab, ofatumumab, obinutuzumab lub rytuksymab) ≤ 26 tygodni przed podpisaniem zgody na udział w badaniu, poniższe leczenie musi być zakończone przed datą randomizacji (z powodu potencjalnych interakcji z MMF): MTX, AZA, LEF, TAC, CYC, MIZ, CHOL, aktywny ciężki lub niestabilny neuropsychiatryczny TRU, twardzina układowa (SSc) lub rozpoznanie TRU z nakładającym się SSc, pierwotny niedobór odporności, choroba nowotworowa, oprócz: raka płaskonabłonkowego lub podstawnokomórkowego skóry leczonego z udokumentowanym sukcesem terapii z intencją wyleczenia ≥ 12 tygodni przed randomizacją (wizyta w tygodniu 0), płaskonabłonkowej zmiany śródnaabłonkowej wysokiego stopnia (śródnabłonkowa neoplazja szyjki macicy III, rak in situ) leczonej z widocznym sukcesem terapią z intencją wyleczenia ≥ 1 roku przed randomizacją (wizyta w tygodniu 0). <p><u>Liczba pacjentów (N=91):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ANI: n=45 PLC: n=49 <p><u>Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ANI n=13 (głównie z powodu AEs (8,9%)), PLC n=21 (głównie z powodu wycofania zgody (12,2%). <p><u>Średnia początkowa dawka GKS:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ANI n=43 (21,9 mg/dobę), PLC n=48 (21,9 mg/dobę). <p><u>Średni początkowy wyn k SLEDAI-2K:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ANI: 10,4 (SD 4,63), PLC: 11,3 (SD 4,38). <p><u>Klasy nefropatii toczniowej:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ANI: III: n=7 (15,6%), III+IV: n=7 (15,6%), IV: n=26 (57,8%), IV+V: n=5 (11,1%) PLC: III: n=6 (12,2%), III+IV: n=5 (10,2%), IV: n=30 (61,2%), IV+V: n=8 (16,3%). 	

stratyfikacja ze względu na: SLEDAI-2K (<10 vs ≥ 10), dawkę doustnych GKS (<10 vs ≥ 10 mg/dziennie prednizonu lub odpowiednika), status I IFNGS (wysoki vs. niski).

^ mITT2 – zmodyfikowana populacja ITT (pacjenci poddani randomizacji, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę badanego leku i mieli wykonane początkowe pomiary skuteczności, analiza bezpieczeństwa w zmodyfikowanej populacji mITT2: pacjenci analizowani zgodnie z otrzymaną interwencją (1 pacjent z grupy PBO otrzymał ANI 1000 mg i w tej grupie był analizowany pod kątem oceny bezpieczeństwa),

* msITT – zmodyfikowana subpopulacja ITT (pacjenci z wysoką ekspresją genu sygnatury genowej IFN w trakcie skryningu (subpopulacja z wysokim poziomem IFN).

** dawkowanie niezgodne z zalecanym w ChPL, w związku z czym grupa ta nie została uwzględniona w niniejszym raporcie i jej wyniki nie będą prezentowane

^B zmniejszenie dawki doustnych GKS $\leq 7,5$ mg/dzień utrzymujące się w tygodniach 24-52, wśród chorych z wyjściową dawką GKS ≥ 20 mg/dzień.

^{^^} wymienionymi czynnikami przerwania terapii były: AEs (2%), brak skuteczności, pogorszenie stanu - 0%, wycofanie zgody (3%), ciężki brak compliance/adherence, wystąpiły kryteria zakończenia, utrata z obserwacji, zgon - 0%.

Skróty: ACR – Amerykańskie Kolegium Reumatologiczne (ang. American College of Radiology), ANI – anifrolumab, AZA – azatiopryna, BILAG – wskaźnik służący do oceny aktywności tocznia rumieniowatego układowego (ang. British Isles Lupus Assessment Group index), CCR – całkowita odpowiedź nerkowa na leczenie (ang. complete renal response), CHOL – kolestyramina, ChPL – charakterystyka produktu leczniczego, CLASI – Cutaneous Lupus Disease Area and Severity Index, CRR – alternatywna odpowiedź nerkowa na leczenie, CYC – cyklosporyna, eGFR – szacunkowy wskaźnik filtracji kłębuszkowej, EKG – badanie elektrokardiograficzne, EULAR - Europejska liga do walki z reumatyzmem (ang. European League Against Rheumatism), GKS – doustne glikokortykosteroidy (ang. oral glucocorticosteroids), i.v. – dożylnie, IFNGS – stopień ekspresji genów sygnatury interferonu (ang. Interferon Gene Signature), ISN/RPS – International Society of Nephrology and the Renal Pathology Society 2003, LEF - leflunomid, LLDAS – wskaźnik niskiej aktywności choroby (ang. Lupus Low Disease

Activity State), LN – toczniowe zapalenie nerek, miTT - zmodyfikowana analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (ang. Modified Intention To Treat), MIZ – mizorybina, MMF - mykofenolan mofetylu, MTX – metotreksat, NLPZ – niesteroidowe leki przeciwzapalne, PGA – ogólna ocena dokonywana przez lekarza (ang. Physician Global Assessment), PLC – placebo, SD – odchylenie standardowe (ang. Standard Deviation), SLEDAI-2K – wskaźnik służący do oceny aktywności tocznia rumieniowatego układowego (ang. the Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index), SoC – najlepsze leczenie standardowe, SRI – odpowiedź na leczenie według wskaźnika SRI (ang. SLE Responder Index), SSc – twardzina układowa, TAC - takrolimus, TRU – toczeń rumieniowaty układowy, UPCR – stosunek białka do kreatyniny w moczu

W poniższych tabelach przedstawiono skrótową charakterystykę punktów końcowych oraz kwestionariuszy wykorzystanych do oceny skuteczności terapii anifrolumabem w badaniach włączonych do analizy. Szczegółowe informacje znajdują się w AKL wnioskodawcy str. 264 – 288.

Punkt końcowy	Definicja
PGA	Ogólna ocena dokonana przez lekarza PGA (Physician Global Assessment) jest jednym z markerów aktywności choroby wszechstronnie ocenianym przez lekarza prowadzącego. Obecnie stosuje się 3-punktową skalę (wizualny wynik analogowy), która odzwierciedla ocenę lekarza dotyczącą ogólnej aktywności TRU. Wynik 0 odzwierciedla brak aktywności choroby w poprzednim okresie czasie, a 3 oznacza najpoważniejszą chorobę, jaką kiedykolwiek zaobserwowano u wszystkich pacjentów z TRU.
LLDAS	LLDAS (ang. Lupus Low Disease Activity State) – stan niskiej aktywności choroby, <u>nie jest wskaźnikiem aktywności choroby, ale może być stosowany jako jeden z punktów końcowych w badaniach klinicznych.</u> W badaniach TULIP-1 i TULIP-2 wyniki dot. uzyskania niskiej aktywności choroby przedstawiono w analizie post-hoc (abstrakt konferencyjny Morand 2021), jej uzyskanie zdefiniowano przez spełnienie wszystkich wymienionych kryteriów: <ul style="list-style-type: none"> wynik SLEDAI-2K ≤ 4 bez aktywności w istotnych narządach (nerki, OUN, układ sercowo-płucny, zapalenie naczyń lub gorączka) i bez niedokrwistości hemolitycznej lub aktywności żołądkowo-jelitowej; brak nowych oznak aktywności choroby w porównaniu z poprzednią oceną, SELENA-SLEDAI PGA ≤ 1, dawka GKS (prednizon lub równoważna) $\leq 7,5$ mg/dzień, dobra tolerancja leków immunosupresyjnych w standardowej dawce.
CRR	Całkowita odpowiedź nerkowa (CRR). Odpowiedź tą zdefiniowano jako spełnienie wszystkich kryteriów: uzyskanie stosunku białka do kreatyniny w moczu w dobowej próbce moczu $\leq 0,7$ mg/mg, eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m ² lub brak zmniejszenia tego wskaźnika $\geq 20\%$, brak zakończenia leczenia ocenianym lekiem oraz brak stosowania dodatkowych leków zabronionych protokołem badania. Alternatywna odpowiedź nerkowa na leczenie (aCRR) zdefiniowana jako spełnienie wszystkich kryteriów warunkujących CRR oraz dodatkowo nieaktywny osad moczu (< 10 erytrocytów w polu widzenia).

Skróty: aCRR – alternatywna odpowiedź nerkowa na leczenie, eGFR – wskaźnik przesączania kłębuszkowego, CRR – całkowita odpowiedź nerkowa na leczenie, (ang. complete renal response), GKS - doustne glikokortykosteroidy (ang. oral glucocorticosteroids), SLEDAI – wskaźnik służący do oceny aktywności tocznia rumieniowatego układowego (z ang. the Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index), UPCR – stosunek białka do kreatyniny w moczu, PGA - ogólna ocena dokonana przez lekarza (Physician Global Assessment)

Źródło: AKL wnioskodawcy

Tabela 11. Charakterystyka wskaźników/kwestionariuszy wykorzystanych w badaniach włączonych do analizy

Nazwa wskaźnika/skali/kwestionariusza	Krótką charakterystyką	Kierunek zmiany
Aktywność choroby		
SLEDAI-2K	Skala SLEDAI-2K (the Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index-2K) służy do oceny aktywności TRU. Składa się z 24 zmiennych odpowiadających 9 narządom (włączając wybrane testy immunologiczne). Poszczególne zmienne na podstawie wyników analizy statystycznej przyporządkowano punkty decydujące o ich wadze. Podliczenie punktów daje ostateczny wynik SLEDAI. Ocenę przeprowadza się na podstawie objawów i wyników z ostatnich 10 dni (lub 30 dni). Po ocenie każdej pozycji, punktacja jest obliczana poprzez dodanie punktów przyznanych każdej pozycji na podstawie indywidualnych wag. Całkowity wynik stanowi sumę wszystkich elementów. Ostateczny wynik mieści się w zakresie od 0 do 105. Wynik ≥ 6 oznacza aktywną chorobę wymagającą leczenia (duża aktywność choroby). Jednak wyniki powyżej 20 są bardzo rzadkie. <u>Niska aktywność choroby wg SLEDAI-2K jest zdefiniowana jako zmniejszenie wyniku do poziomu ≤ 2 punktów, natomiast osiągnięcie remisji choroby wg SLEDAI-2K oznacza zmniejszenie wyniku w skali SLEDAI-2K do zera.</u>	Im wyższy wynik, tym większy jest stopień aktywności choroby.

Nazwa wskaźnika/skali/ kwestionariusza	Krótka charakterystyka	Kierunek zmiany
	<p><u>Zmiana w skali SLEDAI o co najmniej 4 punkty jest uznawana za istotną klinicznie.</u></p> <p>Wadą skali jest m.in. fakt, że oceniana jest tylko obecność każdego elementu/parametru, a nie nasilenie każdego elementu (np. różne miano płytek krwi, 1000/μl i 90000/μl, uzyskuje 1 punkt wg SLEDAI). Odpowiedź SLEDAI-2K wymaga pełnego ustąpienia objawów w określonym obszarze, by zarejestrować zmianę, nie uwzględnia częściowej poprawy, poprawa natomiast nie jest konieczna we wszystkich narządach z ciężką lub umiarkowaną aktywnością choroby.</p> <p>Kliniczny SLEDAI-2K to wynik oceny SLEDAI-2K bez uwzględniania punktów związanych z jakimikolwiek wynikami badania moczu lub badań laboratoryjnych (w tym pomiarami immunologicznymi).</p> <p>Szczegółowe inf. dot. wskaźnika SLEDAI-2K przedstawiono w AKL wnioskodawcy rozdz. 10.4.4, 13.4.6.1 i 13.4.6.3.</p>	
BILAG-2004	<p>Wskaźnik BILAG-2004 (British Isles Lupus Assessment Group 2004 index) ocenia aktywność choroby w 9 domenach (ogólnoustrojowo, ze strony skóry i błon śluzowych, układu nerwowego, mięśniowo-szkieletowego, krążeniowo-oddechowego, pokarmowego, narządu wzroku, układu wydalniczego i krwiotwórczego) obejmujących 97 pozycji, na podstawie intencji leczenia. Dla każdej z 97 pozycji ocenia się aktywność choroby z ostatnich 4 tygodni w porównaniu z poprzednimi 4 tygodniami, przyporządkowuje się punktację: 0 (brak), 1 (poprawa), 2 (takie same), 3 (gorsze) lub 4 (nowe).</p> <p>Każdemu narządowi przypisywana jest ocena od A do E w zależności od aktywności choroby</p> <ul style="list-style-type: none"> • A: najbardziej aktywna choroba, wymagająca leków immunosupresyjnych i/lub prednizolon >20 mg/dobę lub wysokich dawek leków przeciwzapalnych; • B: aktywność umiarkowana, leki immunosupresyjne o niższej dawce (np. <20 mg prednizolon) i/lub inne specyficzne leki; • C: łagodna, stabilna choroba, wymagająca jedynie leczenia objawowego; • D: wcześniejsza aktywność, obecnie nieaktywna; • E: brak wcześniejszej aktywności. <p>Wszystkim objawom w różnych układach narządów przypisuje się równą wagę.</p> <p>Odpowiedź BICLA wymaga co najmniej częściowej poprawy, ale we wszystkich narządach z ciężką lub umiarkowaną aktywnością choroby.</p> <p>Wg wytycznych BSR 2018 (Gordin 2018) przyjmuje się, że pacjenci z umiarkowanym TRU to osoby uzyskujące wynik ≥ 2 BILAG B.</p> <p>Zgodnie z wytycznymi EMA 2015 dot. oceny terapii TRU za istotną klinicznie poprawę uznaje się osiągnięcie oceny C w ramach wskaźnika BILAG-2004 we wszystkich domenach bez ciężkich zaostrzeń tj. 1 nowa domena z oceną A lub 2 nowe domeny z oceną B).</p>	Im wyższy wynik, tym większy jest stopień aktywności choroby.
Odpowiedź na leczenie		
BICLA	<p>Wskaźnik BICLA (BILAG-Based Composite Lupus Assessment) ocenia poprawę ogólnej aktywności choroby (odpowiedź na leczenie) w każdym zaangażowanym układzie narządów i brak jednoczesnego pogorszenia w innych układach narządów.</p> <p>Definicja uzyskania odpowiedzi BICLA we włączonych do AKL badaniach:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zmniejszenie wszystkich wyjściowo ciężkich (BILAG-2004 A) lub umiarkowanie ciężkich (BILAG-2004 B) objawów aktywności choroby do niższych poziomów (odpowiednio BILAG-2004: B, C lub D i C lub D) • brak pogorszenia w innych układach i narządach (z pogorszeniem określanym jako ≥ 1 nowa pozycja BILAG-2004 A lub ≥ 2 nowe pozycje BILAG-2004 B); • brak pogorszenia objawów mierzony kwestionariuszem SLEDAI-2K w stosunku do wartości początkowej • brak pogorszenia wyniku w skali PGA** (brak wzrostu o $\geq 0,3$ punktu w stosunku do wartości wyjściowej); • brak przerwania stosowanej interwencji oraz brak stosowania leków podlegających ograniczeniom poza progami dozwolonymi w protokole. 	Odpowiedź BICLA opiera się na poprawie wyniku BILAG, wykazując zmniejszoną aktywność choroby, przy jednoczesnym zapewnieniu braku pogorszenia się choroby ocenianej przez różne domeny ocenianych narządów wg BILAG, SLEDAI i PGA

Nazwa wskaźnika/skali/ kwestionariusza	Krótką charakterystyka	Kierunek zmiany
SRI (4)	<p>Wskaźnik SRI(4) (SLE responder index) ocenia poprawę ogólnej aktywności choroby (odpowiedź na leczenie) w każdym zaangażowanym układzie narządów i brak jednoczesnego pogorszenia w innych układach narządów.</p> <p>Definicja uzyskania odpowiedzi we włączonych badaniach:</p> <ul style="list-style-type: none"> ≥4 punktowa redukcja całkowitego wyniku SLEDAI-2K względem wartości początkowej, brak nowych ciężkich objawów choroby (BILAG-2004 A) lub ≤1 nowy punkt za umiarkowane objawy (BILAG-2004 B) brak pogorszenia objawów w kwestionariuszu PGA w stosunku do wartości początkowej o >0,3 punkty. <p>W badaniach TULIP-1 oraz TULIP-2 definicja dodatkowo obejmowała brak przerwania leczenia ocenianym lekiem oraz niestosowanie dodatkowych leków poza ustalonymi protokołem.</p> <p>Pozostałe stopnie odpowiedzi (SRI 5-8) były zdefiniowane analogicznie jak SRI4, z innym progiem zmniejszenia wyniku skali SLEDAI-2K (odpowiednio 5, 6, 7 lub 8 dla SRI5, SRI6, SRI7 oraz SRI8).</p>	Odpowiedź SRI(4) opiera się na poprawie wyniku SLEDAI w celu wykazania zmniejszenia aktywności choroby, przy jednoczesnym zapewnieniu braku pogorszenia choroby, zgodnie z oceną BILAG i PGA.
CLASI	<p>Wskaźnik CLASI (Cutaneous Lupus Disease Area and Severity Index) służy do oceny i rejestrowania aktywności i przewlekłego występowania objawów skórnych.</p> <p>Aktywność choroby przyjmuje całkowity wynik od 0 do 70, przy czym wyższe wyniki wskazują na cięższą chorobę skóry. CLASI może być stosowany do kategoryzacji pacjentów według grup nasilenia, przy czym wyniki aktywności wynoszące 0-9 wskazują na łagodną chorobę, 10-20 wskazują na umiarkowaną chorobę, a 21-70 wskazują na ciężką chorobę.</p>	Im wyższe wyniki tym cięższa choroba skóry.
Jakość życia		
SF-36	<p>Kwestionariusz subiektywnej oceny jakości życia - SF-36 (ang. Medical Outcome Study Short Form 36) jest stosowany do oceny stanu fizycznego, psychicznego i społecznego pacjenta.</p> <p>Składa się z 11 pytań zawierających 36 stwierdzeń, które pozwalają określić 8 elementów tj. funkcjonowanie fizyczne, rola ograniczeń fizycznych, ból fizyczny, ogólne zdrowie, vitalność, funkcjonowanie społeczne, rola ograniczeń emocjonalnych i zdrowie. Pierwsze 4 wymienione wyżej elementy składają się na sumaryczną komponentę fizyczną (z ang. physical component summary, PCS), a 4 pozostałe wchodzi w skład sumarycznej komponenty psychicznej (z ang. mental component summary, MCS).</p>	Im wyższy wynik na skali, tym wyższy wskaźnik poczucia dobrej jakości życia.
LupusQoL	<p>Kwestionariusz LupusQoL (ang. Lupus Quality of Life) służy do oceny jakości życia związanej ze zdrowiem pacjentów z TRU. Składa się z 34 pytań, które służą do oceny 8 skal, takich jak: zdrowie fizyczne, ból, planowanie, relacje intymne, obciążenie inne, zdrowie emocjonalne, obraz własnego ciała oraz zmęczenie. Wynik zawiera się w zakresie 0-100.</p> <p>W wytycznych EMA 2015 dot. leczenia TRU wskazano, że kwestionariusz ten można stosować, ale razem z SF-36.</p>	
FACIT-F	<p>Skala FACIT-F (FACIT-fatigue) dot. oceny objawów zmęczenia, zawiera miarę subiektywnego wpływu zmęczenia na codzienne życie pacjenta.</p> <p>Skala FACIT-F składa się z 13 pytań i służy do oceny fizycznych i funkcjonalnych konsekwencji występowania zmęczenia. Na każde z pytań chory udziela odpowiedzi w ramach 4-punktowej skali, gdzie 0 oznacza „brak”, a 4 oznacza „bardzo dużo”. Całkowity wynik w skali FACIT-F zawiera się w zakresie od 0 do 52 punktów</p>	Wyższy wynik oznacza wyższy stopień zmęczenia.

* zmodyfikowana skala SLEDAI (ang. Safety of Estrogen in Lupus Erythematosus National Assessment – SLE Disease Activity Index) w ogólnej ocenie lekarza

** Ogólna ocena dokonana przez lekarza PGA – jest jednym z markerów aktywności choroby wszechstronnie ocenianym przez lekarza prowadzącego. Stosuje się 3-punktową skalę (wizualny wynik analogowy), która odzwierciedla ocenę lekarza dotyczącą ogólnej aktywności TRU. Wynik 0 odzwierciedla brak aktywności choroby w poprzednim okresie, a 3 oznacza najpoważniejszą chorobę, jaką kiedykolwiek zaobserwowano u wszystkich pacjentów z TRU.

Skróty: BILAG – wskaźnik służący do oceny aktywności toczenia rumieniowatego układowego (ang. British Isles Lupus Assessment Group index), CLASI – Cutaneous Lupus Disease Area and Severity Index, GKS/OCS - doustne glikokortykosteroidy (ang. oral glucocorticosteroids), SRI – odpowiedź na leczenie według wskaźnika SRI (ang. SLE Responder Index), LLDAS – wskaźnik niskiej aktywności choroby (ang. Lupus Low Disease Activity State), SLEDAI-2K – wskaźnik służący do oceny aktywności toczenia rumieniowatego układowego (ang. the Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index); PGA – ogólna ocena dokonywana przez lekarza (ang. Physician Global Assessment), TRU – toczeń rumieniowaty układowy, UPCR – stosunek białka do kreatyniny w moczu, LN – toczniowe zapalenie nerek, IFNGS – stopień ekspresji genów sygnatury interferonu (ang. Interferon Gene Signature)

Źródło: AKL Wnioskodawcy, EMA 2015, BSR 2018

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Wnioskodawca dokonał oceny jakości włączonych do przeglądu badań randomizowanych MUSE, TULIP-1, TULIP-2, TULIP-LN1 z wykorzystaniem narzędzia Cochrane Collaboration – RoB2². Szczegółowa ocena badań włączonych do AKL znajduje się na str. 50 AKL wnioskodawcy.

W przypadku wszystkich domen wnioskodawca ocenił, iż ryzyko popełnienia błędu w każdym z włączonych badań jest niskie. Zdaniem analityków Agencji przeprowadzona przez wnioskodawcę ocena ryzyka popełnienia błędu została przeprowadzona w sposób prawidłowy.

Tabela 12. Ocena ryzyka popełnienia błędu systematycznego w badaniach MUSE, TULIP-1, TULIP-2, TULIP-LN1 na podstawie wnioskodawcy i analityków Agencji

Domena	Ocena ryzyka			
	MUSE	TULIP-1	TULIP-2	TULIP-LN1
Randomizacja	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Utajnienie kodu randomizacji	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Zaślepienie uczestników badania oraz badaczy	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Zaślepienie oceny wyników badania	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Niepełne dane na temat wyników	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Wybiórcze raportowanie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Inne źródła błędów	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie

Wnioskodawca dokonał również oceny badań wtórnych włączonych do analizy za pomocą skali AMSTAR 2. Dodatkowo analitycy Agencji ocenili odnalezione w ramach aktualizacji wyszukiwania badania wtórne. Szczegółowe wyniki przeprowadzonej oceny zawarto w poniższej tabeli.

Tabela 13. Ocena jakości badań wtórnych wg skali AMSTAR 2 wg wnioskodawcy oraz analityków Agencji

Badanie	Poziom wiarygodności	Główne powody odjęcia punktów
Bruce 2020a	Krytycznie niska	-brak informacji o protokole przeglądu; -nie przedstawiono listy wykluczonych badań ocenianych w pełnym tekście wraz z przyczynami wykluczenia; -nie podano informacji o ocenie błędu systematycznego włączonych badań; -nie omówiono wpływu błędu systematycznego w poszczególnych badaniach pierwotnych na wyniki; -nie oceniono ryzyka wystąpienia błędu publikacji i jego wpływu na wynik.
Fairley 2020		- nie przedstawiono listy wykluczonych badań ocenianych w pełnym tekście wraz z przyczynami wykluczenia; -nie omówiono wpływu błędu systematycznego w poszczególnych badaniach pierwotnych na wyniki
Koh 2020		-brak informacji o protokole przeglądu; - nie przedstawiono listy wykluczonych badań ocenianych w pełnym tekście wraz z przyczynami wykluczenia; -nie oceniono ryzyka wystąpienia błędu publikacji i jego wpływu na wynik.
Lee 2021		-brak informacji o protokole przeglądu; - nie przedstawiono listy wykluczonych badań ocenianych w pełnym tekście wraz z przyczynami wykluczenia
Dodatkowe badania odnalezione przez analityków Agencji		
Lee 2023	Krytycznie niska	-brak informacji o protokole przeglądu; -nie przedstawiono listy wykluczonych badań ocenianych w pełnym tekście; -nie oceniono ryzyka wystąpienia błędu publikacji i jego wpływu na wynik;

² Version 2 of the Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials

Badanie	Poziom wiarygodności	Główne powody odjęcia punktów
		-nie podano informacji o źródłach finansowania badań włączonych do przeglądu.
Liu 2022	Niska	-nie przedstawiono informacji o rodzaju punktów końcowych we włączanych badaniach w ramach schematu PICO; -nie przedstawiono listy wykluczonych badań ocenianych w pełnym tekście; -nie podano informacji o źródłach finansowania badań włączonych do przeglądu.
Steiger 2022	Krytycznie niska	-brak informacji o protokole przeglądu; -nie przedstawiono listy wykluczonych badań ocenianych w pełnym tekście; -nie oceniono ryzyka wystąpienia błędu publikacji i jego wpływu na wynik; -nie podano informacji o źródłach finansowania badań włączonych do przeglądu.

Wybrane ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy (szczegóły AKL wnioskodawcy rozdz. 11):



Komentarz analityków Agencji:



- Z badań RCT MUSE, TULIP-1 i TULIP-2 wykluczano pacjentów ze specyficznymi postaciami toczenia – z ciężkim aktywnym toczeniem rumieniowatym z zajęciem ośrodkowego układu nerwowego lub ciężkim aktywnym toczeniowym zapaleniem nerek. Należy jednak zauważyć, że w raporcie uwzględniono badanie TULIP-LN1, w którym całą ocenianą populację stanowili wyłącznie pacjenci z aktywnym toczeniowym zapaleniem nerek.
- Z uwagi na specyficzną populację badania TULIP-LN1 (populacji z aktywnym toczeniowym zapaleniem nerek), próba ta oceniała głównie punkty końcowe związane z oceną czynności nerek (odpowiedź nerkowa, białkomocz), które nie były oceniane w pozostałych badaniach, natomiast niektóre punkty

końcowe (np. utrzymane zmniejszenie dawki OCS) zostały inaczej zdefiniowane niż w pozostałych badaniach (ze względu na specyfikę leczenia tego powikłania narządowego), co uniemożliwiało wspólną ocenę razem z pozostałymi próbami (...).

4.1.3.3. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

- Wytyczne EULAR wskazują jako cele leczenia TRU (i) poprawę w długookresowych efektach klinicznych, w tym w przeżyciu, (ii) uzyskanie remisji całkowitej (brak aktywności klinicznej bez zastosowania OCS i immunosupresantów) lub jeżeli to niemożliwe, uzyskanie niskiej aktywności choroby we wszystkich narządach, utrzymane przy jak najniższej dawce OCS, (iii) zapobieganie narastaniu uszkodzeń i minimalizowanie działań niepożądanych leków, (iv) poprawę jakości życia oraz (v) zapobieganie zaostrzeniom choroby (Fanouriakis 2019).

Z uwagi na specyfikę ocenianego schorzenia i jego wieloletni przebieg oraz dostępność leczenia standardowego, które otrzymywali pacjenci, w uwzględnionych badaniach nie zaplanowano oceny przeżycia całkowitego, natomiast uwzględniono inne punkty końcowe związane ze złożoną etiologią choroby i jej różnorodnością, odpowiadające wytycznym EULAR, w tym możliwość redukcji dawki OCS, które to postępowanie było zaplanowane w protokołach badań TULIP 1 i 2. Złożone punkty końcowe oceniane w uwzględnionych badaniach (odpowiedź SRI, odpowiedź BICLA) są często raportowane w literaturze i zostały uznane za wystarczające w ocenie rejestracyjnej wykonanej przez Europejską Agencję Leków (EPAR 2022).

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Brak jest badań dotyczących efektywności praktycznej stosowania anifrolumabu we wnioskowanym wskazaniu.
- Przeprowadzona przez wnioskodawcę metaanaliza badań MUSE, TULIP-1 i 2 nie była możliwa dla wszystkich istotnych klinicznie punktów końcowych, ze względu m.in. na różne definicje punktów końcowych np. ocena jakości życia w skali SF-36.

•

We włączonych do niniejszej analizy badaniach pierwszorzędowym punktem końcowym była oceniana odpowiedź wg wskaźnika SRI4 w badaniach MUSE, TULIP-1 oraz BICLA w badaniu TULIP-2. Natomiast punkt końcowy dot. osiągnięcia stanu niskiej aktywności choroby (wskaźnik LLDAS, zdefiniowany jako wynik SLEDAI-2K ≤ 4 bez aktywności w istotnych narządach, brak nowych oznak aktywności choroby w porównaniu z poprzednią oceną, PGA ≤ 1 , dawka GKS $\leq 7,5$ mg/dzień, dobra tolerancja leków immunosupresyjnych w standardowej dawce) został przedstawiony jedynie w analizie zbiorczej, post-hoc badań TULIP-1 i 2 - abs. konf. Morand 2021. Jednak jak podkreślono w wytycznych EULAR 2019 jednym z celów leczenia TRU jest osiągnięcie niskiej aktywności choroby – zdefiniowanej jako wartość wskaźnika SLEDAI ≤ 3 oraz stosowanie leków immunosupresyjnymi w stabilnej dawce, przy ich dobrej tolerancji lub alternatywnie zdefiniowanej jako wartość wskaźnika SLEDAI ≤ 4 , PGA ≤ 1 oraz leczenie: HCQ, prednizolonem w dawce $\leq 7,5$ mg/dobę oraz lekami immunosupresyjnymi w stabilnej dawce, przy ich dobrej tolerancji).

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Zgodnie z wytycznymi EMA 2015 oraz EULAR 2019 celem leczenia TRU jest uzyskanie poprawy w długookresowych efektach klinicznych, w tym w przeżyciu, osiągnięciu remisji całkowitej (wartość wskaźnika SLEDAI=0 oraz leczenie wyłącznie hydroksychlorochiną bez GKS) lub osiągnięciu niskiej aktywności choroby (wartość wskaźnika SLEDAI ≤ 3 , PGA ≤ 1 oraz stosowanie leków immunosupresyjnymi w stabilnej dawce, przy ich dobrej tolerancji lub alternatywnie wartość wskaźnika SLEDAI ≤ 4 oraz leczenie: HCQ, prednizolonem w dawce

≤7,5 mg/dobę oraz lekami immunosupresyjnymi w stabilnej dawce, przy ich dobrej tolerancji) oraz zapobieganie zaostrzeniom z użyciem najniższych skutecznych dawek glikokortykosteroidów, minimalizowanie działań niepożądanych leków oraz poprawa jakości życia.

W ocenie skuteczności terapii TRU wg wskazanych powyżej wytycznych zalecana jest ocena:

- jakości życia pacjentów, w tym ocena zmęczenia (FACIT-F),
- przeżycia całkowitego,
- odpowiedzi na leczenie wg wskaźników: BICLA, SRI, odpowiedź nerkowa w przypadku pacjentów z toczniowym zapaleniem nerek,
- aktywności choroby wg skal SLEDAI-2K, BILAG, LLDAS oraz wskaźnika CLASI (u chorych, u których dominuje postać skórna TRU), zmniejszenia liczby tkliwych oraz opuchniętych stawów (u chorych, u których dominującą postacią jest stan zapalny stawów),
- średniej rocznej częstości zaostrzeń lub odsetka pacjentów z co najmniej jednym zaostrzeniem,
- zmniejszenia dawki doustnych kortykosteroidów do dawek mniejszych niż 7,5 mg/dobę, w tym uzyskanie zmniejszonej aktywności choroby wraz z możliwością trwałego zmniejszenia dawek GKS.

W poniższych rozdziałach przedstawiono wyniki wykonanej przez wnioskodawcę metaanalizy badań MUSE, TULIP-1 i TULIP-2 oraz wyniki analiz zbiorczych: Vital 2022, Furie 2021, Morand 2022, Bruce 2022b, Tummala 2021, Morand 2021 (abs. konf.), Kalunian 2022 (4-letnia faza przedłużona badań TULIP 1 i 2 dot. ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ANI).

W przypadku punktów końcowych, dla których nie udało się przeprowadzić metaanalizy m.in. ze względu na różnice w przyjętych definicjach, przedstawiono wyniki bezpośrednio z badań pierwotnych, w tym badania TULIP-LN1. Wyniki analizy biorąc pod uwagę ww. informacje przedstawiono dla najważniejszych, istotnych klinicznie punktów końcowych w leczeniu tocznia rumieniowatego układuowego.

Wyniki, które osiągnęły istotność statystyczną oznaczono pogrubioną czcionką. Należy podkreślić, że we wszystkich włączonych badaniach anifrolumab oraz placebo (PLC) dodane były do standardowej terapii (SoC).

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Jakość życia

Analiza zbiorcza Vital 2022 (badań TULIP-1 i 2) oraz metaanaliza badań MUSE, TULIP-1 i 2 wykazały istotne statystycznie większe prawdopodobieństwo uzyskania poprawy w zakresie oceny zmęczenia wg skali FACIT-F w grupie ANI w porównaniu do PLC po 52 tygodniach obserwacji.

W zakresie oceny w skali SF-36 należy podkreślić, że w badaniu MUSE oraz w badaniach TULIP-1 i 2 definicje istotnej klinicznie poprawy w tej (funkcjonowanie psychiczne (MSC) oraz fizyczne (PCS)) różniły się, stąd nie było możliwości przeprowadzenia metaanalizy wyników tych badań. Ponadto należy podkreślić, że badania Vital 2022 i Strand 2022 uwzględniały różne liczebności populacji pomimo, iż były oparte na tych samych badaniach.

W analizie zbiorczej Strand 2022 (badania TULIP-1 i 2) wykazano istotnie statystycznie większe prawdopodobieństwo uzyskania istotnej klinicznie poprawy jakości życia w domenie funkcjonowania psychicznego w skali SF-36 (poprawa o ≥2,5 punktu) po 52 tygodniach obserwacji w grupie ANI vs. PLC. Natomiast w analizie zbiorczej Vital 2022 (badania TULIP-1 i 2) oraz w badaniu MUSE nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami ANI i PLC w ocenie omawianego punktu końcowego (istotna klinicznie poprawa została zdefiniowana odpowiednio jako zmiana o ≥4,6 pkt. oraz o ≥3,8 pkt). W analizach zbiorczych Stand 2022 i Vital 2022 (badania TULIP-1 i 2) wykazano istotne statystycznie różnice między grupami na korzyść ANI w ocenie prawdopodobieństwa uzyskania poprawy jakości życia w skali SF-36, w domenie funkcjonowania fizycznego. Natomiast w badaniu MUSE nie uzyskano istotnych statystycznie różnic między grupami ANI i PLC w tym zakresie.

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 14. Wyniki analizy skuteczności anifrolumabu (ANI) w porównaniu z placebo (PLC), obie interwencje stosowane z terapią standardową – poprawa jakości życia (FACIT-F, SF-36)

Punkt końcowy	Źródło	ANI n/N (%)	PLC n/N (%)	ANI vs. PLC				
				RB* (95% CI)	p	RD* (95% CI)	p	NNT (95% CI)*
Poprawa objawów zmęczenia (FACIT-F)								
Poprawa objawów zmęczenia wg skali FACIT-F po 52 tyg.	Vital 2022 badania: TULIP-1 i 2 [^]	124/360 (34,3)	97/366 (26,5)	1,30 (1,04; 1,62)	0,0208	0,08 (0,01; 0,15) 7,8** (1,0; 14,5)	0,0197	13 (7; 79)
	Metaanaliza badań: MUSE, TULIP-1 i 2 ^{^^}	165/456 (36,2)	131/464 (28,2)	1,28 (1,06; 1,55)	0,0099	0,08 (0,02; 0,14)	0,0093	13 (8; 51)
Jakość życia w skali SF-36								
Istotna klinicznie poprawa w domenie MCS po 52 tyg.	Badanie MUSE ^A	36/99 (36,4)	27/102 (26,5)	1,37 (0,91; 2,08)	0,1340	0,10 (-0,03; 0,23)	0,1289	-
	Strand 2022 badania: TULIP-1 i 2 [#]	115/344 (33)	84/348 (24)	1,38 (1,09; 1,76)	0,0075	0,09 (0,03; 0,16)	0,0067	11 (7; 39)
	Vital 2022 badania TULIP-1 i 2 ^{##}	96/360 (26,5)	75/366 (20,3)	1,30 (1,00; 1,70)	0,0511	0,06 (0,00; 0,12) 6,1 ^B (-0,1; 12,4)	0,0495	-
Istotna klinicznie poprawa w domenie PCS po 52 tyg.	Badanie MUSE ^A	48/99 (48,5)	40/102 (39,2)	1,24 (0,90; 1,70)	0,1876	0,09 (-0,04; 0,23)	0,1836	-
	Strand 2022 badania: TULIP-1 i 2 [#]	127/345 (37)	101/348 (29)	1,27 (1,02; 1,57)	0,0300	0,08 (0,01; 0,15)	0,0286	13 (7; 123)
	Vital 2022 badania TULIP-1 i 2 ^{##}	118/360 (32,8)	95/366 (26,1)	1,26 (1,01; 1,59)	0,0445	0,07 (0,00; 0,13) 6,7 ^B (0,0; 13,5)	0,0431	15 (8; 472)

[^] dane wejście na podstawie danych z publikacji Vital 2022

^{^^} przeprowadzona przez autorów AKL wnioskodawcy, z wykorzystaniem modelu efektów stałych, heterogeniczność wyników badań odpowiednio: $p = 0,2584$, $I^2 = 26,1\%$; $0,6631$, $I^2 = 0,0\%$;

* oszacowania autorów AKL wnioskodawcy

** wynik podany w publikacji Vital 2022

^A istotna klinicznie poprawa w domenie MCS została zdefiniowana jako poprawa o $\geq 3,8$ punktu, a PCS o $\geq 3,1$ punkt,

[#] istotna klinicznie poprawa w domenie MCS została zdefiniowana jako poprawa o $\geq 2,5$ punktu, w domenie PCS o $\geq 2,5$ punkt,

^{##} istotna klinicznie poprawa w domenie MCS została zdefiniowana jako poprawa o $\geq 4,6$ punktu, w domenie PCS o $\geq 3,4$ punkt,

^B wynik podany w publikacji Vital 2022

Skróty: MSC – podskala oceniająca funkcjonowanie psychiczne pacjenta (ang. mental component summary), PCS – podskala oceniająca funkcjonowanie fizyczne pacjenta (ang. physical component summary), CI – przedział ufności (ang. confidence interval), RB – korzyść względna, RD – różnica ryzyka, NNT - liczba pacjentów, których należy leczyć, aby wystąpił dodatkowy punkt końcowy (ang. number needed to treat), PLC – placebo, ANI – anifrolumab

Odpowiedź na leczenie

Wskaźnik BICLA

Analiza zbiorcza badań TULIP-1 i 2 przedstawiona w publikacji Vital 2022 oraz przeprowadzona przez wnioskodawcę metaanaliza badań MUSE, TULIP-1 i TULIP-2 wykazały istotne statystycznie większe prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie według kryteriów BICLA w grupie ANI w porównaniu do PLC po 52 tygodniach. Ponadto w ramach metaanalizy badań MUSE, TULIP-1 i TULIP-2 wykazano wyższe prawdopodobieństwo utrzymania się odpowiedzi według BICLA przez rok w grupie ANI w porównaniu do PLC.

Szczegółowe wyniki zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 15. Wyniki analizy skuteczności anifrolumabu (ANI) w porównaniu z placebo (PLC), obie interwencje stosowane z terapią standardową – ocena odpowiedzi na leczenie wg BICLA

Punkt końcowy	Źródło	ANI n/N (%)	PLC n/N (%)	ANI vs. PLC				
				RB* (95% CI)	p	RD* (95% CI)	p	NNT (95% CI)*
Odpowiedź BICLA w 52 tyg.	Vital 2022 badania: TULIP-1 i 2	171/360 (47,5)	112/366 (30,8)	1,55 (1,29; 1,87)	<0,0001	0,17 (0,10; 0,24) 16,6** (9,7; 23,6)	<0,0001	6 (5; 11)
	Metaanaliza badań: MUSE, TULIP-1 i 2 [^]	206/459 (44,9)	132/467 (28,3)	1,59 (1,33; 1,89)	<0,0001	0,17 (0,11; 0,23)	<0,0001	7 (5; 10)
Odpowiedź BICLA utrzymująca się przez przynajmniej 12 mies. ocena w tyg. 4-52	Metaanaliza badań: MUSE, TULIP-1 i 2 [^]	33/360 (9,2) ^{##}	7/366 (1,9) ^{##}	4,79 (2,15; 10,69)	0,0001	0,07 (0,04; 0,11)	0,0001	14 (10; 26)

[^] przeprowadzona przez autorów AKL wnioskodawcy, z wykorzystaniem modelu efektów stałych, heterogeniczność wyników badań odpowiednio: p = 0,2584, I² = 26,1%; 0,6631, I² = 0,0%;

** wynik podany w publikacji Vital 2022

^{##} na podstawie danych z dokumentu EPAR 2022, abs. konf. Van Vollenhoven 2022.

* obliczenia autorów AKL wnioskodawcy

Skróty: CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*), tyg. – tydzień, RB - korzyść względna, RD – różnica ryzyka, NNT – liczba pacjentów, których należy leczyć, aby wystąpił dodatkowy punkt końcowy (ang. *number needed to treat*), PLC – placebo, ANI – anifrolumab, BICLA – ocena odpowiedzi na leczenie BICLA (ang. *BILAG-Based Composite Lupus Assessment*)

Metaanaliza badań MUSE, TULIP-1 oraz TULIP-2 wykazała istotne statystycznie większe prawdopodobieństwo uzyskania jednoczesnej odpowiedzi BICLA i dodatkowego punktu końcowego tj. trwałego zmniejszenia dawki GKS, braku zaostrzeń po 12 tyg. leczenia, trwałego zmniejszenia dawki GKS oraz braku zaostrzeń choroby po 12 tygodniu leczenia, odpowiedzi SRI4.

Szczegółowe wyniki zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 16. Wyniki analizy skuteczności anifrolumabu (ANI) w porównaniu z placebo (PLC), obie interwencje stosowane z terapią standardową – ocena odpowiedzi na leczenie BICLA wraz ze spełnieniem dodatkowych kryteriów - metaanaliza wykonana przez wnioskodawcę badań MUSE, TULIP-1 i 2A

Punkt końcowy	ANI n/N (%) [*]	PLC n/N (%) [*]	ANI vs. PLC					
			RB (95% CI)	p	RD (95% CI)	p	NNT (95% CI) [*]	
Odpowiedź BICLA w 52 tyg.	+ trwale zmniejszenie dawki GKS	176/459 (38,3)	106/467 (22,7)	1,69 (1,38; 2,06)	<0,0001	0,16 (0,10; 0,21)	<0,0001	7 (5; 11)
	+ brak zaostrzeń po 12 tyg. leczenia	190/459 (41,4)	103/467 (22,1)	1,88 (1,53; 2,30)	<0,0001	0,19 (0,13; 0,25)	<0,0001	6 (4; 8)
	+ trwale zmniejszenie dawki GKS + brak zaostrzeń po 12 tyg. leczenia	153/459 (33,3)	76/467 (16,3)	2,05 (1,61; 2,61)	<0,0001	0,17 (0,12; 0,22)	<0,0001	6 (5; 9)
	+ odpowiedź SRI4	202/459 (44,0)	120/467 (25,7)	1,71 (1,42; 2,06)	<0,0001	0,18 (0,12; 0,24)	<0,0001	6 (5; 9)

^A metaanaliza przeprowadzona przez autorów AKL wnioskodawcy, z wykorzystaniem modelu efektów stałych, heterogeniczność wyników badań: odpowiednio: p=0,5177, I²=0,0%; p=0,7275, I²=0,0%; p=0,558, I²=0,0%; p=0,2628, I²=25,2%

* dane na podstawie danych z dokumentu EPAR 2022 i publikacji Bruce 2022b.

Skróty: CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*), tyg. – tydzień, RB – korzyść względna, RD – różnica ryzyka, NNT – liczba pacjentów, których należy leczyć, aby wystąpił dodatkowy punkt końcowy (ang. *number needed to treat*), PLC – placebo, ANI – anifrolumab, BICLA – ocena odpowiedzi na leczenie BICLA (ang. *BILAG-Based Composite Lupus Assessment*)

Wskaźnik SRI

Analiza zbiorcza badań TULIP-1 i 2 przedstawiona w publikacji Vital 2022 wykazała istotne statystycznie większe prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie według kryteriów SRI4 w grupie anifrolumabu w porównaniu do PLC w 52. tygodniu. Natomiast metaanaliza badań MUSE, TULIP-1 i TULI-2 (z wykorzystaniem modelu efektów zmiennych ze względu na heterogeniczność badań) nie wykazała istotnych statystycznie różnic między grupami w omawianym punkcie końcowym, a także w ocenie prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi SRI5 i SRI6. Przeprowadzona metaanaliza wykazała jednakże istotne statystycznie różnice między grupami na korzyść terapii anifrolumabem w zakresie uzyskania odpowiedzi SRI7 oraz SRI8.

Szczegółowe wyniki zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 17. Wyniki analizy skuteczności anifrolumabu (ANI) w porównaniu z placebo (PLC), obie interwencje stosowane z terapią standardową – ocena odpowiedzi na leczenie - SRI w 52 tygodniu

Punkt końcowy	Źródło	ANI n/N (%)	PLC n/N (%)	ANI vs. PLC				
				RB* (95% CI)	P	RD* (95% CI)	P	NNT (95% CI)*
Odpowiedź SRI4	Vital 2022 badania: TULIP-1 i 2 ^{^^}	188/360 (52,2)	147/366 (40,1)	1,30 (1,11; 1,52)	0,0012	0,12 (0,05; 0,19)	0,0010	9 (6; 21)
	Metaanaliza badań MUSE, TULIP-1 i 2 [^]	216/459 (47,1)	168/468 (35,9)	1,37 (0,89; 2,12)	0,1551	0,13 (-0,05; 0,31)	0,1503	-
Odpowiedź SRI5		182/458 (39,7)	136/467 (29,1)	1,38 (1,01; 1,88)	0,0427	0,12 (-0,01; 0,24)	0,0614	-
Odpowiedź SRI6		179/458 (39,1)	132/467 (28,3)	1,40 (0,96; 2,04)	0,0843	0,12 (-0,02; 0,26)	0,0980	-
Odpowiedź SRI7		126/430 (29,3)	79/438 (18,0)	1,62 (1,27; 2,08)	0,0001	0,11 (0,06; 0,17)	<0,0001	9 (6; 18)
Odpowiedź SRI8		118/429 (27,5)	75/433 (17,3)	1,59 (1,23; 2,05)	0,0004	0,10 (0,05; 0,16)	0,0003	10 (7; 22)

^{^^} dane wejściowe na podstawie publikacji Vital 2022, wynik podany w publikacji Vital 2022: RD=12,1 (95% CI: 4,9; 19,3), p <0,001

[^] metaanaliza przeprowadzona przez autorów AKL wnioskodawcy, z wykorzystaniem modelu efektów zmiennych, ze względu na wykazaną heterogeniczność wyników badań: dot. odp. SRI4, SRI5 i SRI 6 odpowiednio: p=0,0,0009, I²=85,8%, p=0,0588, I²=64,7%, p=0,0172, I²=75,4%, natomiast w przypadku odp. SRI7 oraz SRI8 metaanaliza przeprowadzona przez autorów AKL wnioskodawcy, z wykorzystaniem modelu efektów stałych, heterogeniczność wyników badań odpowiednio: p=0,3563, I²=3,1%, p=0,5357, I²=0,0%

* obliczenia autorów AKL wnioskodawcy

Skróty: CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*), RB - korzyść względna, RD - różnica ryzyka, NNT - liczba pacjentów, których należy leczyć, aby wystąpił dodatkowy punkt końcowy (ang. *number needed to treat*), PLC – placebo, ANI – anifrolumab, SRI – odpowiedź na leczenie według wskaźnika SRI (ang. *SLE Responder Index*)

Odpowiedź nerkowa dot. pacjentów z toczniowym zapaleniem nerek na podstawie badania TULIP-LN1

W badaniu TULIP-LN1 wśród pacjentów z aktywnym, proliferacyjnym toczniowym zapaleniem nerek nie uzyskano istotnych statystycznie różnic między grupami ANI i PLC w ocenie prawdopodobieństwa uzyskania: CRR, aCRR, CRR przy stosunku białka do kreatyniny w moczu ≤0,5 mg/mg, utrzymania redukcji GKS, a także CRR z utrzymaną redukcją GKS. Szczegółowe wyniki zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 18. Wyniki analizy skuteczności anifrolumabu (ANI) w porównaniu z placebo (PLC), obie interwencje stosowane z terapią standardową – ocena odpowiedzi nerkowej w 52 tygodniu - badanie TULIP-LN1

Punkt końcowy	ANI n/N (%)	PLC n/N (%)	ANI vs PLC				
			RB* (95% CI)	P	RD* (95% CI)	P	
CRR w 52 tyg.	7/43 (16,3)	14/45 (31,1)	0,52 (0,23; 1,17)	0,1149	-0,15 (-0,32; 0,03)	0,0958	-
aCRR w 52 tyg.	3/43 (7,0)	6/45 (13,3)	0,52 (0,14; 1,96)	0,3367	-0,06 (-0,19; 0,06)	0,3195	
CRR przy UPCr ≤0,5 mg/mg	7/43 (16,3)	12/45 (26,7)	0,61 (0,27; 1,40)	0,2457	-0,10 (-0,27; 0,07)	0,2308	

Punkt końcowy	ANI n/N (%)	PLC n/N (%)	ANI vs PLC				
			RB* (95% CI)	P	RD* (95% CI)	P	NNT (95% CI)*
Utrzymana redukcja GKS	11/31 (35,5)	11/33 (33,3)	1,06 (0,54; 2,09)	0,8563	0,02 (-0,21; 0,25)	0,8564	
CRR z utrzymaną redukcją GKS	6/43 (14,0)	11/45 (24,4)	0,57 (0,23; 1,41)	0,2234	-0,10 (-0,27; 0,06)	0,2065	

* oszacowania autorów AKL wnioskodawcy

Skróty: CRR – całkowita odpowiedź nerkowa, aCRR – alternatywna definicja całkowitej odpowiedzi nerkowej, UPRC – stosunek białka do kreatyniny w moczu (ang. urine protein-creatinine ratio), GKS – doustne gl kortykosteroidy

Aktywność choroby

Skala SLEDAI-2K

W badaniach TULIP-1 i TULIP-LN1 oceniono średnią zmianę wyniku w skali SLEDAI-2K po 52 tygodniach. Metaanaliza tych badań wskazywała istotną statystycznie większą średnią redukcję punktacji SLEDAI-2K w grupie ANI+SoC vs PLC+SoC (**MD=-0,86 (95% CI: -1,57; -0,16)**), różnica między grupami nie osiągnęła jednak istotności klinicznej (zmiana w skali SLEDAI o ≥ 4 punkty jest uznawana za istotną klinicznie).

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 19. Wyniki analizy skuteczności anifrolumabu (ANI) w porównaniu z placebo (PLC), obie interwencje stosowane z terapią standardową – ocena średniej zmiany wyniku wg SLEDAI-2K

Punkt końcowy	Źródło	ANI		PLC		ANI vs PLC	
		N	Średnia zmiana (SD*)	N	Średnia zmiana (SD*)	MD* (95% CI)	p
Średnia zmiana wyniku w skali SLEDAI-2K po 52 tyg.	Badanie TULIP-1	143	-6,00 (4,07)	149	-5,30 (3,95)	0,70 (-1,62; 0,22)	0,1357
	Badanie TULIP-LN1	27	-2,4 (2,08)	27	-1,3 (2,08)	-1,10 (-2,21; 0,01)	0,0518
	Metaanaliza badań TULIP-1, TULIP-LN1 [^]	-	-	-	-	-0,86 (-1,57; -0,16)	0,0169

* obliczenia autorów AKL wnioskodawcy

[^] metaanaliza przeprowadzona przez autorów AKL wnioskodawcy, z wykorzystaniem modelu efektów stałych, heterogeniczność wyników badań: $p=0,5863$, $I^2=0,0\%$

Skróty: CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*), PLC – placebo, ANI – anifrolumab, MD – różnica średnich

W badaniu MUSE wykazano istotne statystycznie większe prawdopodobieństwo uzyskania: poprawy klinicznej, niskiej aktywności choroby lub remisji choroby w skali SLEDAI-2K w 52 tygodniu w grupie pacjentów stosujących ANI w porównaniu do PLC. Należy podkreślić, że punkty końcowe tj. osiągnięcie poprawy klinicznej, niskiej aktywności choroby lub remisji choroby w skali SLEDAI-2K nie były oceniane w pozostałych włączonych badaniach RCT.

Tabela 20. Wyniki analizy skuteczności anifrolumabu (ANI) w porównaniu z placebo (PLC), obie interwencje stosowane z terapią standardową – ocena aktywności choroby w skali SLEDAI-2K – badanie MUSE

Punkt końcowy	ANI n/N (%)	PLC n/N (%)	ANI vs PLC						
			OR (95% CI)	P	RB* (95% CI)	P	RD* (95% CI)	P	NNT* (95% CI)
Poprawa kliniczna w skali SLEDAI-2K	62/99 (62,6)	44/102 (43,1)	2,35 (1,45; 3,81)	0,04	1,45 (1,11; 1,90)	0,0068	0,19 (0,06; 0,33)	0,0048	6 (4; 17)
Niska aktywność choroby w skali SLEDAI-2K	35/99 (35,4)	18/102 (17,7)	2,68 (1,53; 4,70)	0,04	2,00 (1,22; 3,29)	0,0061	0,18 (0,06; 0,30)	0,0038	6 (4; 18)

Punkt końcowy	ANI n/N (%)	PLC n/N (%)	ANI vs PLC						
			OR (95% CI)	p	RB* (95% CI)	p	RD* (95% CI)	p	NNT* (95% CI)
Remisja choroby w skali SLEDAI-2K	18/99 (18,2)	8/102 (7,8)	2,66 (1,25; 5,64)	0,033	2,32 (1,06; 5,09)	0,0359	0,10 (0,01; 0,20)	0,0279	10 (6; 90)

* obliczenia autorów AKL wnioskodawcy

Skróty: CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*), RB – korzyść względna, RD – różnica ryzyka, NNT – liczba pacjentów, których należy leczyć, aby wystąpił dodatkowy punkt końcowy (ang. Number Needed to Treat), PLC – placebo, ANI – anifrolumab, OR – iloraz szans

Ponadto w analizie zbiorczej Morand 2022 (badań TULIP-1 i 2) przedstawiono informacje o odpowiedzi w skali SLEDAI-2K, w podziale na poszczególne domeny narządowe tej skali. Wykazano istotne statystycznie większe prawdopodobieństwo uzyskania poprawy (zmniejszenie wyniku) wśród pacjentów stosujących ANI w porównaniu do PLC, w domenach: śluzówkowo-skórnej, mięśniowo-szkieletowej, immunologicznej oraz hematologicznej. Nie odnotowano natomiast istotnych statystycznie różnic między grupami w prawdopodobieństwie uzyskania odpowiedzi w domenach: sercowo-oddechowej, nerkowej i naczyniowej.

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 21. Wyniki analizy skuteczności anifrolumabu (ANI) w porównaniu z placebo (PLC), obie interwencje stosowane z terapią standardową – ocena odpowiedzi w skali SLEDAI-2K w poszczególnych domenach – Morand 2022 (analiza zbiorcza badań TULIP-1 i 2)

Punkt końcowy	ANI [^] n/N (%)	PLC [^] n/N (%)	ANI vs PLC						
			MD (95% CI)	p	RB* (95% CI)	p	RD* (95% CI)	p	NNT* (95% CI)
Ogólna odpowiedź w skali SLEDAI-2K									
Domena śluzówkowo-skórna	190/348 (54,6)	138/351 (39,3)	15,4 (8,1; 22,6)	<0,0001	1,39 (1,18; 1,63)	<0,0001	0,15 (0,08; 0,23)	<0,0001	7 (5; 13)
Domena mięśniowo-szkieletowa	164/335 (49,0)	141/349 (40,4)	8,5 (1,1; 15,8)	0,025	1,21 (1,02; 1,43)	0,0250	0,09 (0,01; 0,16)	0,0240	12 (7; 89)
Domena immunologiczna	44/237 (18,6)	26/230 (11,3)	7,4 (0,5; 14,3)	0,037	1,64 (1,05; 2,57)	0,0306	0,07 (0,01; 0,14)	0,0267	14 (8; 120)
Domena hematologiczna	23/41 (56,1)	10/32 (31,3)	25,0 (2,6; 47,3)	0,028	1,80 (1,00; 3,21)	0,0484	0,25 (0,03; 0,47)	0,0276	5 (3; 37)
Domena sercowo-oddechowa	18/30 (60,0)	15/29 (51,7)	13,3 (-11,5; 38,2)	0,29	1,16 (0,73; 1,83)	0,5246	0,08 (-0,17; 0,34)	0,5208	-
Domena nerkowa	8/25 (32,0)	6/35 (17,1)	13,4 (-10,1; 36,9)	0,26	1,87 (0,74; 4,71)	0,1864	0,15 (-0,07; 0,37)	0,1885	-
Domena naczyniowa	20/39 (51,3)	16/40 (40,0)	11,3 (-10,2; 32,9)	0,30	1,28 (0,79; 2,09)	0,3178	0,11 (-0,11; 0,33)	0,3111	-

odpowiedź według skali SLEDAI-2K zdefiniowano ogólnie, jako zmniejszenie wyniku dla danej domeny wśród pacjentów, u których wyjściowy wynik wynosił >0

[^] dane wejściowe na podstawie publikacji Morand 2022

* obliczenia autorów AKL wnioskodawcy

Skróty: CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*), RB – korzyść względna, RD – różnica ryzyka, NNT – liczba pacjentów, których należy leczyć, aby wystąpił dodatkowy punkt końcowy (ang. Number Needed to Treat), PLC – placebo, ANI – anifrolumab, MD – różnica średnich

Skala BILAG

W badaniu TULIP-1 odnotowano istotną statystycznie różnicę między grupami ANI i PLC w ocenie średniej zmiany wyniku w skali BILAG, na korzyść ANI po 52 tygodniach obserwacji. Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 22. Wyniki analizy skuteczności anifrolumabu (ANI) w porównaniu z placebo (PLC), obie interwencje stosowane z terapią standardową - średnia zmiana wyniku BILAG - badanie TULIP-1

Punkt końcowy	ANI		PLC		ANI vs PLC	
	N	Średnia zmiana (SD)	N	Średnia zmiana (SD)	MD* (95% CI)	p
Średnia zmiana wyniku w skali BILAG po 52 tyg.	143	-13,00 (8,01)	147	-10,70 (7,72)	-2,30 (-4,11; -0,49)	0,0128

* obliczenia autorów AKL wnioskodawcy

Skróty: CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*), PLC – placebo, ANI – anifrolumab, MD – różnica średnich

Analiza zbiorcza Morand 2022 (badań TULIP-1 i 2) wykazała istotnie statystycznie większe prawdopodobieństwo uzyskania ogólnej odpowiedzi w skali BILAG-2004 w domenach: mięśniowo-szkieletowej, śluzówkowo-skórnej u pacjentów otrzymujących ANI, w porównaniu do PLC. Ponadto wykazano, że prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi według kryteriów BICLA w ww. domenach, która utrzymywała się przez co najmniej 12 miesięcy było istotnie statystycznie większe w grupie stosującej ANI vs PLC. Nie odnotowano natomiast istotnych statystycznie różnic między grupami w ocenie prawdopodobieństwa uzyskania ogólnej odpowiedzi w skali BILAG-2004 w domenach: sercowo-oddechowej, nerkowej i ogólnoustrojowej.

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 23. Wyniki analizy skuteczności anifrolumabu (ANI) w porównaniu z placebo (PLC), obie interwencje stosowane z terapią standardową - odpowiedź w skali BILAG w poszczególnych domenach - Morand 2022 (analiza zbiorcza badań TULIP-1 i 2)

Punkt końcowy	ANI [^] n/N (%)	PLC [^] n/N (%)	ANI vs PLC				
			RB* (95% CI)	p	RD* (95% CI)	p	NNT* (95% CI)
Ogólna odpowiedź[#] w skali BILAG w 52 tyg. obserwacji							
Domena mięśniowo-szkieletowa	176/317 (55,5)	143/328 (43,6)	1,27 (1,09; 1,49)	0,0027	0,12 (0,04; 0,20)	0,0023	9 (6; 24)
Domena śluzówkowo-skórna	168/315 (53,3)	119/312 (38,1)	1,40 (1,17; 1,67)	0,0002	0,15 (0,07; 0,23)	0,0001	7 (5; 14)
Domena sercowo-oddechowa	16/30 (53,3)	14/27 (51,9)	1,03 (0,63; 1,69)	0,9110	0,01 (-0,24; 0,27)	0,9109	-
Domena nerkowa	7/25 (28,0)	9/32 (28,1)	1,00 (0,43; 2,30)	0,9917	0,00 (-0,24; 0,23)	0,9917	-
Domena ogólnoustrojowa	13/25 (52,0)	7/17 (41,2)	1,26 (0,64; 2,50)	0,5022	0,11 (-0,20; 0,41)	0,4869	-
Utrzymująca się przez przynajmniej 12 mies. odpowiedź BILAG[#], ocena w tygodniach 4-52^{^^}							
Domena mięśniowo-szkieletowa	63*/317 (19,9)	43*/328 (13,1)	1,52 (1,06; 2,16)	0,0219	0,07 (0,01; 0,12)	0,0203	15 (9; 96)
Domena śluzówkowo-skórna	54*/315 (17,1)	22*/312 (7,1)	2,43 (1,52; 3,89)	0,0002	0,10 (0,05; 0,15)	<0,0001	10 (7; 20)

[#] Odpowiedź zdefiniowano jako uzyskanie zmniejszenia wyjściowego wyniku oceny ze stopnia A (ciężka choroba), do stopnia B (umiarkowana choroba), C (łagodna choroba) lub D (brak objawów choroby) lub zmniejszenie z wyjściowego stopnia B do stopnia C lub D.[^] dane wejściowe na podstawie danych z publikacji Morand 2022^{^^} dane wejściowe na podstawie abs. konferencyjnego Van Vollenhoven 2022

* obliczenia autorów AKL wnioskodawcy

Skróty: CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*), RB – korzyść względna, RD – różnica ryzyka, NNT – liczba pacjentów, których należy leczyć, aby wystąpił dodatkowy punkt końcowy (ang. *number needed to treat*), PLC – placebo, ANI – anifrolumab,

Dodatkowo w badaniu MUSE oceniono prawdopodobieństwo uzyskania przez pacjentów istotnej odpowiedzi klinicznej według skali BILAG, która została zdefiniowana jako uzyskanie wyniku C (łagodna choroba) lub lepszego dla każdej z domen skali BILAG oceniającej czynność narządów w 24 tygodniu leczenia i utrzymanie jej do końca okresu obserwacji w 52. tygodniu. Wykazano istotnie statystycznie większą szansę uzyskania odpowiedzi istotnej klinicznej wg skali BILAG w grupie ANI vs PLC.

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 24. Wyniki analizy skuteczności anifrolumabu (ANI) w porównaniu z placebo (PLC), obie interwencje stosowane z terapią standardową - odpowiedź istotna klinicznie w skali BILAG utrzymująca się w 52 tyg. - badanie MUSE

Punkt końcowy	ANI n/N (%)	PLC n/N (%)	ANI vs PLC						
			OR (95% CI)	p	RB* (95% CI)	p	RD* (95% CI)	p	NNT* (95% CI)
Odpowiedź istotna klinicznie[^] w skali BILAG	19/99 (19,2)	7/102 (6,9)	3,24 (1,49; 7,04)	0,012	2,80 (1,23; 6,36)	0,0141	0,12 (0,03; 0,22)	0,0085	9 (5; 32)

* obliczenia autorów AKL wnioskodawcy

[^] uzyskanie wyniku C (łagodna choroba) lub lepszego dla każdej z domen skali BILAG oceniającej czynność narządów w 24 tygodniu leczenia i utrzymanie jej do końca okresu obserwacji w 52. Tygodniu.

Skróty: CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*), RB – korzyść względna, RD – różnica ryzyka, OR – iloraz szans, NNT – liczba pacjentów, których należy leczyć, aby wystąpił dodatkowy punkt końcowy (ang. Number Needed to Treat), PLC – placebo, ANI – anifrolumab,

Stan niskiej aktywności choroby LLDAS

W abstrakcie konferencyjnym Morand 2021 przedstawiono wyniki analizy zbiorczej badań TULIP-1 i 2, która wykazała IS większą szansę w grupie ANI vs. PLC. uzyskania stanu niskiej aktywności choroby (LLDAS – zdefiniowane jako spełnienie wszystkich wymienionych kryteriów: wynik SLEDAI-2K ≤ 4 bez aktywności w istotnych narządach, brak nowych oznak aktywności choroby, PGA ≤ 1 , dawka GKS (prednizon lub równoważna) $\leq 7,5$ mg/dzień, oraz dobra tolerancja leków immunosupresyjnych w standardowej dawce) w 52 tygodniu. Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 25. Wyniki analizy skuteczności anifrolumabu (ANI) w porównaniu z placebo (PLC), obie interwencje stosowane z terapią standardową – odsetek pacjentów uzyskujących LLDAS – Morand 2021 (analiza zbiorcza badań TULIP-1 i 2)

Punkt końcowy	ANI (%)	PLC (%)	ANI vs PLC	
			OR (95% CI)	p
Odsetek pacjentów uzyskujących LLDAS	17,5%	10,6%	1,8 (1,2; 2,8)	0,008

Skróty: CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*), PLC – placebo, ANI – anifrolumab, LLDAS - stan niskiej aktywności choroby

Wskaźnik CLASI dot. pacjentów ze zmianami skórnymi

Metaanaliza badań MUSE, TULIP-1 wykazała istotnie statystycznie większe prawdopodobieństwo uzyskania poprawy skali CLASI o $\geq 50\%$ po 52 tygodniach obserwacji w grupie ANI vs. PLC. Ponadto metaanaliza badań TULIP-1 i 2 wskazała istotnie statystycznie wyższe prawdopodobieństwo wystąpienia utrzymującej się poprawy CLASI o $\geq 50\%$ do 52 tygodnia wśród chorych z wyjściowym CLASI ≥ 10 w grupie ANI vs. PLC.

Szczegóły przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 26. Wyniki analizy skuteczności anifrolumabu (ANI) w porównaniu z placebo (PLC), obie interwencje stosowane z terapią standardową - zmniejszenie wyniku wskaźnika CLASI o $\geq 50\%$, po 52 tyg. - metaanaliza wnioskodawcy badań: MUSE, TULIP-1[^]

Punkt końcowy	ANI n/N (%)	PLC n/N (%)	ANI vs PLC				
			RB* (95% CI)	p	RD* (95% CI)	p	NNT* (95% CI)
Zmniejszeniem wyniku CLASI o $\geq 50\%$ po 52 tyg. wśród chorych z wyjściowym CLASI ≥ 10	50/85 (58,8)*	31/80 (38,8)*	1,52 (1,09; 2,11)	0,0129	0,20 (0,05; 0,35)	0,0083	5 (3; 20)

* obliczenia autorów AKL wnioskodawcy

[^] metaanaliza przeprowadzona przez autorów AKL wnioskodawcy, z wykorzystaniem modelu efektów stałych, heterogeniczność wyników badań: $p=0,2631$, $I^2=20,1\%$

Skróty: CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*), RB - korzyść względna, RD – różnica ryzyka, NNT – liczba pacjentów, których należy leczyć, aby wystąpił dodatkowy punkt końcowy (ang. Number Needed to Treat), PLC – placebo, ANI – anifrolumab,

Tabela 27. Wyniki analizy skuteczności anifrolumabu (ANI) w porównaniu z placebo (PLC), obie interwencje stosowane z terapią standardową – poprawa CLASI o $\geq 50\%$ utrzymująca się do 52 tygodnia - metaanaliza badań TULIP-1 i 2

Punkt końcowy	ANI vs PLC	
	HR* (95% CI)	p
Poprawa CLASI o $\geq 50\%$ utrzymująca się do 52 tyg. wśród chorych z wyjściowym CLASI ≥ 10	1,74 (1,17; 2,58)	0,0058

* obliczenia autorów AKL wnioskodawcy na podstawie danych wejściowych z abst. konferencyjnego Werth 2020 dot. badań TULIP-1 i 2, metaanaliza przeprowadzona przez autorów AKL wnioskodawcy, z wykorzystaniem modelu efektów stałych, heterogeniczność wyników badań: $p=0,6059$, $I^2=0,0\%$

Skróty: CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*), PLC – placebo, ANI – anifrolumab,

Zaostrzenie choroby

Metaanaliza wnioskodawcy badań TULIP-1 i TULIP-2 wykazała istotnie statystycznie większą redukcję średniej rocznej częstości zaostrzeń TRU w grupie anifrolumabu w porównaniu z placebo. Ponadto wykazano, że czas do wystąpienia pierwszego zaostrzenia TRU był istotnie statystycznie dłuższy w grupie ANI w porównaniu do PLC. Metaanaliza wnioskodawcy badań MUSE, TULIP-1 i TULIP-2 oraz analiza zbiorcza Furie 2021 (badań TULIP-1 i 2) wykazały istotnie statystycznie niższe ryzyko wystąpienia odpowiednio ≥ 1 oraz ≥ 2 zaostrzeń TRU po 52 tygodniach obserwacji w grupie ANI w porównaniu do PLC. Nie wykazano IS różnic między grupami ANI i PLC w ocenie ryzyka wystąpienia dokładnie 1 zaostrzenia TRU po okresie 52 tygodni obserwacji.

Szczegóły przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 28. Wyniki analizy skuteczności anifrolumabu (ANI) w porównaniu z placebo (PLC), obie interwencje stosowane z terapią standardową – redukcja średniej rocznej częstości zaostrzeń TRU - metaanaliza wnioskodawcy badań TULIP-1 i 2

Punkt końcowy	ANI vs PLC	
	Rate Ratio* (95% CI)	p
Redukcja średniej rocznej częstości zaostrzeń TRU	0,75 (0,59; 0,95) ^{^^}	0,0148

* stosunek częstości

^{^^} metaanaliza przeprowadzona przez autorów AKL wnioskodawcy, z wykorzystaniem modelu efektów stałych, heterogeniczność wyników badań: $p=0,3664$, $I^2=0,0\%$

Skróty: CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*), RB - korzyść względna, RD - różnica ryzyka, NNT - liczba pacjentów, których należy leczyć, aby wystąpił dodatkowy punkt końcowy (ang. *number needed to treat*), PLC – placebo, ANI – anifrolumab, TRU – toczень rumieniowaty układowy

Tabela 29. Wyniki analizy skuteczności anifrolumabu (ANI) w porównaniu z placebo (PLC), obie interwencje stosowane z terapią standardową - wystąpienie pierwszego zaostrzenia TRU

Punkt końcowy	Źródło	ANI Mediana (zakres) [dni]	PLC Mediana (zakres) [dni]	ANI vs PLC	
				HR (95% CI)	p
Czas do wystąpienia pierwszego zaostrzenia TRU	Furie 2021 badania: TULIP-1 i 2 ^{^^}	140 (24-376)	119 (21-370)	0,70 (0,55; 0,89)	0,003
	Metaanaliza badań TULIP-1 i 2 [^]			0,70 (0,56; 0,89)	0,0038

^{^^} dane wejściowe na podstawie publikacji Furie 2021

[^] metaanaliza przeprowadzona przez autorów AKL wnioskodawcy, z wykorzystaniem modelu efektów stałych, heterogeniczność wyników badań: $p=0,5173$, $I^2=0,0\%$

Skróty: CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*), RB - korzyść względna, RD - różnica ryzyka, NNT - liczba pacjentów, których należy leczyć, aby wystąpił dodatkowy punkt końcowy (ang. *number needed to treat*), PLC – placebo, ANI – anifrolumab, TRU – toczень rumieniowaty układowy

Tabela 30. Wyniki analizy skuteczności anifrolumabu (ANI) w porównaniu z placebo (PLC), obie interwencje stosowane z terapią standardową - odsetek pacjentów z określoną liczbą zaostrzeń TRU

Punkt końcowy	Źródło	ANI n/N (%)	PLC n/N (%)	ANI vs PLC				
				RR (95% CI)	p	RD (95% CI)	p	NNT (95% CI)
Pacjenci bez zaostrzeń w okresie 52 tyg.	Furie 2021 badania: TULIP-1 i 2 [^]	239/360 (66,4)	209/366 (57,1)	1,16 (1,04; 1,30)	0,0104	0,09 (0,02; 0,16)	0,0097	11 (7; 45)
Pacjenci z 1 zaostrzeniem w okresie 52 tyg.		74/360 (20,6)	89/366 (24,3)	0,85 (0,64; 1,11)	0,2257	-0,04 (-0,10; 0,02)	0,2239	-
Pacjenci z ≥ 1 zaostrzeniem w okresie 52 tyg.	Metaanaliza badań MUSE, TULIP-1 i 2 ^{^^}	133/459 (29,0)	174/468 (37,2)	0,78 (0,65; 0,93)	0,0067	-0,08 (-0,14; -0,02)	0,0061	13 (8; 43)
Pacjenci z ≥ 2 zaostrzeniami w okresie 52 tyg.	Furie 2021 badania: TULIP-1 i 2 [^]	47/360 (13,1)	68/366 (18,6)	0,70 (0,50; 0,99)	0,0433	-0,06 (-0,11; 0,00)	0,0407	19 (10; 429)

[^] dane wejściowe na podstawie danych w publikacji Furie 2021

^{^^} metaanaliza przeprowadzona przez autorów AKL wnioskodawcy, z wykorzystaniem modelu efektów stałych, heterogeniczność wyników badań: $p=0,7984$, $I^2=0,0\%$

Skróty: CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*), RD – różnica ryzyka, NNT – liczba pacjentów, których należy leczyć, aby wystąpił dodatkowy punkt końcowy (ang. *number needed to treat*), PLC – placebo, ANI – anifrolumab, RR – ryzyko względne

Zmniejszenie dawki doustnych glikokortykosteroidów (GKS)

Analiza zbiorcza Vital 2022 (badań TULIP-1 i 2) wykazała istotne statystycznie wyższe prawdopodobieństwo zmniejszenia dawki GKS w grupie stosującej anifrolumab, w porównaniu do placebo po 52 tygodniach leczenia. Potwierdził to również wynik metaanalizy wnioskodawcy badań MUSE, TULIP-1 i 2.

Tabela 31. Wyniki analizy skuteczności anifrolumabu (ANI) w porównaniu z placebo (PLC), obie interwencje stosowane z terapią standardową - zmniejszenie dawki GKS po 52 tyg. leczenia

Punkt końcowy	Źródło	ANI n/N (%)	PLC n/N (%)	ANI vs PLC				
				RB* (95% CI)	p	RD* (95% CI)	p	NNT* (95% CI)
Utrzymane zmniejszenia dawki GKS do docelowego poziomu** po 52 tyg. leczenia	Vital 2022 badania: TULIP-1 i 2 [^]	96/190 (50,5)	59/185 (31,8)	1,58 (1,23; 2,04)	0,0004	0,19 (0,09; 0,28)	0,0002	6 (4; 12)
	Metaanaliza badań MUSE, TULIP-1 i 2 ^{^^}	118/245 (48,2)	75/249 (30,1)	1,60 (1,27; 2,01)	<0,0001	0,18 (0,10; 0,27)	<0,0001	6 (4; 11)

** zmniejszenie dawki doustnych kortykosteroidów do poziomu $\leq 7,5$ mg/dzień prednizonu lub równoważnej. Ocenę prowadzono w populacji pacjentów z wyjściową dawką GKS wynoszącą ≥ 10 mg/dzień, po 52 tygodniach leczenia. W przypadku badania TULIP-2 i analizy zbiorczej badań TULIP-1 i TULIP-2 redukcja musiała się utrzymywać od 40 do 52 tygodnia.

[^] na podstawie danych w publikacji Vital 2022

^{^^} metaanaliza przeprowadzona przez autorów AKL wnioskodawcy, z wykorzystaniem modelu efektów stałych, heterogeniczność wyników badań: $p=0,2053$, $I^2=36,8\%$

* obliczenia autorów AKL wnioskodawcy

Skróty: CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*), RB – korzyść względna, RD – różnica ryzyka, NNT – liczba pacjentów, których należy leczyć, aby wystąpił dodatkowy punkt końcowy (ang. *number needed to treat*), PLC – placebo, ANI – anifrolumab, GKS – doustne glikokortykosteroidy

Liczba tkliwych oraz opuchniętych stawów

Wyniki analizy zbiorczej Vital 2022 (badań TULIP-1 i 2) oraz metaanalizy wnioskodawcy badań MUSE, TULIP-1 i 2 wykazała istotne statystycznie większe prawdopodobieństwo zmniejszenia liczby tkliwych lub opuchniętych stawów o przynajmniej 50% w grupie ANI w porównaniu z PLC.

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 32. Wyniki analizy skuteczności anifrolumabu (ANI) w porównaniu z placebo (PLC), obie interwencje stosowane z terapią standardową - Liczba tkliwych oraz opuchniętych stawów

Punkt końcowy	Źródło	ANI n/N (%)	PLC n/N (%)	ANI vs PLC				
				RB* (95% CI)	p	RD* (95% CI)	p	NNT* (95% CI)
Zmniejszenie $\geq 50\%$ liczby tkliwych i opuchniętych stawów po 52 tyg.	Vital 2022 badania: TULIP-1 i 2 [^]	81/164 (49,4)	71/190 (36,8)	1,32 (1,04; 1,68)	0,0231	0,12 (0,02; 0,22) [#]	0,0220 [#]	9 (5; 58)
	Metaanaliza badań: MUSE, TULIP-1 ^{^^}	95/187 (50,8)	74/195 (37,9)	1,31 (1,04; 1,65)	0,0212	0,12 (0,02; 0,22)	0,0182	9 (5; 50)

[^] dane wejściowe na podstawie danych z publikacji Vital 2022

[#] w publikacji Vital 2022 podano wynik RD=12,6 (95% CI: 2,4; 22,9), **p=0,016**

* obliczenia autorów AKL wnioskodawcy

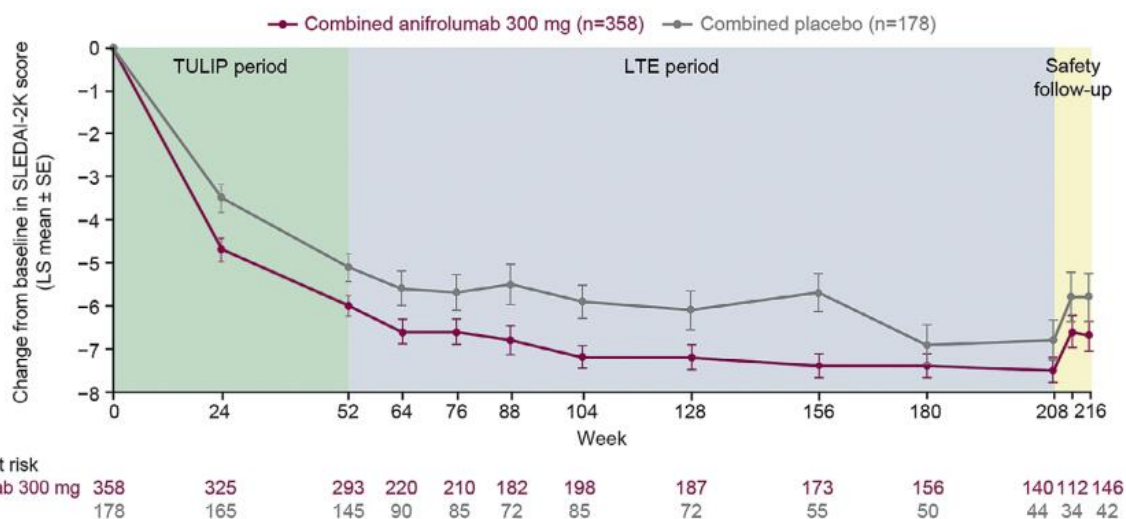
^{^^} metaanaliza przeprowadzona przez autorów AKL wnioskodawcy, z wykorzystaniem modelu efektów stałych, heterogeniczność wyników badań: $p=0,5741$, $I^2=0,0\%$

Skróty: CI – przedział ufności (ang. confidence interval), RB – korzyść względna, RD – różnica ryzyka, NNT – liczba pacjentów, których należy leczyć, aby wystąpił dodatkowy punkt końcowy (ang. number needed to treat), PLC – placebo, ANI – anifrolumab, GKS – doustne

Długoterminowa faza przedłużona badań TULIP 1 i 2 – 4-letni okres obserwacji

W publikacji Kalunian 2022 przedstawiono aktualizację najważniejszych wyników dot. skuteczności m.in. ocenę aktywności choroby - poprawa wyniku w skali SLEDAI-2K, zmniejszenie dawki GKS, średnia roczna częstość zaostrzeń oraz bezpieczeństwa z 3-letniej zaślepionej, wydłużonej fazy badań TULIP-1 i 2 (łącznie 4 lata obserwacji). Spośród N=639 pacjentów, którzy ukończyli badania TULIP, n=547 zostało włączonych do fazy przedłużonej. Do grupy chorych kontynuujących terapię ANI w dawce 300 mg/dobę włączono 257 pacjentów, 67 pacjentów przełączono z terapii ANI w dawce 150 mg/dobę na ANI 300 mg/dobę oraz 223 pacjentów, którzy otrzymywali PLC w badaniach TULIP zostało zrandomizowanych do grupy ANI 300 mg/dobę (n=111) lub PLC (n=112). Pacjenci w każdej z grup stosowali także standardowe leczenie TRU.

W grupie ANI na początku okresu obserwacji średni wynik SLEDAI-2K wynosił 11,4 (SD: 3,8), po 52 tygodniach uzyskano wynik 5,1 (SD: 3,5), natomiast w grupie PLC początkowy średni wynik wynosił 11,3 (SD: 3,9), a po 52 tyg. wynosił 6,0 (SD: 4,1). W publikacji podkreślono, że w trakcie fazy przedłużonej pacjenci w grupie ANI uzyskali większą średnią poprawę wyniku SLEDAI-2K w porównaniu do grupy PLC, nie podano informacji o IS różnicach między grupami. Wyniki fazy przedłużonej wskazują, że poprawa średniego wyniku SLEDAI-2K utrzymywała się w czasie do 218 tygodni obserwacji i średnia aktywność choroby pozostawała niska w grupie leczonej ANI przez cały okres badania. Szczegóły przedstawiono na poniższej rycinie.

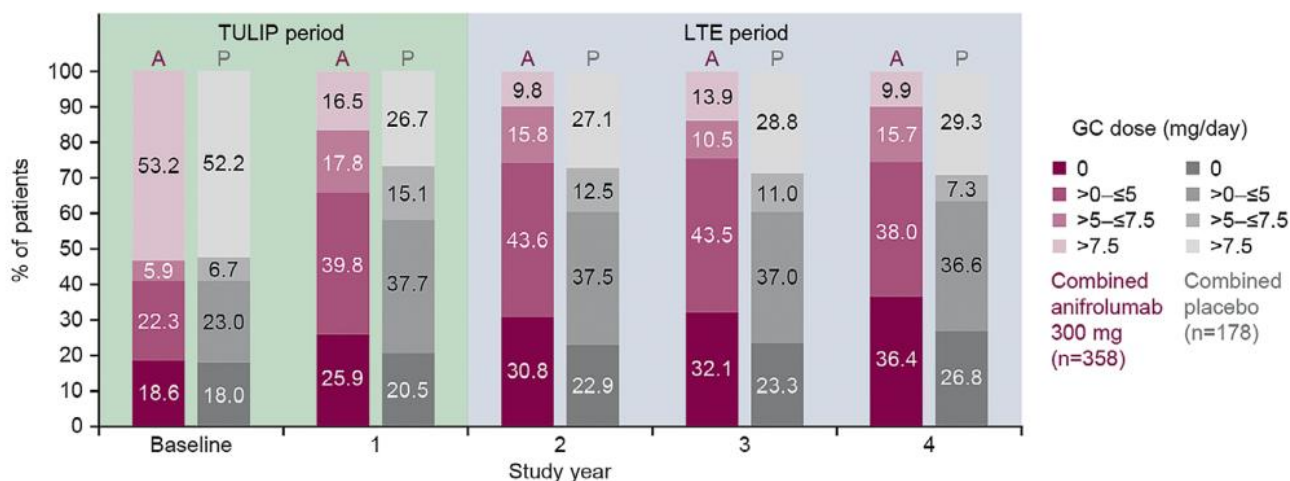


Ryc 2 Średnia zmiana wyniku w skali SLEDAI-2K od wartości początkowych do 216 tyg. fazy przedłużonej (4 lata) – publikacja Kalunian 2022

Na początku badań TULIP-1 i 2, GKS w dawce $>7,5$ mg/dobę stosowało 53,2% w grupie ANI i 52,2% w PLC. Odsetek pacjentów otrzymujących średnią dawkę GKS $>7,5$ mg/dobę był mniejszy w grupie ANI w porównaniu z PLC w całym 4-letnim okresie obserwacji. Na końcu 4-letniego okresu obserwacji 9,9% (35/358) pacjentów w grupie ANI i 29,3% (52/178) w PLC stosowało GKS w dawce $>7,5$ mg/dziennie (różnica między grupami była

istotna statystycznie na korzyść ANI, RR=0,33 (95% CI: 0,23; 0,49), p <0,0001, NNT=6 (95% CI: 4; 9)). Natomiast 36,4% pacjentów leczonych ANI nie stosowało dodatkowo GKS, a 74,4% otrzymywało GKS w dawce od 0 do ≤5 mg/dziennie. W publikacji podano również informację, że średnia roczna częstość zaostrzeń choroby w grupie ANI wyniosła 0,1, a w grupie PLC 0,2; większość zaostrzeń miała nasilenie łagodne do umiarkowanego (dane nie są przedstawione na rycinie).

Szczegóły przedstawiono na poniższej rycinie.



Ryc 3 Odsetek pacjentów według dawek glikokortykosteroidów doustnych w każdym roku podczas badań TULIP i fazy przedłużonej (z wyłączeniem 3 pacjentów z grupy ANI w dawce 300 mg, którzy otrzymywali dawkę GKS >40 mg/dobę na początku badań TULIP).

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Ocenę bezpieczeństwa ANI przedstawiono na podstawie analizy zbiorczej Tummala 2021 (badań MUSE, TULIP-1 oraz TULIP-2) oraz metaanalizy wykonanej przez autorów AKL wnioskodawcy badań MUSE, TULIP-1 i 2 oraz TULIP-LN1. Szczegółową analizę bezpieczeństwa oraz oddzielnie wyniki z badania TULIP-LN1 przedstawiono w AKL wnioskodawcy w rozdziale 5.5.

Metaanaliza wnioskodawcy (badań MUSE, TULIP-1 i 2, TULIP-LN1) wykazała istotnie statystycznie większe ryzyko wystąpienia jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych w grupie ANI vs. PLC po 52 tyg. obserwacji. Natomiast nie wykazano istotnych statystycznie różnic między grupami w ocenie ryzyka wystąpienia: ciężkich zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania, przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych oraz zgonu z powodu zdarzeń niepożądanych.

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 33. Wyniki analizy bezpieczeństwa anifrolumabu (ANI) w porównaniu z placebo (PLC), obie interwencje stosowane z terapią standardową – okres obserwacji 52 tyg.

Punkt końcowy	Źródło	ANI n/N (%)	PLC n/N (%)	ANI vs PLC				
				RR* (95% CI)	P	RD* (95% CI)	P	NNH* (95% CI)
Jakiegokolwiek AEs	Metaanaliza badań: MUSE, TULIP-LN1, TULIP-1 i 2 [^]	442/504 (87,7)	414/515 (80,4)	1,09 (1,03; 1,15)	0,0013	0,07 (0,03; 0,12)	0,0012	14 (9; 35)
SAEs		64/504 (12,7)	86/515 (16,7)	0,76 (0,57; 1,03)	0,0750	-0,04 (-0,08; 0,00)	0,0725	-
AESI		73/504 (14,5)	55/515 (10,7)	1,36 (0,98; 1,89)	0,0635	0,04 (0,00; 0,08)	0,0619	-
Przerwanie leczenia z powodu AEs		24/504 (4,8)	30/515 (5,8)	0,82 (0,49; 1,39)	0,4655	-0,01 (-0,04; 0,02)	0,4641	-

Punkt końcowy	Źródło	ANI n/N (%)	PLC n/N (%)	ANI vs PLC				
				RR* (95% CI)	p	RD* (95% CI)	p	NNH* (95% CI)
Zgon z powodu AEs	Tummala 2021 badania: MUSE, TULIP-1 oraz TULIP-2 ^{^^}	2/459 (0,4)	0/466 (0)	5,08 (0,24; 105,44)	0,2939	0,00 (0,00; 0,01)	0,2449	-

[^] metaanaliza przeprowadzona przez autorów AKL wnioskodawcy, z wykorzystaniem modelu efektów stałych, heterogeniczność wyników badań odpowiednio: p=0,6516, I²=0,0%, p=0,1486, I²=52,1%, p=0,8504, I²=0,0%

[^] dane wejściowe na podstawie publikacji Tummala 2021

* obliczenia autorów AKL wnioskodawcy

Skróty: RD – różnica ryzyka (ang. risk difference), NNH – liczba pacjentów leczonych, u których wystąpi dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (ang. number needed to harm), AE – zdarzenia niepożądane, AESI – zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania, SAEs – ciężkie zdarzenia niepożądane, PLC – placebo, ANI – anifrolumab, RR – ryzyko względne

Na podstawie danych z analizy zbiorczej Tummala 2021 (badania MUSE, TULIP-1 i 2) oraz danych z badania TULIP-LN1 wnioskodawca przeprowadził metaanalizę dla punktów końcowych dot. poszczególnych AESI oraz AE. W niniejszej analizie przedstawiono poszczególne AE oraz ASEI, które wystąpiły u $\geq 5\%$ pacjentów w którejkolwiek z grup w badaniach MUSE, TULIP-1 i 2 oraz TULIP-LN1 po 52 tygodniach obserwacji.

Wśród powyższych poszczególnych zdarzeń niepożądanych nie stwierdzono IS różnic pomiędzy analizowaną terapią, a PLC w ocenie częstości wystąpienia: nieoportunistycznych, poważnych zakażeń, reakcji związanych z wlewem leku, zakażeń dróg moczowych, zapalenia śluzówki nosa i gardła, zapalenia oskrzeli, kaszlu, bólu głowy, nudności. Odnotowano natomiast istotnie statystycznie wyższe ryzyko wystąpienia półpaśca, zakażeń górnych dróg oddechowych oraz niższe ryzyko wystąpienia biegunki w grupie ANI, w porównaniu do PLC.

Tabela 34. Wyniki analizy bezpieczeństwa anifrolumabu (ANI) w porównaniu z placebo (PLC), obie interwencje stosowane z terapią standardową – poszczególne AESI oraz AE, okres obserwacji 52 tyg. - metaanaliza badań: MUSE, TULIP-LN1, TULIP-1 i 2[^]

Punkt końcowy	Źródło	ANI n/N (%)	PLC n/N (%)	ANI vs PLC				
				RR* (95% CI)	p	RD* (95% CI)	p	NNH* (95% CI)
AESI[^]								
Nieoportunistyczne, poważne zakażenia	Tummala 2021 (badania MUSE, TULIP-1 i 2) oraz badanie TULIP-LN1 [^]	22/504 (4,4)	29/515 (5,6)	0,78 (0,46; 1,33)	0,3588	-0,01 (-0,04; 0,01)	0,3523	-
Reakcje związane z wlewem leku		44/504 (8,7)	35/515 (6,8)	1,28 (0,84; 1,96)	0,2566	0,02 (-0,01; 0,05)	0,2548	-
Półpaśiec [#]		37/504 (7,3)	10/515 (1,9)	3,84 (1,94; 7,61)	0,0001	0,05 (0,03; 0,08)	<0,0001	19 (13; 35)
AE[^]								
Zakażenie dróg moczowych	Tummala 2021 (badania MUSE, TULIP-1 i 2) oraz badanie TULIP-LN1	65/504 (12,9)	68/515 (13,2)	1,22 (0,53; 2,85)	0,6392	0,03 (-0,09; 0,16)	0,6103	-
Zapalenie śluzówki nosa i gardła		81/504 (16,1%)	53/515 (10,3%)	1,26 (0,56; 2,86)	0,5806	0,03 (-0,08; 0,14)	0,5800	-
Zakażenie górnych dróg oddechowych		79/504 (15,7)	53/515 (10,3)	1,53 (1,10; 2,11)	0,0109	0,05 (0,01; 0,10)	0,0099	19 (11; 78)
Zapalenie oskrzeli		49/504 (9,7)	26/515 (5,0)	1,47 (0,49; 4,39)	0,4884	0,03 (-0,05; 0,11)	0,4248	-
Biegunka		17/504 (3,4)	35/515 (6,8)	0,50 (0,28; 0,88)	0,0165	-0,03 (-0,06; -0,01)	0,0127	30 (17; 140)
Kaszel		27/504 (5,4)	19/515 (3,7)	1,46 (0,82; 2,59)	0,1951	0,02 (-0,01; 0,04)	0,1924	-
Ból głowy		39/504 (7,7)	49/515 (9,5)	0,81 (0,54; 1,21)	0,3099	-0,02 (-0,05; 0,02)	0,3077	-
Nudności		18/504 (3,6)	27/515 (5,2)	0,68 (0,38; 1,22)	0,1952	-0,02 (-0,04; 0,01)	0,1907	-

^A w niniejszej analizie przedstawiono wyniki dla zdarzeń występujących u $\geq 5\%$ pacjentów, w którejkolwiek z grup, dane wejściowe na podstawie danych z publikacji Tummala 2021 oraz badania TULIP-LN1

[^] metaanaliza przeprowadzona przez autorów AKL wnioskodawcy, z wykorzystaniem modelu efektów stałych

* obliczenia autorów AKL wnioskodawcy

[#] w publikacji Tummala 2021 przedstawiono dodatkowe dane z badań: MUSE, TULIP-1 i 2 - spośród AEs w postaci półpaśca w grupie ANI 2% zdarzeń miała charakter łagodny, 3,7% umiarkowany, a 0,4% ciężki

Skróty: RD - różnica ryzyka (ang. risk difference), NNH - liczba pacjentów leczonych, u których wystąpił dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (ang. number needed to harm), AE - zdarzenia niepożądane, AESI - zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania, PLC - placebo, ANI - anifrolumab, RR - ryzyko względne

Długoterminowa faza przedłużona badań TULIP 1 i 2 – 4-letni okres obserwacji

Autorzy publikacji Kalunian 2022 podkreślili, że profil bezpieczeństwa terapii ANI w fazie przedłużonej był podobny do obserwowanego w badaniach TULIP 1 i 2. Różnice między grupami nie były istotne statystycznie w ocenie ryzyka wystąpienia AEs: jakichkolwiek, ciężkich, poważnych oraz specjalnego zainteresowania, a także zgonu i przerwania leczenia z powodu AEs. Nie wykazano także istotnych statystycznie różnic między grupami w ocenie ryzyka wystąpienia AEs (występujących u $\geq 5\%$ pacjentów, w którejkolwiek z grup) tj. ciężkich zakażeń nieoportunistycznych, półpaśca, utajonej gruźlicy, grypy.

Tabela 35. Wyniki analizy bezpieczeństwa anifrolumabu (ANI) w porównaniu z placebo (PLC), obie interwencje stosowane z terapią standardową – faza przedłużona (52-216 tydzień obserwacji (lata 2-4)) - Kalunian 2022

Punkt końcowy	ANI N=257 n (%)	PLC N=112 n/N (%)	ANI vs PLC	
			RR* (95% CI)	p
Jakiegokolwiek AEs	226 (87,9)	94 (83,9)	1,05 (0,95; 1,15)	0,325
SAEs	58 (22,6)	28 (25,0)	0,9 (0,61; 1,34)	0,609
Poważne AEs	43 (16,7)	13 (11,6)	1,44 (0,81; 2,57)	0,216
AESI	75 (29,2)	24 (21,4)	1,36 (0,91; 2,04)	0,133
Przerwanie leczenia z powodu AEs	17 (6,6)	8 (7,1)	0,93 (0,41; 2,08)	0,853
Zgon z powodu AEs	3 (1,2)	1 (0,9)	1,31 (0,14; 12,43)	0,816
AESI^A				
Ciężkie (ang. serious) zakażenia nieoportunistyczne	25 (9,7)	9 (8,0)	1,21 (0,58; 2,5)	0,607
Półpasiec	23 (8,9)	7 (6,3)	1,43 (0,63; 3,24)	0,389
Utajona gruźlica	16 (6,2)	2 (1,8)	3,49 (0,82; 14,91)	0,092
Grypa	15 (5,8)	2 (1,8)	3,27 (0,76; 14,05)	0,112

^A w niniejszej analizie przedstawiono wyniki dla zdarzeń występujących u $\geq 5\%$ pacjentów, w którejkolwiek z grup

* oszacowania analityków Agencji na podstawie danych z publikacji Kalunian 2022

Skróty: AESI – zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania (ang. AE of special interest), SAEs – ciężkie zdarzenia niepożądane, PLC – placebo, ANI – anifrolumab, RR – ryzyko względne

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Analicycy zidentyfikowali 3 dodatkowe badania wtórne (Lee 2023, Liu 2022, Steiger 2022) oraz jedną analizę post-hoc badań TULIP-1 i 2 (Bruce 2023) opublikowane po dacie złożenia wniosku, spełniające kryteria włączenia do analizy. Szczegóły dot. odnalezionych badań przedstawiono w komentarzu do AKL rozdz. 4.3.

4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

Informacje na podstawie ChPL

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi podczas leczenia anifrolumabem były: zakażenie górnych dróg oddechowych (34%), zapalenie oskrzeli (11%), reakcja związana z infuzją (9,4%) i półpasiec (6,1%).

Najczęstszym ciężkim działaniem niepożądanym był półpasiec (0,4%). W badaniach klinicznych trwających 52 tygodnie średni czas do wystąpienia półpaśca wyniósł 139 dni (zakres: 2 – 351 dni). Zakażenie półpaścem miało głównie charakter zlokalizowanej postaci skórnej o nasileniu łagodnym lub umiarkowanym i ustępowało bez konieczności zakończenia terapii anifrolumabem. Zgłaszano przypadki postaci obejmujących wiele dermatomów oraz przypadki choroby rozsianej.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące produktu leczniczego Saphnelo w formie roztworu do infuzji dożylnych:

- grupy pacjentów wykluczone z badań klinicznych - anifrolumab nie był badany w skojarzeniu z innymi terapiami biologicznymi, w tym terapiami celowanymi ukierunkowanymi na limfocyty B. Dlatego nie zaleca się leczenia anifrolumabem w skojarzeniu z terapiami biologicznymi. Anifrolumab nie był badany u pacjentów z ciężkim aktywnym toczeniem rumieniowatym z zajęciem ośrodkowego układu nerwowego lub ciężkim aktywnym toczniowym zapaleniem nerek,
- nadwrażliwość - po podaniu anifrolumabu zgłaszano ciężkie reakcje nadwrażliwości, w tym anafilaksję. W badaniach klinicznych kontrolowanych placebo ciężkie reakcje nadwrażliwości (w tym obrzęk naczynioruchowy) były zgłaszane u 0,6% pacjentów otrzymujących anifrolumab. U pacjentów z historią występowania w wywiadzie reakcji związanych z infuzją i (lub) nadwrażliwości, przed infuzją anifrolumabu można zastosować premedykację (np. lekiem przeciwhistaminowym). Jeśli wystąpi ciężka reakcja związana z infuzją lub ciężka reakcja nadwrażliwości (np. anafilaksja) należy natychmiast przerwać podawanie anifrolumabu i rozpocząć odpowiednie leczenie,
- zakażenia - anifrolumab zwiększa ryzyko zakażeń układu oddechowego i zakażenia wirusem półpaśca (obserwowano przypadki półpaśca rozsianego). U pacjentów z SLE przyjmujących również leki immunosupresyjne może wystąpić zwiększone ryzyko zakażeń wirusem półpaśca. W kontrolowanych badaniach klinicznych występowały ciężkie zakażenia, czasami prowadzące do śmierci, również u pacjentów otrzymujących anifrolumab. (...) Leczenia anifrolumabem nie należy rozpoczynać u pacjentów z jakimkolwiek klinicznie istotnym aktywnym zakażeniem do czasu, gdy zakażenie ustąpi lub będzie odpowiednio leczone. Należy pouczyć pacjentów, by zgłaszali się po poradę medyczną, jeśli wystąpią u nich przedmiotowe lub podmiotowe objawy klinicznie istotnego zakażenia. (...) Nie przeprowadzono badań u pacjentów z pierwotnym niedoborem odporności w wywiadzie. Z badań klinicznych kontrolowanych placebo wyłączono pacjentów z czynną gruźlicą lub utajoną gruźlicą w wywiadzie, u których nie można było potwierdzić przebycia odpowiedniej kuracji. Przed rozpoczęciem stosowania anifrolumabu u pacjentów z nieleczoną utajoną gruźlicą należy rozważyć leczenie przeciwgruźlicze. Anifrolumabu nie należy podawać pacjentom z czynną gruźlicą.
- szczepienia - brak dostępnych danych dotyczących odpowiedzi immunologicznej na szczepienia. (...) Należy unikać jednoczesnego stosowania żywych lub atenuowanych szczepionek u pacjentów leczonych anifrolumabem.
- nowotwory złośliwe - wpływ leczenia anifrolumabem na potencjalny rozwój nowotworów złośliwych nie jest znany. (...) Należy wziąć pod uwagę indywidualny stosunek korzyści do ryzyka u pacjentów ze znanymi czynnikami ryzyka wystąpienia lub nawrotu nowotworu złośliwego. Należy zachować ostrożność rozważając kontynuację leczenia u pacjentów, u których wystąpi nowotwór złośliwy.

EMA, URPL

Na stronie EMA oraz URPL nie odnaleziono żadnych dodatkowych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku Saphnelo, które nie znajdują się w ChPL.

4.3. Komentarz Agencji

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa produktu leczniczego Saphnelo (anifrolumab, ANI) w leczeniu uzupełniającym u dorosłych chorych z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym (TRU) o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia (SoC).

Wnioskodawca jako komparator obrał najlepsze leczenie standardowe/placebo.

W AWA przedstawiono wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa dla najważniejszych, istotnych klinicznie punktów końcowych w leczeniu toczenia rumieniowatego układowego zgodnie z wytycznymi EMA 2015 i EULAR 2019.

Do analizy klinicznej włączono 3 badania RCT dot. oceny skuteczności i bezpieczeństwa ANI+SoC vs. PLC+SoC, u dorosłych pacjentów z toczeniem rumieniowatym układowym o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego pomimo

standardowego leczenia: badanie MUSE (publikacje Furie 2017, Furie 2018, Merrill 2018, Morand 2018), TULIP-1 (publikacja Furie 2019), TULIP-2 (publikacja Morand 2020). Wnioskodawca przedstawił również wyniki badania RCT TULIP-LN1 dot. oceny skuteczności i bezpieczeństwa ANI+SoC vs. PLC+SoC w populacji chorych z aktywnym, proliferacyjnym toczniowym zapaleniem nerek o postaci umiarkowanej i odpowiednimi wartościami parametrów nerkowych UPCR (stosunek białka do kreatyniny w moczu) i eGFR (szacunkowy wskaźnik filtracji kłębuszkowej), pomimo leczenia w stabilnych dawkach doustnymi kortykosteroidami oraz mykofenolanem mofetylu.

Na podstawie badań MUSE, TULIP-1 i 2 wnioskodawca przeprowadził metaanalizę dla punktów końcowych tj. poprawa objawów zmęczenia wg skali FACIT-F; odpowiedź BICLA oraz utrzymująca się odpowiedź BICLA przez przynajmniej 12 mies. ocena w tyg. 4-52; odpowiedź SRI; średnia zmiana wyniku w skali SLEDAI-2K; średnia zmiana wyniku CLASI o $\geq 50\%$ oraz poprawa CLASI o $\geq 50\%$ utrzymująca się do 52 tyg. wśród chorych z wyjściowym CLASI ≥ 10 ; częstości zaostrzeń TRU, zmniejszenie dawki GKS do docelowego poziomu ($\leq 7,5$ mg/dzień) po 52 tyg. leczenia oraz punktów końcowych dot. oceny bezpieczeństwa: zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania, ciężkie zdarzenia niepożądane, przerwanie leczenia z powodu AE.

Dodatkowo uwzględniono wyniki opublikowanych zbiorczych analiz post-hoc badań MUSE, TULIP-1 i TULIP-2: Vital 2022, Furie 2021, Morand 2022, Bruce 2022b, Tummala 2021, Morand 2021 (abs. konf.), Kalunian 2022 (4-letnia faza przedłużona badań TULIP 1 i 2 dot. ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ANI).

W przypadku punktów końcowych, dla których nie udało się przeprowadzić metaanalizy ze względu m.in. na różnice w definicjach, przedstawiono wyniki bezpośrednio z badań pierwotnych.

Zgodnie z wynikami analizy klinicznej wykazano IS różnice pomiędzy ANI+SoC vs. PLC+SoC na korzyść wnioskowanej terapii, po 52 tyg. obserwacji w ocenie:

- poprawy zmęczenia wg skali FACIT-F (metaanaliza wnioskodawcy badań MUSE, TULIP-1 i 2),
- istotnej klinicznie poprawy jakości życia w skali SF-36: w domenie funkcjonowania psychicznego (poprawa o $\geq 2,5$ punktu, Strand 2022 - analiza zbiorcza badań TULIP-1 i 2) oraz w domenie funkcjonowania fizycznego (poprawa o $\geq 2,5$ lub $\geq 3,4$ punkty) (Strand 2022 oraz Vital 2022 - analizy zbiorcze badań TULIP-1 i 2). Natomiast w analizie zbiorczej Vital 2022 (badań TULIP-1 i 2) oraz badaniu MUSE zastosowano ponadto alternatywne definicje istotnej klinicznie poprawy jakości życia w skali SF-36, w domenie funkcjonowania psychicznego, które zostały zdefiniowane jako poprawa odpowiednio o $\geq 4,6$ pkt. oraz o $\geq 3,8$ pkt. - nie wykazano IS różnic między grupami ANI+SoC vs. PLC+SoC, w tym zakresie.
- odpowiedzi na leczenie według kryteriów BICLA (Vital 2022 - analiza zbiorcza badań TULIP-1 i 2 oraz metaanaliza wnioskodawcy badań MUSE, TULIP-1 i 2),
- jednoczesnej odpowiedzi BICLA i dodatkowo: trwałego zmniejszenia dawki GKS, braku zaostrzeń po 12 tyg. leczenia, odpowiedzi SRI4, osiągnięcia zarówno trwałego zmniejszenia GKS, jak i braku zaostrzeń choroby po 12 tyg. leczenia, a także utrzymania się odpowiedzi wg kryteriów BICLA przez przynajmniej rok (metaanaliza wnioskodawcy badań MUSE, TULIP-1 i 2).

Ponadto odnotowano IS wyższe prawdopodobieństwo w grupie pacjentów stosujących ANI+SoC vs PLC+SoC uzyskania odpowiedzi wg kryteriów SRI4 (Vital 2022 - analiza zbiorcza badań TULIP-1 i 2) oraz SRI7 i SRI8 (metaanaliza wnioskodawcy badań MUSE, TULIP-1 i 2). Metaanaliza wnioskodawcy badań MUSE, TULIP-1 i 2 wykazała natomiast brak IS różnic między ocenianymi terapiami w prawdopodobieństwie uzyskania odpowiedzi SRI4, SRI5 i SRI6.

W zakresie oceny aktywności choroby w grupie ANI+SoC vs. PLC+SoC, po 52 tygodniach wykazano IS:

- wyższą średnią redukcję punktacji SLEDAI-2K (różnica między grupami nie osiągnęła jednak istotności klinicznej) (metaanaliza wnioskodawcy badań TULIP-1 i TULIP-LN1),
- wyższą średnią zmianę wyniku w skali BILAG (wyniki badania TULIP-1, w pozostałych badaniach RCT brak wyników dla tak zdefiniowanego punktu końcowego),
- większą szansę uzyskania stanu niskiej aktywności choroby (LLDAS) (Morand 2021 – analiza zbiorcza badań TULIP-1 i 2),
- większe prawdopodobieństwo poprawy CLASI o $\geq 50\%$ oraz utrzymującej się poprawy CLASI o $\geq 50\%$ do 52 tyg. wśród chorych z wyjściowym CLASI ≥ 10 (skala CLASI dot. pacjentów ze zmianami skórnymi – metaanaliza wnioskodawcy badań MUSE, TULIP-1 i 2).

Ponadto w badaniu MUSE oceniono punkty końcowe dot. poprawy klinicznej w skali SLEDAI-2K, po 52 tygodniach obserwacji. Wykazano IS większą szansę uzyskania popraw w grupie pacjentów stosujących ANI+SoC w porównaniu do PLC+SoC w zakresie uzyskania niskiej aktywności choroby oraz remisji.

Metaanaliza wnioskodawcy badań TULIP-1 i TULIP-2 wykazała także IS większą redukcję średniej rocznej częstości zaostrzeń TRU w grupie ANI+SoC, w porównaniu z PLC+SoC. Ponadto wykazano, że czas do wystąpienia pierwszego zaostrzenia TRU był istotnie statystycznie dłuższy w grupie ANI+SoC w porównaniu do PLC+SoC (analiza połączona Furie 2021 oraz metaanaliza wnioskodawcy badań TULIP-1 i 2).

Analiza zbiorcza Vital 2022 (badań TULIP-1 i 2) oraz metaanaliza wnioskodawcy badań MUSE, TULIP-1 i 2 wykazały również IS większe prawdopodobieństwo zmniejszenia dawki GKS, a także zmniejszenia liczby tkliwych lub opuchniętych stawów o przynajmniej 50% w grupie stosującej ANI+SoC, w porównaniu do PLC+SoC po 52 tygodniach leczenia.

W odniesieniu do pacjentów z aktywnym, proliferacyjnym toczniowym zapaleniem nerek w badaniu TULIP-LN1 po 52 tyg. obserwacji nie uzyskano IS różnic między grupami ANI+SoC i PLC+SoC w ocenie prawdopodobieństwa uzyskania: CRR, aCRR, CRR przy stosunku białka do kreatyniny w moczu $\leq 0,5$ mg/mg, utrzymania redukcji GKS, a także CRR z utrzymaną redukcją GKS.

Analiza bezpieczeństwa na podstawie metaanalizy wnioskodawcy badań MUSE, TULIP-1 i 2, TULIP-LN1 wykazała IS większe ryzyko wystąpienia jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych w grupie ANI+SoC vs. PLC+SoC po 52 tyg. obserwacji. Nie wykazano natomiast istotnych statystycznie różnic między grupami w ocenie ryzyka wystąpienia: ciężkich zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania, przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych oraz zgonu z powodu zdarzeń niepożądanych.

Na podstawie danych z analizy zbiorczej Tummala 2021 (badania MUSE, TULIP-1 i 2) oraz danych z badania TULIP-LN1 wnioskodawca przeprowadził metaanalizę dla punktów końcowych dot. poszczególnych AESI oraz AE. W niniejszej analizie przedstawiono poszczególne AE oraz ASEI, które wystąpiły u $\geq 5\%$ pacjentów w którejkolwiek z grup w badaniach MUSE, TULIP-1 i 2 oraz TULIP-LN1 po 52 tygodniach obserwacji. Nie stwierdzono IS różnic pomiędzy analizowaną terapią, a PLC w ocenie częstości wystąpienia: nieoportunistycznych, poważnych zakażeń, reakcji związanych z wlewem leku, zakażeń dróg moczowych, zapalenia śluzówki nosa i gardła, zapalenia oskrzeli, kaszlu, bólu głowy, nudności. Odnotowano natomiast istotne statystycznie wyższe ryzyko wystąpienia półpaśca, zakażeń górnych dróg oddechowych oraz niższe ryzyko wystąpienia biegunki w grupie ANI, w porównaniu do PLC.

Długoterminowa faza przedłużona badań TULIP 1 i 2 (4-letni okres obserwacji)

W publikacji Kalunian 2022 podkreślono, że w trakcie fazy przedłużonej pacjenci w grupie ANI uzyskali większą średnią poprawę wyniku SLEDAI-2K w porównaniu do grupy PLC, nie podano jednak informacji o istotności statystycznej różnic między grupami. Poprawa średniego wyniku SLEDAI-2K utrzymywała się w czasie do 218 tygodni obserwacji i średnia aktywność choroby pozostawała niska w grupie leczonej ANI przez cały okres badania. Na końcu 4-letniego okresu obserwacji 9,9% pacjentów w grupie ANI i 29,3% w PLC stosowało GKS w dawce $>7,5$ mg/dziennie (różnica między grupami była IS na korzyść ANI, RR=0,33 (95% CI: 0,23; 0,49), $p < 0,0001$, NNT=6 (95% CI: 4; 9)). Natomiast 36,4% pacjentów leczonych ANI nie stosowało dodatkowo GKS, a 74,4% otrzymywało GKS w dawce 0 do ≤ 5 mg/dziennie.

Profil bezpieczeństwa terapii ANI w fazie przedłużonej był podobny do obserwowanego w badaniach TULIP 1 i 2. Różnice między grupami nie były istotne statystycznie w ocenie ryzyka wystąpienia AEs: jakichkolwiek, ciężkich, poważnych oraz specjalnego zainteresowania, a także zgonu i przerwania leczenia z powodu AEs. Nie wykazano także istotnych statystycznie różnic między grupami w ocenie ryzyka wystąpienia AEs (występujących u $\geq 5\%$ pacjentów, w którejkolwiek z grup) tj. ciężkie zakażenia nieoportunistyczne, półpasiec, utajona gruźlica, grypa.

Ograniczeniem analizy klinicznej jest brak badań dotyczących efektywności praktycznej stosowania anifrolumabu we wnioskowanym wskazaniu.

), w każdym z włączonych badań wykluczano pacjentów z ciężkim aktywnym toczniem rumieniowatym, z zajęciem ośrodkowego układu nerwowego oraz ciężkim aktywnym toczniowym zapaleniem nerek. W uwzględnionych badaniach nie zaplanowano także oceny przeżycia całkowitego.

Badania wtórne

Wnioskodawca włączył do AKL 4 przeglądy systematyczne: Bruce 2022a, Lee 2021, Koh 2020 i Fairley 2020.

Bruce 2022a

Metaanaliza 2 badań (TULIP-1 i TULIP-2) wykazała IS większą szansę wystąpienia w grupie ANI vs. PLC: redukcji wyniku w skali SLEDAI o ≥ 4 pkt. (OR=1,60 (95% CI: 1,19; 2,15)), odpowiedzi SRI4 (OR=1,63 (95% CI: 1,21; 2,19)), poprawy zaostrenia choroby wg BILAG w 52 tyg. (OR=0,67 (95% CI: 0,50; 0,91)) oraz utrzymującej się w 40–52 tyg. redukcji dawki GKS do $\leq 7,5$ mg (OR=1,87 (95% CI: 1,39; 2,51)).

Natomiast w ramach porównania anifrolumabu (badania TULIP-1 i 2) z belimumabem (badania BLISS-52 i BLISS-76), wyniki porównania pośredniego wykazały IS większą szansę wystąpienia redukcji o ≥ 4 pkt. w skali SLEDAI (OR=2,47 (95% CI: 1,16; 5,25)) i odpowiedzi SRI4 (OR=2,61 (95% CI: 1,22; 5,58)) w grupie pacjentów stosujących anifrolumab vs. belimumab po 52 tyg. Nie wykazano natomiast IS różnic między grupami w ocenie szansy wystąpienia poprawy wyniku BILAG (OR=0,76 (95% CI: 0,36; 1,60)) po 52 tyg. oraz utrzymującej się w 40–52 tyg. redukcji dawki GKS do $\leq 7,5$ mg (OR=0,99 (0,45; 2,22)).

Lee 2021

Metaanaliza 3 badań (MUSE, TULIP-1 i 2) wykazała, że terapia anifrolumabem jest skuteczna w leczeniu aktywnego TRU, chociaż jego stosowanie związane jest ze zwiększoną częstością występowania zakażeń półpaścem względem placebo. Wykazano IS większe prawdopodobieństwo uzyskania w grupie ANI vs. PLC po 52 tyg.: odpowiedzi BICLA (RR=2,071 (95% CI: 1,575; 2,725), $p < 0,001$), redukcji dawki GKS $\leq 7,5$ mg/dobę (RR=1,811 (95% CI: 1,308; 2,506), $p < 0,001$), $\geq 50\%$ redukcji w skali CLASI (RR=2,245 (95% CI: 1,437; 3,506), $p < 0,001$) oraz odpowiedzi SRI7 i SRI8 (odpowiednio RR=1,866 (95% CI: 1,372; 2,536), RR=1,925 (95% CI: 1,387; 2,672), $p < 0,001$). Nie wykazano natomiast IS różnic między grupami w ocenie prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi SRI4, SRI5, SRI6.

Metaanaliza w zakresie porównania bezpieczeństwa terapii ANI vs. PLC wykazała IS większe prawdopodobieństwo wystąpienia w grupie ANI: AEs (RR=1,815 (95% CI: 1,262; 2,611), $p = 0,001$), w tym półpaśca (RR=4,089 (95% CI: 1,750; 9,552), $p = 0,001$). Nie wykazano IS różnic w ryzyku wystąpienia SAEs (RR=0,679 (95% CI: 0,468; 0,986), $p = 0,042$) oraz zakończeniu terapii z powodu AEs (RR=0,700 (95% CI: 0,201; 2,444), $p = 0,576$).

Koh 2020

Metaanaliza 3 badań (MUSE, TULIP-1 i 2) wykazała IS większą szansę uzyskania w grupie ANI vs. PLC, po 52 tyg.: odpowiedzi BICLA (OR=2,25 (95% CI: 1,72; 2,95), $p < 0,00001$), trwałej redukcji GKS $\leq 7,5$ mg/doba: (OR=2,45 (95% CI: 1,69; 3,54), $p < 0,00001$), $\geq 50\%$ redukcji w skali CLASI (OR=2,61 (95% CI: 1,36; 5,01), $p = 0,004$) oraz odpowiedzi SRI4 (OR=1,91 (95% CI: 1,11; 3,28), $p = 0,02$). Ponadto analiza bezpieczeństwa wykazała IS większą szansę wystąpienia w grupie ANI vs. PLC po 52 tyg.: zakażeń górnych dróg oddechowych (OR=1,76 (95% CI: 1,19; 2,60), $p = 0,005$), zapalenia nosa i gardła (OR=1,82 (95% CI: 1,23; 2,70), $p = 0,003$), zapalenia oskrzeli (OR=2,31 (95% CI: 1,35; 3,94), $p = 0,002$), półpaśca (OR=3,43 (95% CI: 1,58; 7,43)).

W publikacji podkreślono dodatkowo, że nie wiadomo czy anifrolumab może być stosowany u pacjentów z TRU z aktywnym toczniowym zapaleniem nerek lub neuropsychiatrycznym TRU. Przed rozpoczęciem leczenia anifrolumabem można rozważyć szczepienia przeciwko półpaścowi lub profilaktyczne leczenie.

Fairley 2029

Celem przeglądu była ocena terapii stosowanych w przypadku skórnych manifestacji TRU. W ramach przeglądu odnaleziono badanie MUSE, w którym skórne manifestacje TRU oceniano na podstawie aktywności wysypki mierzonej za pomocą wyników BILAG, SLEDAI-2K i CLASI. Wykazano IS większą szansę wystąpienia 50% poprawy wyniku CLASI (OR=4,49 (95% CI: 1,67; 12,12), $p = 0,013$), poprawy wskaźnika SLEDAI-2K i oceny śluzówkowo-skórnej w ramach wskaźnika BILAG (nie podano wartości OR), w grupie ANI vs. PLC. Nie stwierdzono różnic w częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych lub wymagających odstawienia anifrolumabu.

Dodatkowe badania wtórne odnalezione przez analityków Agencji

Liu 2022

Metaanaliza 4 badań RCT (MUSE, TULIP-1 i 2 oraz Bruce 2021 (badanie porównujące dwie dawki ANI 150 mg vs. 300 mg) dotyczyła oceny bezpieczeństwa stosowania anifrolumabu u 1 160 pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego SLE (z wyłączeniem pacjentów z czynnym, ciężkim, toczniowym zapaleniem nerek lub ośrodkowym toczniem układowym). Ciężkie zdarzenia niepożądane występowały rzadziej w grupie ANI niż w grupie PLC (RR=0,76 (95% CI: 0,59; 0,98) $p < 0,03$). W grupie ANI vs. PLC częściej występowały zdarzenia niepożądane tj. zakażenie górnych dróg oddechowych (RR=1,48, 95% CI: 1,13; 1,94) $p = 0,004$), zapalenie nosogardła (RR=1,66 (95% CI: 1,25; 2,20) $p = 0,0004$), zapalenie oskrzeli (RR=1,96 (95% CI: 1,32; 2,92) $p = 0,0009$) i półpasiec (RR=3,40 (95% CI: 1,90; 6,07) $p < 0,0001$).

Steiger 2022

Przegląd systematyczny dotyczył oceny terapii stosowanych w aktywnym, toczniowym zapaleniu nerek oraz leczeniu powikłań w postaci zakażeń. W ramach przeglądu odnaleziono badania dot. leków biologicznych: anifrolumabu, belimumabu i rytuksymabu. Zwrócono uwagę, że terapia ANI IS zwiększa szansę wystąpienia klinicznie istotnych epizodów półpaśca u pacjentów z aktywnym, toczniowym zapaleniem nerek w porównaniu do PLC (OR=2,8 (95% CI: 1,18; 6,66) p=0,018).

Bruce 2023

Analiza zbiorcza post-hoc badań TULIP-1 i 2 wykazała IS większe prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi BICLA w grupie ANI vs. PLC od 8 tyg., która utrzymywała się podczas kolejnych wizyt do 52 tyg. (HR=1,73, 95% CI: 1,37 do 2,20) p<0,001), odpowiedzi SRI4 od 12 tyg. (p=0,005) oraz odpowiedzi BICLA i SRI4 od 8 tyg. (p<0,05). W 8. tygodniu IS więcej pacjentów uzyskało odpowiedź skórną wg klasyfikacji CLASI-A utrzymującą się do 52. tyg. w przypadku anifrolumabu vs. placebo (HR=1,72 (95% CI 1,17; 2,55) p=0,006). Od 20 do 52 tyg. odnotowano również IS większe zmniejszenie dawki doustnych GKS w grupie ANI w porównaniu z PLC (p=0,019).

Lee 2023

Metaanaliza sieciowa badań dotyczyła oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii biologicznych (anifrolumab, rytuksymab, abatacept, belimumab, obinutuzumab, okrelizumab i niskie dawki interleukiny-2 (IL-2)) u 1 480 pacjentów z toczniowym zapaleniem nerek. Zgodnie z rankingiem SUCRA u pacjentów stosujących niskie dawki IL-2 (wynik SUCRA=0,929) szansa uzyskania całkowitej remisji choroby była największa, następnie w rankingu znalazły się takie terapie jak: obinutuzumab (SUCRA=0,754), rytuksymab (0,612), belimumab (0,581), anifrolumab (0,505), abatacept (0,280), okrelizumab (0,230). Natomiast w odniesieniu do ciężkich zdarzeń niepożądanych zgodnie z rankingiem SUCRA szansa ich wystąpienia była najniższa w przypadku niskich dawek IL-2 (SUCRA=0,931), następnie w rankingu znalazły się kolejno: rytuksymab (0,657), belimumab (0,587), obinutuzumab (0,529), anifrolumab (0,335), abatacept (0,319) i okrelizumab (0,282).

Wyniki z badań wtórnych są zbliżone do wyników przedstawionymi w analizie klinicznej wnioskodawcy, różnice mogą wynikać m.in. z faktu, iż opierały się one na różnych badaniach pierwotnych.

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą ekonomiczną i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy jest ocena efektywności kosztowej stosowania produktu leczniczego Saphnelo (anifrolumab) w ramach programu lekowego, w leczeniu dorosłych chorych z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym (TRU, ang. SLE – systemic lupus erythematosus) o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo standardowego leczenia obejmującego stosowanie glikokortykosteroidów (GKS) w wysokich dawkach oraz co najmniej dwóch leków spośród rekomendowanych dla danej postaci klinicznej.

Technika analityczna

Przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności.

Porównywane interwencje

Interwencją ocenianą jest lek Saphnelo (anifrolumab jako leczenie uzupełniające do leczenia standardowego SoC, ang. Standard of Care), natomiast jako komparator przyjęto kontynuację dotychczas stosowanej farmakoterapii w ramach standardowego postępowania medycznego (SoC) tj. doustne glikokortykosteroidy (GKS) oraz inne leki immunomodulujące, w szczególności leki przeciwmalaryczne i immunosupresyjne (metotreksat lub mykofenolan mofetylu lub cyklofosfamid lub azatiopryna lub inhibitory kalcyneuryny).

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego. Przyjęto, że koszty standardowej farmakoterapii są ponoszone w obu porównywanych strategiach leczenia z uwagi na to, że anifrolumab (ANI) stanowi terapię dodaną do standardowego leczenia (Saphnelo + leczenie standardowe vs. leczenie standardowe), stąd wpływ wydatków pacjentów na wyniki inkrementalne analizy jest pomijalny.

Populacja

Populacja uwzględniona w analizie podstawowej

Opcjonalnie w analizie dodatkowej uwzględniono populację rejestracyjną – zgodną z kryteriami włączenia do rejestracyjnych badań III fazy dla wnioskowanej technologii (TULIP-1 i TULIP-2), tj. dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, stosujący wyjściowo GKS lub co najmniej jeden lek z grupy pomimo stosowania standardowego leczenia obejmującego co najmniej jeden lek przeciwmalaryczny i/lub immunosupresyjny.

Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w dożywotnim horyzoncie czasowym (max 80 lat życia).

Model

W analizie wykorzystano globalny model zaadaptowany przez autorów analizy poprzez podstawienie odpowiednich dla warunków polskiego systemu ochrony zdrowia wartości dla parametrów wejściowych. Model został skonstruowany w skoroszybie kalkulacyjnym Excel z wykorzystaniem języka programowania Visual Basic. W modelu przyjęto technikę symulacji indywidualnej (mikrosymulacji przeprowadzonej z poziomu pacjenta). Mikrosymulację we wszystkich analizach (poza probabilistyczną analizą wrażliwości) przeprowadzono dla 10 000 pacjentów. W pierwszym roku dla każdego pacjenta symulowano następujące zdarzenia lub wyniki, określające wyjściową charakterystykę chorego (aktualizowaną corocznie), w kolejności przedstawionej poniżej (szczegółowy schemat graficzny przedstawiono w AE wnioskodawcy na str. 31):

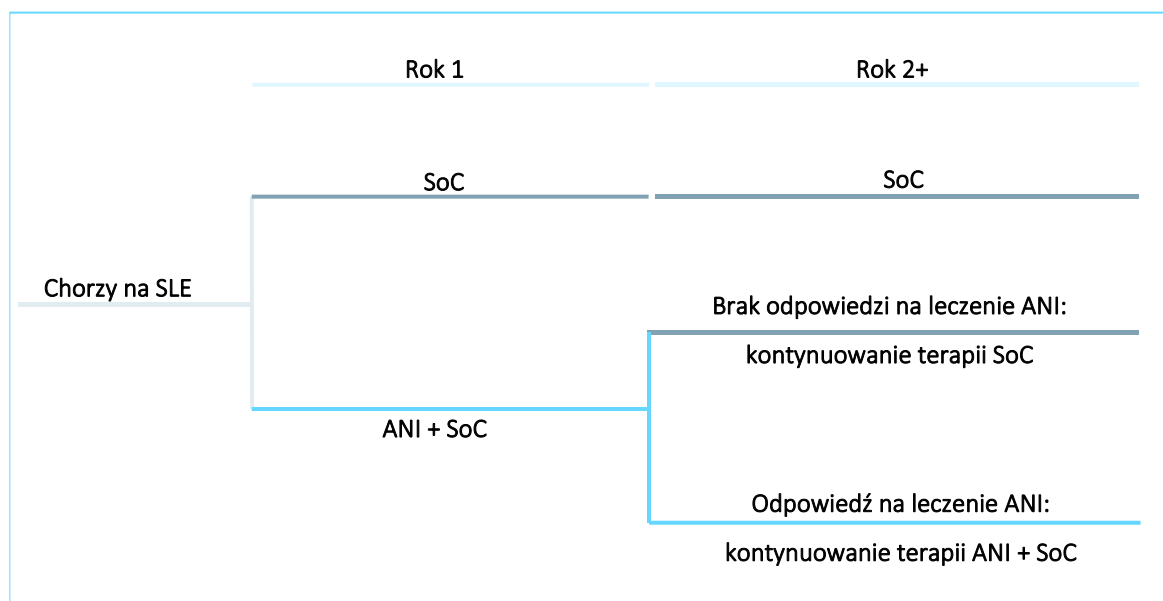
1. Odpowiedź na leczenie anifrolumabem.
2. Zakończenie leczenia anifrolumabem.

3. Zaostrzenia inne niż ciężkie.
4. Ciężkie zaostrzenia.
5. Zmiana wartości wskaźnika SLEDAI.
6. Zużycie glikokortykosteroidów.
7. Uszkodzenie narządów.
8. Śmiertelność.

W każdym kolejnym roku symulowano następujące zdarzenia lub wyniki:

1. Zakończenie leczenia anifrolumabem.
2. Zmiana wartości wskaźnika SLEDAI.
3. Zaostrzenia inne niż ciężkie.
4. Ciężkie zaostrzenia.
5. Zużycie glikokortykosteroidów.
6. Uszkodzenie narządów.
7. Śmiertelność.

Sekwencję zdarzeń symulowano dwukrotnie: pierwszy raz, gdy pacjenta leczono tylko SoC i drugi raz, gdy pacjent stosował anifrolumab jako leczenie uzupełniające SoC. Przyjęto długość cyklu równą 1 rok. Na rysunku poniżej przedstawiono skrócony schemat leczenia pacjenta w modelu.



Rysunek 4. Schematy leczenia w modelu: ANI + SoC oraz SoC.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

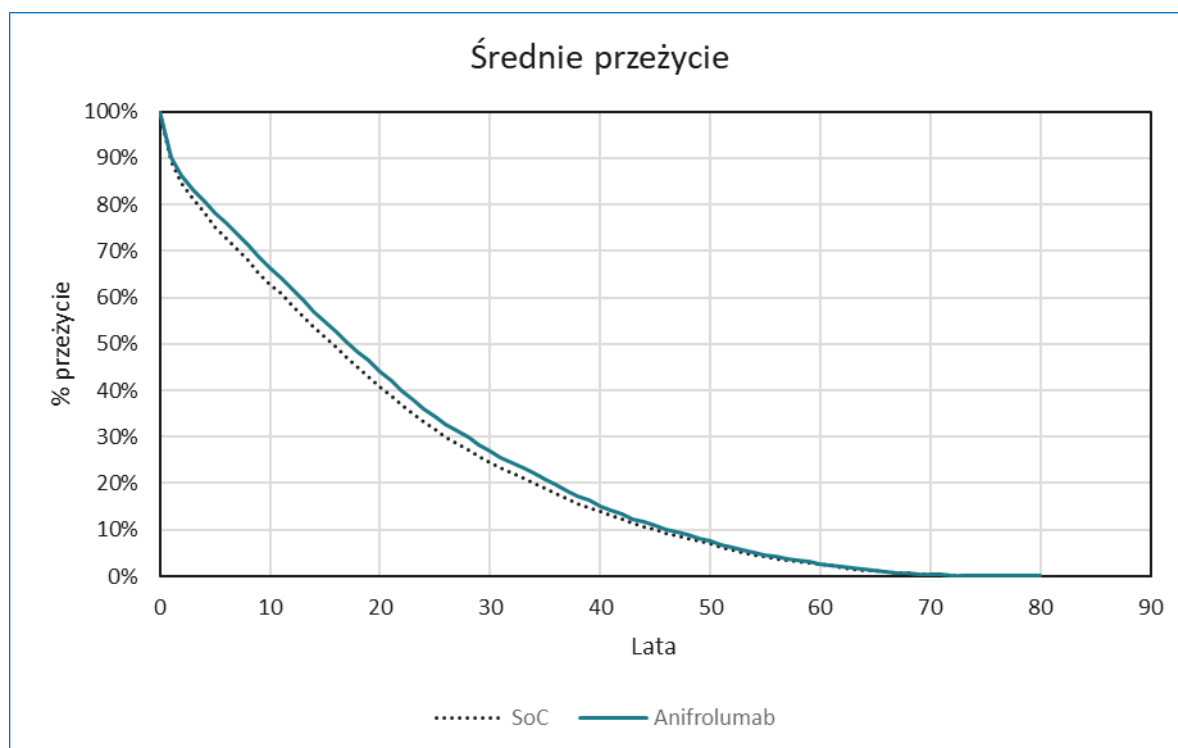
Charakterystyka populacji

Charakterystykę wyjściową populacji określono na podstawie charakterystyki pacjentów w badaniach TULIP-1 oraz TULIP-2., natomiast wyniki długookresowe modelowano na podstawie charakterystyki pacjentów z kohorty kanadyjskich pacjentów z SLE (populacja TLC: Toronto Lupus Cohort). *Zgodnie z zestawieniem wykonanym przez autorów modelu, charakterystyka wyjściowa pacjentów z badań TULIP-1 oraz TULIP-2 jest zbliżona do charakterystyki pacjentów z kohorty kanadyjskich pacjentów z SLE (populacja TLC: Toronto Lupus Cohort), wykorzystanej do modelowania wyników długookresowych.*

W modelu założono, że

Przyjęto upraszczające założenie, że odsetki pacjentów stosujących leki przeciwmalaryczne i immunosupresyjne w ramach SoC utrzymają się w całym horyzoncie symulacji na wyjściowym poziomie obserwowanym w badaniach TULIP-1 i TULIP-2 i są jednakowe w porównywanych ramionach leczenia. Z tego względu uznano, że mają minimalny wpływ na koszt inkrementalny na QALY. W terapii SoC uwzględniono też leczenie doustnymi kortykosteroidami (GKS), które mają wpływ na występowanie uszkodzeń narządów, stąd modelowano ich zużycie jako zmienne w czasie i zależne od terapii (SoC lub ANI +SoC). Średnią dobową dawkę glikokortykosteroidów w pierwszym roku leczenia symulowano przy użyciu modelu regresji liniowej, który oparto o dane z połączonej kohorty badań TULIP-1 i TULIP, a w kolejnych latach wyznaczano z modelu regresji Poissona na podstawie danych z kohorty Toronto Lupus Center.

W modelu uwzględniono śmiertelność z jakiegokolwiek przyczyny, wykorzystując dane dotyczące umieralności ze względu na wiek i płeć w populacji polskiej, publikowane przez Główny Urząd Statystyczny, a także standaryzowane współczynniki śmiertelności (SMR) dla populacji chorych z SLE z wielośrodkowego międzynarodowego badania kohortowego Bernatsky 2006. Indywidualne ryzyko zgonu w porównaniu z innymi pacjentami z toczeniem rumieniowatym układowym obliczono jako funkcję cech demograficznych i klinicznych, aktywności choroby i historii obecności uszkodzenia narządów za pomocą rozkładu log-logistycznego przeżycia, na podstawie danych z kohorty TLC. Na rysunku poniżej przedstawiono krzywą średniego przeżycia w modelu.



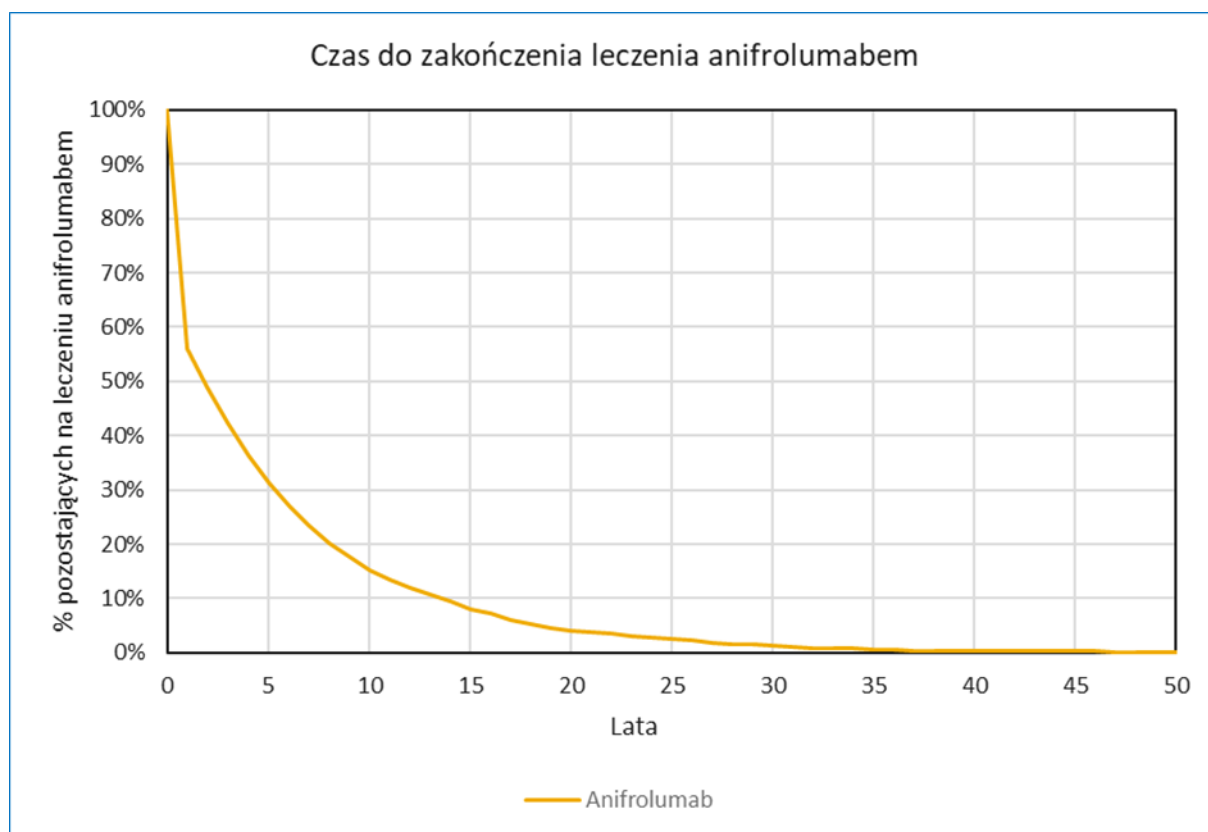
Rysunek 5. Średnie przeżycie w modelu (analiza podstawowa)

Skuteczność kliniczna

Wyniki zdrowotne modelowano w oparciu o punkty końcowe związane ze skutecznością kliniczną (odpowiedź na leczenie, częstość zaostrzeń SLE, wskaźniki aktywności choroby SLEDAI i uszkodzenia narządów, zużycie kortykosteroidów, śmiertelność). Wybór rozkładów w modelach regresji był uwarunkowany typem zmiennej objaśnianej. Jako źródła danych posłużyły badania TULIP-1 i TULIP-2, chyba że wskazano inaczej.

W analizie podstawowej zdefiniowano odpowiedź na leczenie na podstawie wyników SLEDAI-2K (odsetek pacjentów z adekwatną odpowiedzią przyjęto na poziomie odsetka chorych z odpowiedzią SLEDAI-2K po 52 tygodniach leczenia). Do symulacji odpowiedzi lub braku odpowiedzi na leczenie u indywidualnych pacjentów (na poziomie mikrosymulacji) wykorzystano rozkład Bernoulliego. Wartość wskaźnika SLEDAI-2K po pierwszym roku leczenia modelowano za pomocą regresji liniowej (

(), natomiast w kolejnych latach u pacjentów stosujących wyłącznie SoC przy użyciu modelu liniowego (na podstawie danych z kohorty TLC). Założono, że osoby, które nie odpowiadają na leczenie anifrolumabem, kończą terapię w momencie oceny odpowiedzi, a następnie kontynuują leczenie wyłącznie SoC przez cały horyzont analizy niezależnie od aktywności choroby. W analizie podstawowej założono, że efekt kliniczny stosowania anifrolumabu, obserwowany w ramach badań RCT, będzie utrzymywał się tak długo jak długo pacjent będzie pozostawał na leczeniu. W modelu symulowano także częstość występowania zaostrzeń (łagodne/umiarkowane lub ciężkie) na podstawie danych z kohorty TLC. Częstość zaostrzeń SLE w pierwszym roku leczenia symulowano za pomocą modelu regresji ujemnej dwumianowej, a w kolejnych latach łagodne/umiarkowane zaostrzenia SLE modelowano za pomocą regresji Poissona, a ciężkie za pomocą regresji logistycznej. Ryzyko rozwoju uszkodzenia w obrębie każdego układu narządów modelowano () na podstawie danych długookresowych, dopasowując do indywidualnych danych pacjentów z kohorty TLC rozkłady parametryczne z rodziny modeli przyspieszonego czasu do niepowodzenia (AFT, z ang. *accelerated failure time*). Uwzględniono dwa rodzaje zakończenia leczenia anifrolumabem: z powodu braku adekwatnej odpowiedzi po pierwszym roku leczenia lub z jakiegokolwiek przyczyny w kolejnych latach leczenia. Zakończenie terapii po pierwszym roku określono na podstawie prawdopodobieństwa braku odpowiedzi na leczenie wg SLEDAI-2K. Prawdopodobieństwo zakończenia terapii w kolejnych latach oszacowano na podstawie danych z 3-letniego badania MUSE. Założono, że zakończenie leczenia przez pacjenta w kolejnych latach występuje równomiernie losowo w ciągu roku, w którym przerwano terapię; w związku z tym w drugim i kolejnych latach symulacji zastosowano korektę połowy cyklu dla kosztów oraz QALY w cyklu, w którym pacjent przerywa terapię, natomiast od kolejnego roku nie naliczano efektów zdrowotnych aktywnego leczenia. Na rysunku poniżej przedstawiono rozkład średniego czasu do zakończenia leczenia anifrolumabem w AE (analiza podstawowa).



Rysunek 6. Rozkład średniego czasu do zakończenia leczenia anifrolumabem (analiza podstawowa).

Uwzględniono trzy rodzaje zdarzeń niepożądanych określonych jako zdarzenia specjalnego zainteresowania (AESI): półpasiec; poważne zakażenie; reakcje związane z wlewem/nadwrażliwością, na podstawie danych z badań TULIP-1 i TULIP-2.

Użyteczności

Uwzględniono wartości użyteczności związane z aktywnością choroby (wskaźnik SLEDAI-2K), występowaniem zaostrzeń SLE i uszkodzeniem narządów. W analizie wykonano modele regresji użyteczności związanych z aktywnością choroby na podstawie indywidualnych danych pacjentów z badań TULIP-1 oraz TULIP-2.

z zastosowaniem polskiego zestawu użyteczności EQ-5D-5L (Golicki 2019). Nie uwzględniono oddzielnie obniżenia użyteczności z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, gdyż uwzględnione w modelu wartości użyteczności modelowane na podstawie oceny jakości życia w badaniu TULIP uwzględniają już obniżenie użyteczności z powodu zdarzeń niepożądanych. Utratę użyteczności związaną z uszkodzeniem narządów naliczono oddzielnie z uwzględnieniem danych dla belimumabu (NICE 2011). Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 36. Wartości użyteczności związane z uszkodzeniem narządów uwzględnione w AE wnioskodawcy

Parametr	Dekrement użyteczności	
	W pierwszym roku	W kolejnych latach
Wzrok	■	■
Objawy neuropsychiatryczne	■	■
Nerki	■	■
Płuca	■	■
Układ sercowo-naczyniowy	■	■
Naczynia obwodowe	■	■
Układ pokarmowy	■	■
Układ mięśniowo-szkieletowy	■	■
Skóra	■	■
Przedwczesna niewydolność gonad	■	■
Cukrzyca	■	■
Nowotwory złośliwe	■	■

Uwzględnione koszty

Uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne: koszty leków (anifrolumabu i standardowej farmakoterapii), koszty obsługi programu lekowego (kwalifikacja i ocena skuteczności w programie, koszty podania leku, diagnostyki i monitorowania leczenia), a także koszty leczenia zdarzeń niepożądanych oraz koszty związane z aktywnością choroby tj. leczeniem zaostrzeń SLE i uszkodzeń narządów.

- Koszty wnioskowanego leku

Cenę leku Saphnelo przedstawiono w poniższej tabeli.

Dawkowanie leku Saphnelo określono na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego. Zgodnie z ChPL Saphnelo założono, że anifrolumab podawany będzie w dawce 300 mg co 4 tygodnie w infuzji dożyłnej trwającej 30 minut.

Przyjęto, iż wycena pierwszorazowej kwalifikacji do leczenia Saphnelo wyniesie 338 zł (5.08.07.000009 kwalifikacja do leczenia w programie lekowym NFZ 71/2022 DGL), a podanie leku będzie wykonane w warunkach ambulatoryjnych z wyceną jednostkową 108,16 zł (NFZ 71/2022 DGL). Ryczałt roczny obejmujący koszt kwalifikacji oraz monitorowania terapii lekiem Saphnelo ustalono na poziomie obecnego ryczałtu w innych programach reumatologicznych, tj. 778,75 zł rocznie (B.47 i B. 35 na podstawie NFZ 71/2022 DGL). Nie naliczono dodatkowo świadczeń związanych z wizytami monitorującymi w trakcie leczenia, zakładając, że zlecenie badań diagnostycznych i ocena stanu zdrowia pacjenta mogą być wspólnie rozliczane w ramach naliczanej oddzielnie porady ambulatoryjnej związanej z podaniem leku.

Tabela 37. Wnioskowana cena leku Saphnelo

■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■

Skróty: CHB – cena hurtowa brutto, CZN – cena zbytu netto, WDS – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy, WLF – wysokość limitu finansowania, UCZ – urzędowa cena zbytu netto

- Koszty komparatora: standardowej farmakoterapii SLE (SoC)

W ramach najlepszego leczenia podtrzymującego uwzględniono glikokortykosteroidy doustne (GKS), leki przeciwmalaryczne i leki immunosupresyjne, uwzględniając leczenie podawane w badaniach TULIP-1 i TULIP-2, wytyczne kliniczne i jego dostępność i refundację w Polsce. *Do oszacowania ich kosztów jednostkowych wykorzystano średnie ważone kwoty refundacji za miligram obecnie refundowanych produktów leczniczych, przyjmując jako wagi liczby zrefundowanych jednostek (mg) poszczególnych produktów w okresie od stycznia do grudnia 2021 roku.*

Dawkowanie leków przyjęto na podstawie średniego wyjściowego dawkowania leków w badaniu TULIP-1, za wyjątkiem chlorochiny, której dawkowanie przyjęto na podstawie ChPL Arechin. Średnią dobową dawkę glikokortykosteroidów stosowaną przez pacjentów w pierwszym roku leczenia oszacowano przy użyciu modelu regresji liniowej na podstawie danych z badań TULIP-1 i TULIP-2. Zużycie GKS w kolejnych latach szacowano w oparciu o dane z kohorty Toronto Lupus Center. *Odsetki chorych, którzy otrzymywali leki* [redacted] *Roczny koszt* [redacted] *stosowania z perspektywy NFZ oszacowano odpowiednio na* [redacted] *w przeliczeniu na jednego pacjenta.*

Dawki leków w SoC w modelu przedstawia poniższa tabela.

Tabela 38 Dawkowanie leków stosowanych w ramach SoC

Kategoria leków	Substancja czynna	Dawka	Źródło założeń
Sterydy doustne	Prednizon	Symulowana przy użyciu modelu regresyjnego	[redacted]
Leki przeciwmalaryczne	Chlorochina	250 mg/dzień	Dawka podtrzymująca na podst. ChPL Arechin
Leki immunosupresyjne	Azatiopryna	[redacted]	[redacted]
	Metotreksat	[redacted]	[redacted]
	Mykofenolan	[redacted]	[redacted]

- Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, zaostrzeń i uszkodzeń narządów

Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych oszacowano z uwzględnieniem wyceny świadczeń szpitalnych NFZ. Roczne koszty świadczeń leczenia zaostrzeń u każdego pacjenta obliczano jako sumę iloczynów kosztów jednostkowych świadczeń (wycena NFZ) oraz zużycia poszczególnych rodzajów świadczeń prognozowanego poprzez przyjęte modele regresji (liczbę wizyt i hospitalizacji symulowano przy użyciu modelu regresji ujemnej dwumianowej, a średnią liczbę dni hospitalizacji przy użyciu modelu regresji liniowej). Koszty hospitalizacji związane z leczeniem uszkodzeń narządów oszacowano na podstawie jednostkowych kosztów hospitalizacji raportowanych w statystykach NFZ oraz danych dotyczących częstości hospitalizacji w pierwszym i kolejnych latach leczenia, na podstawie kohorty Toronto Lupus Cohort.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 39. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

Zdarzenie niepożądane	Źródło	Koszt jednostkowy świadczenia
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych		
Półpasiec	J46 DUŻE CHOROBY INFEKCYJNE SKÓRY https://statystyki.nfz.gov.pl , data dostępu 28.03.2022 r. (dane na 2020 r.)	2 558,33 zł
Poważne zakażenie	[redacted]	2 364,41 zł

Zdarzenie niepożądane	Źródło	Koszt jednostkowy świadczenia
	D48 ZAPALENIE PŁUC BEZ PW https://statystyki.nfz.gov.pl , data dostępu 28.03.2022 r. . (dane na 2020 r.)	
Poważna reakcje związane z wlewem/nadwrażliwością	Leczenie wchodzi w skład hospitalizacji lub wizyty ambulatoryjnej związanej z podaniem leku.	0,00 zł
Reakcje związane z wlewem/nadwrażliwością		0,00 zł
Reakcja w miejscu infuzji		0,00 zł
Koszty leczenia zaostrzeń SLE		
Wizyta specjalistyczna	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu" (kod świadczenia: 5.30.00.0000012) z katalogu AOS (NFZ 61/2022/DSOZ)	75 zł
Średni koszt porady lekarza POZ	Stawka kapitacyjną od 01.10.2021 r. (NFZ 79/2022/DSOZ) * Liczba osób objętych opieką lekarza podstawowej opieki zdrowotnej (UR NFZ 3/2022) / Liczba wykonanych porad (UR NFZ 3/2022)	51,34 zł
Wizyta w szpitalnym oddziale ratunkowym	99.23. Wstrzyknięcie sterydów lub 99.97904. Farmakoterapia dożylna (wartość średnia) NFZ 50/2022/DSM	308 zł
Hospitalizacja	Średnia wartość z: H96CE Układowe choroby tkanki łącznej > 65 r.ż., H96CF Układowe choroby tkanki łącznej < 66 r.ż., H96D Układowe choroby tkanki łącznej > 3 dni ((https://statystyki.nfz.gov.pl/))	771,39 zł/dzień
Koszty leczenia uszkodzeń narządów		
Hospitalizacja	Średnia wartość z: H96CE Układowe choroby tkanki łącznej > 65 r.ż., H96CF Układowe choroby tkanki łącznej < 66 r.ż., H96D Układowe choroby tkanki łącznej > 3 dni ((https://statystyki.nfz.gov.pl/))	3 806,17 zł/pobyt Oszacowania szczegółowe przedstawiono w rozdz. 5.12.7 AE wnioskodawcy

Dyskontowanie

W analizie podstawowej przyjęto stopę dyskontową 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

W poniższej tabeli zestawiono wyniki analizy podstawowej kosztów użyteczności dla populacji obejmującej () dla porównania terapii anifrolumabem vs standardowa farmakoterapia SLE (SoC) z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) w horyzoncie dożywnym. Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy terapia anifrolumabem dodana do standardowego leczenia SLE w porównaniu do standardowego leczenia SLE w tej populacji jest

Tabela 40. Wyniki analizy podstawowej z perspektywy NFZ

Wyniki analizy kosztów użyteczności w populacji rejestracyjnej (analiza dodatkowa)

W poniższej tabeli zestawiono wyniki analizy dodatkowej kosztów użyteczności w populacji rejestracyjnej z badań dla porównania terapii anifrolumabem vs. standardowa farmakoterapia SLE (SoC) z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) w horyzoncie dożywotnym. Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy terapia anifrolumabem dodana do standardowego leczenia SLE w porównaniu do standardowego leczenia SLE w populacji rejestracyjnej jest

Tabela 41. Wyniki analizy podstawowej z perspektywy NFZ

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Podgrupa pacjentów stosujących

Wyznaczona przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi dla porównania z SoC. Oszacowana wartość ceny zbytu netto jest względem ceny wnioskowanej.

Populacja rejestracyjna

Wyznaczona przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi dla porównania z SoC. Oszacowana wartość ceny zbytu netto jest względem ceny wnioskowanej.

W związku z faktem, iż Saphnelo stanowi terapię dodaną do standardowego leczenia, a jednocześnie do analizy klinicznej włączono randomizowane badanie kliniczne, w którym wykazano wyższość stosowania wnioskowanej technologii (ANI+SoC) nad komparatorem (PLC+SoC), w opinii analityków Agencji nie zachodzą okoliczności wynikające z art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Podgrupa pacjentów stosujących

Wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową analizę wrażliwości (jednokierunkową AW dla 44 parametrów oraz analizę scenariuszy) oraz analizę probabilistyczną. Szczegóły dotyczące testowanych parametrów przedstawiono w rozdz. 7.2 i 7.3 AE, uzupełnieniach do analiz oraz w modelu wnioskodawcy.

Jednokierunkowa analiza wrażliwości

W jednokierunkowej analizie wrażliwości modelowano następujące parametry:

- dyskontowanie: 0% koszty i efekty; 5% koszty i efekty;
- ocena odpowiedzi wg BICLA lub wyjściowy wskaźnik SLEDAI < 8 lub ≥ 10 lub < 10
- dane źródłowe (charakterystyka pacjentów) rozdzielnie z badania TULIP-1 lub TULIP-2;
- koszt podania ANI rozliczany w ramach „hospitalizacja w trybie jedno-dniowym związana z wykonaniem program” NFZ 71/2022/ DGL - 486,72 zł;
- koszt hospitalizacji: 3 806,17 zł/hospitalizację (niezależnie od długości pobytu);
- koszt wizyty POZ: 0zł;
- odpowiedź na leczenie utrzymuje się przez 15 lat, a następnie przez 10 lat liniowo zanika (=0);
- ryzyko uszkodzeń narządów i śmiertelność -
- dawkowanie leku Saphnelo zgodnie z PL (
- rodzaj zaostrzeń w pierwszym roku w ramieniu ANI/placebo;
- przyjęcie rozkładu normalnego w modelach regresji dla wykorzystanych zasobów opieki zdrowotnej;
- wartości min i max z przedziału ufności (odsetki) dla parametrów: udział kobiet, wiek lub wzrost lub masa ciała pacjentów, wyjściowa/średnia wartość wskaźnika SDI, standaryzowany współczynnik umieralności, użyteczności związane z uszkodzeniem narządów w pierwszym roku / kolejnych latach, odpowiedź na terapię BSC, koszty zaostrzeń, koszty uszkodzenia narządów, działania niepożądane (tylko jedno wybrane).

z oszacowaniem wnioskodawcy w jednokierunkowej analizie wrażliwości

Zgodnie

Szczegółowe wyniki oszacowań poszczególnych wariantów jednokierunkowej analizy wrażliwości przedstawiono w rozdz. 8.2.1 AE i w modelu wnioskodawcy.

Scenariuszowa analiza wrażliwości

W scenariuszowej analizie wrażliwości modelowano następujące parametry:

- dyskontowanie: 0% koszty i efekty; 5% koszty i efekty;
- ocena odpowiedzi wg BICLA lub wyjściowy wskaźnik SLEDAI < 8 lub ≥ 10 lub < 10
- dane źródłowe (charakterystyka pacjentów) rozdzielnie z badania TULIP-1 lub TULIP-2;

- koszt podania ANI rozliczany w ramach „hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu” NFZ 71/2022/ DGL - 486,72 zł;
- koszt hospitalizacji: 3 806,17 zł/hospitalizację (niezależnie od długości pobytu);
- koszt wizyty POZ: 0zł;
- odpowiedź na leczenie utrzymuje się przez 15 lat, a następnie przez 10 lat liniowo zanika (=0);
- ryzyko uszkodzeń narządów i śmiertelność - [redacted];
- dane kliniczne z badania TULIP-1, ocena odpowiedzi na leczenia za pomocą skali BICLA;
- dawkowanie leku Saphnelo zgodnie z PL ([redacted]).

W przypadku scenariuszowej [redacted] wartość wskaźnika ICUR to:

[redacted]

[redacted]

[redacted].

Analiza probabilistyczna

W probabilistycznej analizie wrażliwości we wszystkich iteracjach modelu zastosowanie [redacted]

[redacted]



Rysunek 7. Krzywa prawdopodobieństwa kosztów-efektywności: anifrolumab + SoC vs SoC

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 42. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	?	W analizie podstawowej przyjęto, iż [redacted] [redacted] W ramach analizy dodatkowej wnioskodawca oszacował wyniki analizy kosztów użyteczności w populacji rejestracyjnej z badań dla anifrolumabu. Szczegółowy komentarz przedstawiono w rozdz. 5.3.1.
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Zdaniem analityków Agencji wybór komparatorów przez wnioskodawcę należy uznać za zasadny (szczegółowe informacje zawarto w rozdziale 3.6 niniejszej AWA).
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	W analizach przedstawiono oszacowania z perspektywy płatnika publicznego. Dodatkowo w ramach uzupełnień przedstawiono wyniki analizy podstawowej z perspektywy wspólnej. Wyniki z obu perspektyw różniły się nieznacznie..
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	-
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	W analizie podstawowej przyjęto horyzont dożywności (max. 80 lat życia). <i>Decyzję tę uzasadniono faktem, że toczeń rumieniowaty układowy jest chorobą przewlekłą trwającą przez całe życie chorego, a wnioskowana interwencja może być stosowana przez wiele lat.</i> W ramach scenariuszowej analizy wrażliwości uwzględniono 10 i 20-letni horyzont czasowy.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	W ramach przeglądu systematycznego nie odnaleziono opublikowanych badań, które oceniałyby użyteczności w stanach zdrowotnych modelu, wykonano modele regresji użyteczności na podstawie indywidualnych danych pacjentów z badań TULIP-1 oraz TULIP-2.
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	-

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację; wątpliwości należy podać w kolumnie „Komentarz oceniającego”)

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

- *Populacja pacjentów uwzględniona w modelu ekonomicznym nie w pełni pokrywa się z wnioskowaną populacją refundacyjną spełniającą kryteria włączania do programu lekowego. Zgodnie z wnioskowanym programem lekowym, pacjenci kwalifikujący się do leczenia anifrolumabem powinni otrzymywać wcześniejsze leczenie GKS w wysokich dawkach oraz co najmniej dwa leki spośród rekomendowanych dla danej postaci klinicznej SLE, jak metotreksat lub mykofenolan mofetylu lub cyklofosfamid lub*

azatiopryna lub leki antymalaryczne lub inhibitory kalcyneuryny lub immunoglobuliny lub rytuksymab zgodnie z aktualnymi rekomendacjami EULAR/ACR przez okres co najmniej 6 miesięcy lub krócej w przypadku nietolerancji lub działań niepożądanych, jeśli jego zastosowanie nie jest przeciwwskazane oraz nie istnieją ograniczenia dotyczące jego stosowania. W modelu ekonomicznym opcjonalnie uwzględniono dwie populacje pacjentów: rejestracyjną – zgodną z kryteriami włączenia do rejestracyjnych badań III fazy dla wnioskowanej technologii (TULIP-1 i TULIP-2), tj. u dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, stosujących wyjściowo GKS lub co najmniej jeden lek z grupy pomimo stosowania standardowego leczenia obejmującego co najmniej jeden lek przeciwmalaryczny i/lub immunosupresyjny, a także podgrupę populacji rejestracyjnej, obejmującą stosujących leczenie glikokortykosteroidami w wysokiej dawce (≥ 10 mg/dobę prednizonu lub jego ekwiwalentu). W połączonej populacji badań TULIP-1 i TULIP-2, niemal 60% pacjentów otrzymywało kiedykolwiek w przeszłości co najmniej trzy leki spośród GKS, leków przeciwmalarycznych i immunomodulujących, natomiast w momencie włączania do badania 26% pacjentów otrzymywało skojarzenie GKS z lekiem przeciwmalarycznym i immunosupresyjnym; ponad 60% pacjentów stosujących wyjściowo glikokortykosteroidy otrzymywało wysoką dawkę GKS (Manzi 2021). Na podstawie powyższej charakterystyki uznano, że pomimo pewnych różnic w kryteriach włączenia do programu lekowego i badań RCT, podgrupa pacjentów z badań TULIP-1 i TULIP-2 stosujących wyjściowo wysokie dawki GKS jest wystarczająco zgodna z wnioskowaną populacją (i bardziej zbliżona do populacji programu lekowego niż populacja ITT), w związku z czym w analizie podstawowej wyniki zdrowotne modelowano w oparciu o dane dla podgrupy badań RCT stosującej wysokie dawki glikokortykosteroidów. Ponadto, przedstawione w doniesieniu konferencyjnym Manzi 2021 wyniki analizy zbiorczej badań TULIP-1 i TULIP-2 w podgrupach wyróżnionych ze względu na wyjściowe stosowanie GKS, leków przeciwmalarycznych oraz leków immunosupresyjnych, wskazują na szczególnie wysoki efekt kliniczny anifrolumabu w grupie pacjentów stosujących GKS w skojarzeniu z lekiem przeciwmalarycznym i immunosupresyjnym, tj. w populacji zbliżonej do wnioskowanej populacji programu. Jest zatem prawdopodobne, że efekt zdrowotny (a zatem efektywność kosztów) ocenianej technologii w populacji zgodnej z kryteriami programu lekowego będzie wyższy od uzyskanego w analizie. Rozdz. 9 AE.

Uwaga analityków AOTMiT: Wnioskodawca wskazał, iż

W analizie podstawowej przyjęto, iż populacja wnioskowana obejmuje

(zgodnie z AE wnioskodawcy, rozdz. 9: *Aktywna postać SLE oraz stosowanie GKS (zwłaszcza w wysokich dawkach) wiążą się bezpośrednio ze wzrostem ryzyka zgonu pacjenta oraz pośrednio ze wzrostem ryzyka wystąpienia uszkodzeń narządów*). Należy jednocześnie zauważyć, że wnioskodawca na podstawie długookresowych danych dotyczących stosowania leków biologicznych w innych chorobach tkanki łącznej lub stawów przyjął, iż efekt kliniczny stosowania anifrolumabu, obserwowany w ramach badań RCT, będzie utrzymywał się tak długo jak długo pacjent będzie pozostawał na leczeniu.

Dodatkowe uwagi analityków AOTMiT

W modelu założono, że pacjenci, którzy nie odpowiadają na leczenie anifrolumabem po 1 roku, kończą leczenie w programie, a następnie kontynuują leczenie wyłącznie SoC przez cały horyzont analizy niezależnie od aktywności choroby. Należy zauważyć, że

Uwzględnienie możliwości powrotu pacjenta na terapię mogłoby wpłynąć na wzrost kosztów i efektów zdrowotnych.

W modelu przyjęto, że pacjenci, którzy nie odpowiadają na leczenie anifrolumabem po 1 roku, kończą leczenie w programie, natomiast

Należy jednocześnie zauważyć, że założenie przyjęte w AE przez wnioskodawcę, jest założeniem

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

- W analizie podstawowej założono, że efekt kliniczny stosowania anifrolumabu, obserwowany w ramach badań RCT, będzie utrzymywał się tak długo jak długo pacjent będzie pozostawał na leczeniu. Założenie to jest poparte długookresowymi danymi dotyczącymi stosowania leków biologicznych w innych chorobach tkanki łącznej lub stawów, takich jak reumatoidalne zapalenie stawów i łuszczykowe zapalenie stawów, w których wykazano trwałą skuteczność terapii lekami biologicznymi przez co najmniej dekadę lub dłużej (Murray 2021, Weinblatt 2011, Keystone 2013, Wollenhaupt 2019). W odniesieniu do SLE brak jest analogicznych danych w tak długim horyzoncie, jednak dostępne wyniki badania MUSE potwierdzają, że po 3 latach aktywnego leczenia anifrolumabem nadal utrzymywany jest efekt terapii. (...) konstrukcja modelu ekonomicznego umożliwi uwzględnienie stopniowego zanikania efektu klinicznego związanego z przyjmowanym leczeniem (treatment waning), w ramach analizy scenariuszy testowano wariant z założeniem, że różnica w SLEDAI-2K między ramieniem leczenia anifrolumabem a klonem SoC na koniec pierwszego roku utrzymuje się przez co najmniej 14 lat (na podstawie długookresowych danych dotyczących stosowania leków biologicznych we wskazaniach RZS i ŁZS), po czym zanika liniowo przez następne 10 lat (Rozdz. 5.5.2 AE)

Komentarz analityka AOTMiT: Założenie, iż efekt kliniczny stosowania anifrolumabu, obserwowany w ramach badań RCT, będzie utrzymywał się tak długo jak długo pacjent będzie pozostawał na leczeniu, jest obarczone wysoką niepewnością z uwagi na brak długookresowych badań dla anifrolumabu.

- Inkrementalna efektywność leczenia anifrolumabem jest zależna m.in. od redukcji uszkodzenia narządów oraz zmniejszenia śmiertelności chorych na SLE, którzy ze względu na zaostrzenie choroby otrzymują długotrwałe terapię glikokortykosteroidami w wysokich dawkach. Ze względu na brak takich danych w długoterminowej ocenie skuteczności anifrolumabu, w analizie wykorzystano dane z badania kohortowego Toronto Lupus Center (TLC) w celu ekstrapolacji wyników w przyjętym dożywotnim horyzoncie czasowym (...)
- (...) Aktywna postać SLE oraz stosowanie GKS (zwłaszcza w wysokich dawkach) wiążą się bezpośrednio ze wzrostem ryzyka zgonu pacjenta oraz pośrednio ze wzrostem ryzyka wystąpienia uszkodzeń narządów. Dane z kohorty JHC oraz kohorty TLC nie zawierają wystarczających informacji na temat umieralności w starszych grupach wiekowych. W związku z tym, do obliczeń wykorzystano wyniki odnalezione w publikacji Bernatsky 2006, zawierającej wyniki wielośrodowego międzynarodowego badania kohortowego SLE, w którym oszacowano średnie zwiększenie ryzyka śmiertelności dla pacjentów z SLE w porównaniu z populacją ogólną. Przyjęte wartości SMR są najwyższe dla młodszych grup wiekowych, co oznacza, że względny wpływ obecności SLE na ryzyko zgonu zmniejsza się z wiekiem. Według Bernatsky 2006, zwiększone ryzyko zgonu pacjentów z SLE występowało zwłaszcza u chorych będących w młodszym wieku. Rozdz. 9 AE.
- W modelu ekonomicznym odpowiedź na leczenie definiowano wg pojedynczego kryterium (SLEDAI-2K w analizie podstawowej oraz BICLA w analizie scenariuszy).

[REDAKCYJNE]. W związku z powyższym prawdopodobnym jest, że w warunkach programu lekowego odsetek pacjentów z odpowiedzią na anifrolumab będzie wyższy od uzyskanego w badaniach klinicznych (oraz modelu ekonomicznym). W takim przypadku zarówno koszty leczenia w programie (odpowiedź na leczenie po pierwszym roku stanowi warunek kontynuacji terapii anifrolumabem), jak i efekt zdrowotny ocenianej technologii przedstawione w analizie, mogłyby być niedoszacowane. Biorąc jednak pod uwagę, że efekt zdrowotny leczenia uzupełniającego w modelu utrzymuje się jedynie w okresie stosowania anifrolumabu, spodziewany wpływ uzyskania odpowiedzi na wartość ICUR byłby niższy niż wpływ na poszczególne składowe (koszty i wyniki). Rozdz. 9 AE.

Komentarz analityka AOTMiT:

- Dane z krótkookresowych badań RCT wymagały ekstrapolacji lub wykorzystania innych źródeł z długookresowego horyzontu obserwacji. W tym celu, część parametrów dla drugiego i kolejnych lat modelowano w oparciu o indywidualne dane pacjentów z zewnętrznej kohorty pacjentów z ośrodka Toronto Lupus Center, jednej z największych na świecie baz pacjentów z SLE. W ramach analizy scenariuszy wykorzystano dane z innego zewnętrznego źródła danych długookresowych (Johns Hopkins Lupus), wykorzystanego m.in. w modelu farmakoekonomicznym belimumabu (NICE 2011), otrzymując [REDAKCYJNE] wyniki [REDAKCYJNE]. Rozdz. 10 AE.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Walidacja wewnętrzna

Walidację wewnętrzną wnioskodawca przeprowadził poprzez wprowadzenie wartości zerowych i skrajnych, testowanie powtarzalności wyników przy identycznych wartościach wejściowych, analizę kodu programu oraz jednokierunkową analizę wrażliwości.

Walidacja zewnętrzna

W ramach walidacji zewnętrznej porównano projekcje modelu ekonomicznego dotyczące uszkodzenia narządów z wynikami długookresowymi pacjentów z kohorty Toronto Lupus Cohort, odnalezionymi w ramach niesystematycznego przeglądu. Porównano wyjściowe odsetki pacjentów/odsetki nowych pacjentów z uszkodzeniem narządów w momencie rozpoczęcia badania i po 1 roku / 3 latach / 5 latach leczenia. Na tej podstawie uznano, że długookresowe projekcje modelu ekonomicznego w zestawieniu z rzeczywistymi wynikami z dużej kohorty chorych na SLE są realistyczne.

Walidacja konwergencji

Nie zidentyfikowano żadnej analizy ekonomicznej spełniającej kryteria włączenia do przeglądu.

Wyszukiwanie analityków AOTMiT

W wyniku wyszukiwania odnaleziono rekomendację refundacyjną PBAC 2022, w której przedstawiono założenia i wyniki analizy kosztów-użyteczności, przedłożonej przez AstraZeneca Pty Ltd., w której porównano anifrolumab jako terapię dodaną do standardowego leczenia vs. standardowe leczenie. Analizę przeprowadzono dla 30-letniego horyzontu czasowego również techniką mikrosymulacji przeprowadzonej z poziomu pacjenta. Przyjęta długość cyklu wyniosła 6 miesięcy. Charakterystykę wyjściową populacji oparto na charakterystyce pacjentów z badań TULIP dla podgrupy z wynikiem SLEDAI-2K ≥ 10 .

Wartość ICUR w analizie podstawowej zawierała się w przedziale 55,000 do < 75,000 \$/QALY (169 345 do < 230 925 PLN /QALY⁴). Natomiast w 20-letnim horyzoncie czasowym analizy wartość ICUR zawierała się w przedziale 95 000 do < 115 000 \$/QALY (292 505 do < 354 085 PLN/QALY), a stosowanie anifrolumabu pozwalało uzyskać o 0,844 QALY (wartość zdyskontowana) więcej w porównaniu do SoC. Nie podano proponowanej ceny anifrolumabu, nie zaproponowano też instrumentu dzielenia ryzyka.

⁴ 1 \$ = 3,0790 PLN – zgodnie ze średnim kursem dolara australijskiego na dzień 8.02.2023 r. na podstawie <https://www.nbp.pl/>

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała konieczności przeprowadzenia oszacowań własnych.

5.4. Komentarz Agencji

Celem analizy wnioskodawcy była ocena efektywności kosztowej stosowania produktu leczniczego Saphnelo (anifrolumab) jako leczenia uzupełniającego w leczeniu dorosłych chorych z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym (TRU, ang. SLE – systemic lupus erythematosus) o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo standardowego leczenia obejmującego stosowanie glikokortykosteroidów (GKS) w wysokich dawkach oraz co najmniej dwóch leków spośród rekomendowanych dla danej postaci klinicznej.

Przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności w dożywotnym horyzoncie czasowym, a jako komparator przyjęto kontynuację dotychczas stosowanej farmakoterapii w ramach standardowego postępowania medycznego (SoC).

Populacja uwzględniona w analizie podstawowej to

Opcjonalnie w analizie dodatkowej uwzględniono populację rejestracyjną – zgodną z kryteriami włączenia do badań III fazy dla wnioskowanej technologii (TULIP-1 i TULIP-2), tj. dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, stosujący wyjściowo GKS lub co najmniej jeden lek z grupy pomimo stosowania standardowego leczenia obejmującego co najmniej jeden lek przeciwmalaryczny i/lub immunosupresyjny.

Wyniki analizy kosztów użyteczności wskazują, iż

populacji rejestracyjnej terapia anifrolumabem dodana do standardowego leczenia SLE w porównaniu do standardowego leczenia SLE

Wyznaczona przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi dla porównania z SoC. Oszacowana wartość ceny zbytu netto jest względem ceny wnioskowanej (

Natomiast w przypadku populacji rejestracyjnej wyznaczona przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi dla porównania z SoC. Oszacowana wartość ceny zbytu netto jest względem ceny wnioskowanej.

W związku z faktem, iż Saphnelo stanowi terapię dodaną do standardowego leczenia, a jednocześnie do analizy klinicznej włączono randomizowane badanie kliniczne, w którym wykazano wyższość stosowania wnioskowanej technologii (ANI+SoC) nad komparatorem (PLC+SoC), w opinii analityków Agencji nie zachodzą okoliczności wynikające z **art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji**.

Przeprowadzona przez wnioskodawcę analiza ekonomiczna charakteryzuje się kilkoma ograniczeniami:

- Wnioskodawca na podstawie długookresowych danych dotyczących stosowania leków biologicznych w innych chorobach tkanki łącznej lub stawów przyjął, iż efekt kliniczny stosowania anifrolumabu, obserwowany w ramach badań RCT, będzie utrzymywał się tak długo jak długo pacjent będzie pozostawał na leczeniu. Powyższe założenie jest obciążone znaczną niepewnością z uwagi na brak długookresowych badań dla anifrolumabu.

W modelu założono, że pacjenci, którzy nie odpowiadają na leczenie anifrolumabem po 1. roku, kończą leczenie w programie, a następnie kontynuują leczenie wyłącznie SoC przez cały horyzont analizy niezależnie od aktywności choroby. Należy zauważyć, że

W modelu AE odpowiedź na leczenie definiowano wg pojedynczego kryterium (SLEDAI-2K w analizie podstawowej oraz BICLA w analizie scenariuszy).

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Celem analizy wpływu na budżet (AWB) było oszacowanie wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia) w przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją i ustaleniu urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Saphnelo (anifrolumab) w leczeniu dorosłych chorych z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo standardowego leczenia, obejmującego stosowania glikokortykosteroidów (GKS) w wysokich dawkach oraz co najmniej dwóch leków spośród rekomendowanych dla danej postaci klinicznej.

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego – Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ).

Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym (od 1 lipca 2023 r. do 30 czerwca 2025 r.)

Kluczowe założenia

W analizie porównano ze sobą scenariusz istniejący ze scenariuszem nowym.

Scenariusz „istniejący”

W scenariuszu istniejącym chorzy z populacji docelowej są leczeni farmakoterapią w ramach standardowego postępowania medycznego (SoC) tj. obejmującego doustne glikokortykosteroidy (GKS) oraz inne leki immunomodulujące, w szczególności leki przeciwmalaryczne i immunosupresyjne.

Scenariusz „nowy”

W scenariuszu nowym założono finansowanie anifrolumabu (Saphnelo) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych z aktywną postacią toczenia rumieniowatego układu (TRU, SLE) (ICD-10: M32)”.

Warianty analizy

Analiza wpływu na budżet składa się z wariantu podstawowego, wariantów skrajnych dla wariantów populacyjnych (minimalnego i maksymalnego) oraz z deterministycznej analizy wrażliwości. W analizie wrażliwości przeprowadzono obliczenia w odniesieniu do niepewności kluczowych parametrów i założeń analizy.

Grupa limitowa

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Populację docelową rozpatrywaną w ramach niniejszej analizy stanowią dorośli (≥ 18 lat) chorzy spełniający kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego:

- 1) z rozpoznaniem SLE na podstawie obowiązujących kryteriów klasyfikacyjnych EULAR/ACR oraz
- 2) z aktywną chorobą definiowaną jako:

Prognozę liczby chorych z SLE wnioskodawca określił z zastosowaniem danych NFZ za rok 2021 odnoszących się do liczebności osób, którym udzielono świadczeń finansowanych przez NFZ otrzymanych na potrzeby niniejszego wniosku refundacyjnego. Przyjęto, że liczba chorych na SLE w Polsce na rok 2021 wynosi 16 634 pacjentów.

Wzrost liczby nowych chorych w skali roku oszacowano na podstawie trendu wykładniczego wyznaczonego w oparciu o dane dotyczące liczby pacjentów z toczeniem z publikacji Śliwczyński 2015. Przyjęto roczny wzrost liczby nowych chorych na poziomie 2,8%.

Rozpowszechnienie terapii

Wielkość populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda pozytywną decyzję o objęciu refundacją oszacowano na podstawie [redacted]. Przyjęto, że udział leku Saphnelo w rynku w 1. roku refundacji wyniesie [redacted] w 2. roku refundacji.

Udziały rynkowe dla leku Saphnelo w wariantach minimalnym przyjęto na podstawie [redacted] dot. liczby leczonych pacjentów w programie w 1. i 2. roku refundacji leku. W wariantach maksymalnych przyjęto liczbę pacjentów na poziomie [redacted]

Koszty

W modelu uwzględniono następujące medyczne koszty bezpośrednie:

- *koszty anifrolumabu;*
- *koszty obsługi programu lekowego:*
 - *koszt kwalifikacji do leczenia w programie oraz weryfikacji jego skuteczności;*
 - *koszty podania lub wydania leków;*
 - *koszty monitorowania leczenia w ramach programu;*
 - *koszty diagnostyki w ramach programu;*
- *koszty leczenia zdarzeń niepożądanych;*
- *koszty standardowej farmakoterapii (SoC);*
- *Koszty związane z aktywnością choroby (leczeniem zaostrzeń);*
- *Koszty związane z uszkodzeniem narządów.*

Szczegółowe dane kosztowe przedstawiono w rozdziale 5.1.2 analizy ekonomicznej niniejszej AWA.

Poniżej zaprezentowano koszt roczny leku Saphnelo w przeliczeniu na jednego pacjenta.

Tabela 43 Koszt terapii w przeliczeniu na jednego pacjenta

Ramię leczenia	Liczba cykli na rok	Koszt leku [PLN]	Koszty terapii [PLN]
Saphnelo 300 mg	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Dawkowanie

Dawkowanie leku Saphnelo i leków podawanych w ramach terapii standardowej tj. glikokortykosteroidów doustnych (GKS), leków przeciwmalarycznych i leków immunosupresyjnych przedstawiono szerzej w rozdz. 5.1.2 analizy ekonomicznej niniejszej AWA.

Inne założenia

Wnioskodawca założył stopniowe (liniowe) wejście pacjentów do programu w danym roku.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Prognozowana łączna liczba chorych stosujących terapię anifrolumabem w wariantcie prawdopodobnym scenariusza nowego wynosi [redacted] pacjentów w 1. roku i [redacted] pacjentów w 2. roku analizy.

Tabela 44. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok (min – max)	II rok (min – max)
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	[redacted]	[redacted]
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	[redacted]	[redacted]
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	[redacted]	[redacted]

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy dla wariantu podstawowego, w przypadku objęcia refundacją produktu leczniczego Saphnelo w ramach programu lekowego „Leczenie chorych z aktywną postacią toczenia rumieniowatego układowego (TRU, SLE) (ICD-10: M32)” nastąpi [redacted] wydatków płatnika publicznego [redacted] w 1. roku refundacji i [redacted] w 2. roku refundacji.

Szczegóły zawarto w poniższej tabeli.

Tabela 45. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy w perspektywie płatnika publicznego (NFZ)

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ	
	I rok [mln PLN]	II rok [mln PLN]
Scenariusz istniejący		
Koszt Saphnelo	[redacted]	[redacted]
Koszt SoC	[redacted]	[redacted]
Pozostałe koszty	[redacted]	[redacted]
Koszty sumaryczne	[redacted]	[redacted]
Scenariusz nowy		
Koszt Saphnelo	[redacted]	[redacted]
Koszt SoC	[redacted]	[redacted]
Pozostałe koszty	[redacted]	[redacted]
Koszty sumaryczne	[redacted]	[redacted]
Koszty inkrementalne		
Koszt Saphnelo	[redacted]	[redacted]
Koszt SoC	[redacted]	[redacted]
Pozostałe koszty	[redacted]	[redacted]
Koszty sumaryczne	[redacted]	[redacted]

koszty pozostałe obejmują: koszty podania leków, koszty diagnostyki i monitorowania leczenia w ramach programu, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, koszty związane z leczeniem zaostrzeń i koszty związane z uszkodzeniem narządów

NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia, SoC – terapia standardowa

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 46. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	?	Wnioskodawca przedstawił oszacowania liczebności populacji pacjentów, w której lek Saphnelo będzie stosowany przeprowadzone z wykorzystaniem opinii ekspertów. Wątpliwości analityków Agencji odnośnie do szacowania populacji przez wnioskodawcę zostały szerzej omówione w rozdziale 6.3.1 niniejszej AWA.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Wyniki przedstawiono w 2-letnim horyzoncie czasowym, co jest zgodne z Wytocznymi AOTMiT oraz Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań. Wnioskodawca wskazał, iż obrany horyzont czasowy będzie wystarczający do ustalenia równowagi na rynku. Niemniej ze względu na niepewności związane z prognozowaną strukturą rynku w scenariuszu nowym zasadnym wydaje się być przeprowadzenie analizy w dłuższym horyzoncie czasowym.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	Koszty leków oraz koszty świadczeń specjalistycznych związanych z wykonaniem programu lekowego uwzględnione w analizie zostały przyjęte zgodnie ze stanem na dzień złożenia wniosku.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	?	Założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały oparte na opiniach ekspertów wyrażonych w ramach badania kwestionariuszowego. Według ankietowanych przez wnioskodawcę ekspertów udział leku Saphnelo w rynku w 1. roku refundacji wyniesie [redacted] w 2. roku refundacji. Należy zwrócić uwagę na niepewność danych dotyczących procentowego zastąpienia technologii opcjonalnych (tj. SoC) przez produkt leczniczy Saphnelo (w skojarzeniu z SoC) w scenariuszu nowym. W ramach analizy wrażliwości testowano alternatywne wartości przyjęte przez wnioskodawcę (wolniejsze tempo włączania pacjentów do programu lekowego tj.: przyjęcie wielomianowego trendu oraz szybsze tempo włączania pacjentów do programu lekowego tj.: przyjęcie wzrostu liniowego i osiągnięcie docelowych udziałów Saphnelo w scenariuszu nowym w 1. i 2. roku po 6 miesiącach) dotyczące procentowego przejścia rynku przez lek Saphnelo. Wątpliwości analityków Agencji odnośnie zmian w rynku zostały omówione w rozdziale 6.3.1 niniejszej AWA.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	Jako komparator dla anifrolumabu w analizie przyjęto kontynuację dotychczas stosowanej farmakoterapii w ramach standardowego postępowania medycznego (SoC) tj. obejmującego doustne glikokortykosteroidy (GKS) oraz inne leki immunomodulujące. Należy zauważyć, że Saphnelo jest lekiem dodanym i nie zastępuje żadnego z leków stosowanych w terapii standardowej.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	Nd	Produkt leczniczy Saphnelo nie jest obecnie refundowany w populacji pacjentów z seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej. Przyjęto, że wszyscy pacjenci z populacji docelowej stosują farmakoterapię w ramach standardowego postępowania medycznego (SoC).
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	Wnioskodawca we wniosku refundacyjnym wskazał, że w I. roku refundacji wielkość dostaw produktu Saphnelo wyniesie [redacted] opakowań natomiast w II. roku [redacted]

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
		Zadeklarowana liczba opakowań leku we wniosku jest wystarczająca na pokrycie prognozowanego zapotrzebowania.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Przyjęty w analizie wnioskodawcy poziom odpłatności – bezpłatnie w ramach programu lekowego, spełnia kryteria o których mowa w art. 14 ustawy o refundacji. Komentarz do przyjętego poziomu odpłatności przedstawiono w rozdziale 3.1.2.3 niniejszej AWA.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	W ramach AWB przedstawiono wariant minimalny i maksymalny oszacowań populacyjnych, a także przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości dla parametrów, które w największym stopniu, zdaniem wnioskodawcy, wpływają na wyniki analizy oraz cechujących się największą niepewnością.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Ograniczenia AWB według wnioskodawcy (rozdz. 11 AWB wnioskodawcy):

- Koszty GKS oraz odległych powikłań SLE (uszkodzenia narządów) zaczerpnięto z symulacji modelu ekonomicznego (średnia z pierwszych dwóch lat). Wymodelowane zużycie GKS, świadczeń związanych z leczeniem, zaostrzeń choroby oraz uszkodzeniem narządów w ramieniu anifrolumabu uwzględniały zarówno okres aktywnego leczenia jak i zakończenia leczenia z powodu braku skuteczności, w związku z tym uzyskane oszczędności na zużyciu leków, leczeniu zaostrzeń powikłań są znacząco niedoszacowane, zwłaszcza w świetle wykazanego w badaniach RCT istotnego, 25% zmniejszeniu częstości zaostrzeń w ramieniu anifrolumabu (AKL Saphnelo 2022). Oszacowania inkrementalnego wpływu na budżet finansowania Saphnelo należy zatem uznać za konserwatywne.
- Z niepewnością związana jest prognozowana struktura rynkowa w scenariuszu nowym. Jest to istotny parametr analizy, którego oszacowanie a priori (przed faktyczną refundacją leku) jest bardzo trudne, ze względu na mnogość czynników, które mogą mieć wpływ na udział rynkowy danego leku. W celu wiarygodnego przybliżenia prognozowanych udziałów anifrolumabu w scenariuszu nowym zostały one określone w oparciu o opinie ekspertów klinicznych, udzielone w ramach przeprowadzonego na potrzeby raportu HTA badania ankietowego z zastosowaniem metody kwestionariuszowej. Należy jednak wziąć pod uwagę możliwość, że – rzeczywista struktura rynkowa w latach horyzontu czasowego może różnić się od prognozowanej. Wynika to z ogólnej dużej zmienności udziałów obecnie refundowanych leków w kolejnych latach na polskim rynku. Poza tym trudność w oszacowaniu przez ekspertów klinicznych liczby chorych leczonych Saphnelo w programie lekowym była związana z dużym zróżnicowaniem dostępności do nowych technologii w różnych regionach Polski - nie wszystkie ośrodki reumatologiczne w Polsce zajmują się leczeniem tej złożonej jednostki chorobowej. Dodatkowo dochodzi aspekt związany z regularnością przyjmowania leczenia przez chorych z SLE (z ang. compliance, adherence), który zdaniem ekspertów klinicznych jest niższy niż w innych chorobach reumatologicznych. Dodatkowe ograniczenia związane z włączaniem pacjentów do programu lekowego mogą być związane z obciążeniem ośrodków uczestniczących w programach reumatycznych, gotowością pacjentów do udziału w programie, świadomością lekarzy nt. dostępności terapii anifrolumabem, opóźnieniem wynikającym z wymaganego czasu na uruchomienie programu (dotyczy zwłaszcza pierwszego roku programu) oraz czynnikami finansowymi. W związku z czym w ramach wariantów skrajnych analizy testowano wpływ zmiany założenia związanego z prognozą poziomu zastępowania technologii opcjonalnej (SoC) przez Saphnelo. Jak wykazały obliczenia, wyniki uzyskane w tych dodatkowych wariantach nie zmieniały wniosków płynących z analizy, co pozwala uznać, że przyjęte w analizie podstawowe założenie nie obniża wiarygodności analizy.

Komentarz Agencji:

Zdaniem analityków Agencji, oszacowania liczebności populacji wiążą się z niepewnością. Oszacowania liczebności pacjentów stosujących wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym wnioskodawca przeprowadził na podstawie [] opinii ekspertów klinicznych z zakresu reumatologii. W celu oszacowania populacji docelowej posłużono się danymi NFZ za rok 2021 odnoszącymi się do liczebności osób, którym udzielono świadczeń finansowanych przez NFZ.

Analitycy Agencji w celu weryfikacji oszacowań wnioskodawcy poddali analizie dane NFZ. Według pozyskanych danych liczba pacjentów ogółem (unikalne numery PESEL) w wieku ≥ 18 lat z rozpoznaniem głównym i/lub współistniejącym wg kodu ICD-10: M32 (toczeń rumieniowaty układowy), M32.1 (toczeń rumieniowaty układowy z zajęciem narządów lub układów), M32.8 (inne postacie tocznia rumieniowatego układowego) lub M32.9 (toczeń rumieniowaty układowy, nieokreślony) – wyniosła odpowiednio: 17 267 w 2018 r., 17 261 w 2019 r., 17 261 w 2020 r., oraz 16 489 w 2021 r. Dane otrzymane przez wnioskodawcę oraz dane analizowane przez Agencję są zbliżone. Według danych pozyskanych przez wnioskodawcę liczba chorych na SLE w Polsce na rok 2021, którym udzielono świadczeń finansowanych przez NFZ wynosi 16 634 pacjentów. Należy jednak podkreślić fakt, że do oszacowań liczebności pacjentów w BIA, stosujących wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym wnioskodawca posłużył się jedynie wartościami podanymi przez ekspertów ([]), a nie danymi epidemiologicznymi, które posłużyły jedynie do oszacowania populacji pacjentów ze wskazaniem określonym we wniosku.

Jednocześnie biorąc pod uwagę złożoność wskazania, w którym lek Saphnelo miałby być refundowany tj.: kryteria kwalifikacji do programu lekowego, wnioskodawca dokonał oszacowań wymagających wielu dodatkowych założeń i zawężeń. Zastosowanie tak dużej liczby parametrów ograniczających populację na podstawie różnych źródeł może wpływać na obniżenie wiarygodności oszacowań. Z uwagi na złożoność wskazania, w którym lek Saphnelo miałby być refundowany, brak jest możliwości jednoznacznego potwierdzenia prawidłowości oszacowań populacji przyjętych w analizie wnioskodawcy. Biorąc pod uwagę powyższe, wydatki płatnika publicznego mogą okazać się inne niż oszacowane w analizach wnioskodawcy z uwagi na możliwe [] liczebności pacjentów spełniających kryteria kwalifikacji do wnioskowanego PL.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji:

- Udziały rynkowe dla leku Saphnelo w wariacie 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, ale wartość średnią z odpowiedzi udzielonych przez ekspertów klinicznych. W uzupełnieniu wymagań minimalnych dostarczonych Agencji wnioskodawca zaznaczył, że „(...) *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.*”
- Wyniki analizy wrażliwości wykazały, że przyjęcie alternatywnych wartości dotyczących rozpowszechnienia terapii lekiem Saphnelo w scenariuszu nowym tj.: scenariusz zakładający szybsze tempo włączenia pacjentów do programu lekowego wpływają na wyniki analizy (zmiana kosztów inkrementalnych [] w 1. roku i [] w 2. roku refundacji). Założenia dotyczące tego parametru wpływają na niepewność wyników. Należy jednak zwrócić uwagę na brak wiarygodnych danych pozwalających na weryfikację założeń przyjętych przez wnioskodawcę.

Komentarz Agencji

Należy zauważyć,

(zgodnie z AE wnioskodawcy, rozdz. 9: *Aktywna postać SLE oraz stosowanie GKS (zwłaszcza w wysokich dawkach) wiążą się bezpośrednio ze wzrostem ryzyka zgonu pacjenta oraz pośrednio ze wzrostem ryzyka wystąpienia uszkodzeń narządów*). W związku z powyższym może też powodować

- Ze względu na oparcie analizy wpływu na budżet na modelowaniu przeprowadzonym w ramach analizy ekonomicznej, ograniczenia analizy ekonomicznej i analizy skuteczności stanowią tym samym ograniczenia analizy wpływu na budżet.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przedstawił wariant minimalny oraz maksymalny analizy, w ramach których testowano wpływ wielkości oszacowanej populacji na wydatki płatnika związane z refundacją leku Saphnelo.

Ponadto wnioskodawca w ramach analizy wrażliwości przeprowadził oszacowania przy przyjęciu alternatywnych założeń dla parametrów:

- cena leku Saphnelo zmniejszona o 5%/zwiększona o 5%,
- podanie anifrolumabu w ramach hospitalizacji – rozliczenie w ramach świadczenia „hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu” na podstawie NFZ 71/2022 DGL,
- uwzględnienie wyłącznie kosztów związanych z programem lekowym – uwzględniono koszty anifrolumabu i obsługi programu lekowego,
- wolniejsze tempo włączania pacjentów do programu lekowego – przyjęto trend wielomianowy,
- szybsze tempo włączania pacjentów do programu lekowego – osiągnięcie docelowych udziałów Saphnelo w scenariuszu nowym w 1. i 2. roku po 6 miesiącach,
- alternatywny sposób naliczania kosztów hospitalizacji – przyjęcie stałego kosztu hospitalizacji niezależnie od długości pobytu,
- nieuwzględnienie kosztu wizyty POZ.

Szczegółowe wyniki analizy wrażliwości zostały przedstawione w poniższej tabeli.

Tabela 47 Wyniki analizy wpływu na budżet: analiza wrażliwości wnioskodawcy – oszacowania z perspektywy płatnika publicznego (NFZ), zmiana kosztów inkrementalnych

Parametr	I rok [mln PLN]	% zmiany	II rok [mln PLN]	% zmiany
Analiza podstawowa				
Scenariusz minimalny				
Scenariusz maksymalny				
Cena leku Saphnelo zmniejszona o 5%				
Cena leku Saphnelo zwiększona o 5%				
Podanie anifrolumabu w ramach hospitalizacji				
Uwzględnienie wyłącznie kosztów związanych z programem lekowym				
Wolniejsze tempo włączania pacjentów do programu lekowego				
Szybsze tempo włączania pacjentów do programu lekowego				
Alternatywny sposób kosztów naliczania hospitalizacji				
Nieuwzględnienie kosztu wizyty POZ				

POZ – Podstawowa Opieka Zdrowotna

Zgodnie z wynikami oszacowań wnioskodawcy największy wpływ na [] wydatków płatnika w porównaniu z wynikami analizy podstawowej ma przyjęcie scenariusza maksymalnego, wówczas wydatki płatnika [] w 1. roku oraz [] w 2. roku refundacji.

Z kolei wariant, który ma największy wpływ na [] wydatków płatnika ma przyjęcie scenariusza minimalnego. Wówczas wydatki płatnika [] w 1. roku refundacji oraz [] w 2. roku refundacji.

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu wskazała na niepewność związaną z oszacowaniem liczebności populacji.

Niemniej biorąc pod uwagę brak wiarygodnych i jednoznacznych danych umożliwiających oszacowanie populacji docelowej, odstąpiono od obliczeń własnych w tym zakresie.

6.4. Komentarz Agencji

Wyniki analizy wpływu na budżet wskazują, że podjęcie pozytywnej decyzji o refundacji produktu leczniczego Saphnelo w ramach programu lekowego „Leczenie chorych z aktywną postacią toczenia rumieniowatego układowego (TRU, SLE) (ICD-10: M32)” wiąże się [] wydatków płatnika publicznego [] w 1. roku refundacji i [] w 2. roku refundacji.

Analiza wrażliwości wykazała, że największy wpływ [] wydatków płatnika w porównaniu z wynikami analizy podstawowej ma przyjęcie scenariusza maksymalnego, wówczas wydatki płatnika [] w 1. roku oraz [] w 2. roku refundacji. Z kolei wariant, który ma największy wpływ na [] wydatków płatnika to przyjęcie scenariusza minimalnego. Wówczas wydatki płatnika [] w 1. roku refundacji oraz [] w 2. roku refundacji.

W opinii analityków Agencji ograniczenia analizy wynikają z niepewności dotyczących oszacowania liczebności populacji docelowej oraz kształtowania się udziałów w rynku wnioskowanej technologii.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

[Redacted text block]

[Redacted text block]

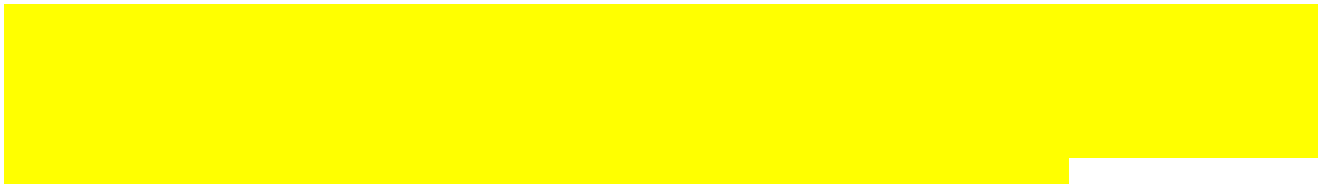
[Redacted text block]

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Uwagi ekspertów klinicznych

Do dnia zakończenia prac nad AWA nie uzyskano żadnej opinii eksperckiej, która mogłaby zostać wykorzystana.

Uwagi analityków Agencji:



9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania leku Saphnelo (anifrolumab) w leczeniu dorosłych chorych z aktywnym, seropozytywnym toczniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo standardowego leczenia,

, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au/>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz/>

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 10.01.2023 r. przy zastosowaniu słów kluczowych Saphnelo i anifrolumab. W wyniku wyszukiwania odnaleziono jedną pozytywną rekomendację (HAS 2022) oraz 2 negatywne (PBAC 2022, G-BA 2022). W dniu 8 lutego przeprowadzono aktualizację wyszukiwania wytycznych refundacyjnych, jednak nie odnaleziono żadnych nowych dokumentów.

W pozytywnej rekomendacji HAS 2022 podkreślono istotne korzyści ze stosowania anifrolumabu w skórnych postaciach tocznia rumieniowatego układowego (SLE) oraz umiarkowane korzyści w pozaskórnych postaciach SLE (ang. *the non-cutaneous forms of SLE*). Ze względu na brak wystarczających dowodów dotyczących skuteczności z refundacji wyłączono populację pacjentów z ciężkim aktywnym toczniowym zapaleniem nerek i ciężkim aktywnym toczniem z zajęciem ośrodkowego układu nerwowego.

W negatywnej rekomendacji niemieckiej organizacji G-BA 2022 wskazano na brak dowodów naukowych bezpośrednio porównujących anifrolumab z belimumabem w docelowej populacji pacjentów i tym samym brak udowodnionej dodatkowej korzyści ze stosowania leku Saphnelo. W negatywnej rekomendacji australijskiej organizacji PBAC 2022 wskazuje się niewielką korzyść kliniczną płynącą z zastosowania anifrolumabu, podkreślono również brak efektywności kosztowej.

Postępowanie w Wielkiej Brytanii (NICE 2022) zostało przerwane z uwagi na niedostarczenie materiałów do oceny przez podmiot odpowiedzialny. Postępowanie w Kanadzie (CADTH 2022) jest aktualnie w toku – planowana data wydania rekomendacji przypada na koniec stycznia 2023 r.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 48. Rekomendacje refundacyjne dla leku Saphnelo (anifrolumab)

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
HAS 2022 (Francja)	Leczenie uzupełniające dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczniem rumieniowatym układowym (SLE) o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia z <u>wyłączeniem</u> ciężkiego aktywnego toczniowego zapalenia nerek i ciężkiego aktywnego tocznia z zajęciem ośrodkowego układu nerwowego.	Rekomendacja pozytywna Saphnelo prawdopodobnie nie będzie miał dodatkowego wpływu na zdrowie publiczne, jednak biorąc pod uwagę wszystkie aspekty (powagę choroby powodującej niepełnosprawność i zagrażającą życiu oraz jej powszechność, niezaspokojoną potrzebę medyczną) Komitet zaleca wpisanie leku na listę leków refundowanych. Komitet wskazuje na istotne korzyści ze stosowania preparatu Saphnelo (anifrolumab) jako leczenia uzupełniającego w skórny SLE oraz umiarkowane korzyści w pozaskórnych postaciach SLE. Zaznaczono brak wystarczających dowodów dotyczących skuteczności leku Saphnelo w przypadku ciężkiego aktywnego toczniowego zapalenia nerek i ciężkiego aktywnego tocznia z zajęciem ośrodkowego układu nerwowego.
PBAC 2022 (Australia)	Leczenie uzupełniające dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczniem	Rekomendacja negatywna Komitet w rekomendacji podkreślił niezaspokojoną potrzebę kliniczną we wnioskowanej populacji pacjentów zaznaczając jednocześnie niewielką korzyść

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
	rumieniowatym układowym (SLE) o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia	kliniczną płynącą z zastosowania anifrolumabu. Zwrócono uwagę na niedoszacowanie i niepewność uzyskanej wartości ICUR. PBAC uznał, że w celu osiągnięcia akceptowalnej efektywności kosztowej konieczne będzie opracowanie poprawionego modelu ekonomicznego oraz obniżenie ceny.
G-BA 2022 (Niemcy)		Rekomendacja negatywna W rekomendacji wskazano, że nie udowodniono dodatkowej korzyści ze stosowania anifrolumabu w porównaniu z belimumabem. W rekomendacji podkreślono brak dowodów naukowych bezpośrednio porównujących anifrolumab z belimumabem w populacji pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia.
NICE 2022 (Wielka Brytania)		Postępowanie przerwane Postępowanie przerwane z uwagi na niedostarczenie materiałów do oceny przez Podmiot Odpowiedzialny.
CADTH 2022 (Kanada)		Postępowanie w toku Planowana data rekomendacji – koniec stycznia 2023

Skróty: CADTH – *Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health*, G-BA – *Gemeinsamer Bundesausschuss*, HAS – *Haute Autorité de Santé*, NICE – *National Institute for Health and Care Excellence*, PBAC – *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*, SLE – toczeń rumieniowaty układowy (ang. *Systemic Lupus Erythematosus*)

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 27.10.2022 r., znak PLR.4500.1625.2022.16.RBO (data wpływu do AOTMiT 27.10.2022 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r. poz. 2555, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Saphnelo, anifrolumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 300 mg, 1 fiol. 2 ml, kod EAN: 2 ml, kod EAN: 05000456072700

w ramach programu lekowego „Leczenie chorych z aktywną postacią toczenia rumieniowatego układowego (TRU, SLE) (ICD-10: M32)”, we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku i treści uzgodnionego programu lekowego.

Problem zdrowotny

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.

Przy właściwym rozpoznaniu i leczeniu 10 lat przeżywa ~80% chorych, a 20 lat – 65%. Jednak u ponad połowy chorych dochodzi do trwałego uszkodzenia narządów. Rokowanie jest gorsze u chorych z toczniowym zapaleniem nerek. Dzięki wczesnemu rozpoznaniu oraz zastosowaniu leczenia immunosupresyjnego i przeciwzapalnego 5 lat od chwili rozpoznania nefropatii toczniowej klasy IV przeżywa 85% chorych. Pomimo leczenia u 10%-20% chorych rozwija się schyłkowa niewydolność nerek. Jednym z czynników predysponujących są nawroty glomerulopatii u ~50% chorych w ciągu 5 lat pomimo prawidłowego rozpoznania i leczenia. Uzyskanie wczesnej remisji wiąże się z dobrym rokowaniem. Umieralność wśród chorych na SLE jest 3 razy większa niż w populacji ogólnej. Przyczyną zgonu we wczesnym okresie choroby są najczęściej zakażenia oraz ciężkie zmiany narządowe, a później – powikłania leczenia, następstwa przyspieszonej miażdżycy oraz zakrzepica.

Alternatywne technologie medyczne

Wnioskodawca jako technologię alternatywną dla anifrolumabu wskazał najlepsze leczenie standardowe +/- placebo. Wybór komparatorów dokonany przez wnioskodawcę jest zgodny z aktualną praktyką kliniczną. Należy także zauważyć, że Saphnelo jest lekiem uzupełniającym i nie może zastąpić żadnego z leków stosowanych w terapii standardowej. Wnioskodawca dodatkowo wskazuje, że belimumab oraz rytuksymab nie powinny stanowić technologii alternatywnej dla leku Saphnelo, co analitycy Agencji uznali za zasadne. Dodatkowo warto wskazać, że zgodnie z danymi NFZ w latach 2018-2021 rytuksymab zrefundowano w ramach RDTL u 6 pacjentów, natomiast belimumab u 3 pacjentów. Liczba pacjentów jest zatem niewielka i nie będzie mieć znaczącego wpływu na wielkość populacji docelowej.

Skuteczność kliniczna

W AWA przedstawiono wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa dla najważniejszych, istotnych klinicznie punktów końcowych w leczeniu toczenia rumieniowatego układowego zgodnie z wytycznymi EMA 2015 i EULAR 2019.

Do analizy klinicznej włączono 3 badania RCT dot. oceny skuteczności i bezpieczeństwa ANI+SoC vs. PLC+SoC, u dorosłych pacjentów z toczniem rumieniowatym układowym o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego pomimo standardowego leczenia: badanie MUSE, TULIP-1, TULIP-2. Wnioskodawca przedstawił również wyniki badania RCT TULIP-LN1 dot. oceny skuteczności i bezpieczeństwa ANI+SoC vs. PLC+SoC w populacji chorych z aktywnym, proliferacyjnym toczniowym zapaleniem nerek o postaci umiarkowanej i odpowiednimi wartościami parametrów nerkowych UPCR (stosunek białka do kreatyniny w moczu) i eGFR (szacunkowy wskaźnik filtracji kłębuszkowej), pomimo leczenia w stabilnych dawkach doustnymi kortykosteroidami oraz mykofenolanem mofetylu.

Na podstawie badań MUSE, TULIP-1 i 2 wnioskodawca przeprowadził metaanalizę dla punktów końcowych tj. poprawa objawów zmęczenia wg skali FACIT-F; odpowiedź BICLA oraz utrzymująca się odpowiedź BICLA przez przynajmniej 12 mies. ocena w tyg. 4-52; odpowiedź SRI; średnia zmiana wyniku w skali SLEDAI-2K; średnia zmiana wyniku CLASI o $\geq 50\%$ oraz poprawa CLASI o $\geq 50\%$ utrzymująca się do 52 tyg. wśród chorych z wyjściowym CLASI ≥ 10 ; częstości zaostrzeń TRU, zmniejszenie dawki GKS do docelowego poziomu ($\leq 7,5$ mg/dzień) po 52 tyg. leczenia oraz punktów końcowych dot. oceny bezpieczeństwa: zdarzenia

niepożądane, zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania, ciężkie zdarzenia niepożądane, przerwanie leczenia z powodu AE.

Dodatkowo uwzględniono wyniki opublikowanych zbiorczych analiz post-hoc badań MUSE, TULIP-1 i TULIP-2: Vital 2022, Furie 2021, Morand 2022, Bruce 2022b, Tummala 2021, Morand 2021 (abs. konf.), Kalunian 2022 (4-letnia faza przedłużona badań TULIP 1 i 2 dot. ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ANI).

W przypadku punktów końcowych, dla których nie udało się przeprowadzić metaanalizy ze względu m.in. na różnice w definicjach, przedstawiono wyniki bezpośrednio z badań pierwotnych.

Zgodnie z wynikami analizy klinicznej wykazano IS różnice pomiędzy ANI+SoC vs. PLC+SoC na korzyść wnioskowanej terapii, po 52 tyg. obserwacji w ocenie:

- poprawy zmęczenia wg skali FACIT-F (RB=1,28 (95% CI: 1,06; 1,55), metaanaliza wnioskodawcy badań MUSE, TULIP-1 i 2),
- istotnej klinicznie poprawy jakości życia w skali SF-36: w domenie funkcjonowania psychicznego (poprawa o $\geq 2,5$ punktu, Strand 2022 - analiza zbiorcza badań TULIP-1 i 2) oraz domenie funkcjonowania fizycznego (poprawa o $\geq 2,5$ lub $\geq 3,4$ punkty) (Strand 2022 oraz Vital 2022 - analizy zbiorcze badań TULIP-1 i 2). W analizie zbiorczej Vital 2022 (badań TULIP-1 i 2) oraz badaniu MUSE zastosowano ponadto alternatywne definicje istotnej klinicznie poprawy jakości życia w skali SF-36, w domenie funkcjonowania psychicznego, które zostały zdefiniowane jako poprawy odpowiednio o $\geq 4,6$ pkt. oraz o $\geq 3,8$ pkt. - nie wykazano IS różnic między grupami ANI+SoC vs. PLC+SoC, w tym zakresie.
- odpowiedzi na leczenie według kryteriów BICLA (Vital 2022 - analiza zbiorcza badań TULIP-1 i 2 oraz metaanaliza wnioskodawcy badań MUSE, TULIP-1 i 2, RB=1,59 (95% CI: 1,33; 1,89),
- jednoczesnej odpowiedzi BICLA i dodatkowo: trwałego zmniejszenia dawki GKS (RB=1,69 (95% CI: 1,38; 2,06), braku zaostrzeń po 12 tyg. leczenia (RB=1,88 (95% CI: 1,53; 2,30)), odpowiedzi SRI4 (RB=1,71 (95% CI: 1,42; 2,06)), osiągnięcia zarówno trwałego zmniejszenia GKS, jak i braku zaostrzeń choroby po 12 tyg. leczenia (RB=2,05 (95% CI: 1,61; 2,61), a także utrzymania się odpowiedzi wg kryteriów BICLA przez przynajmniej rok (RB=4,79 (95% CI: 2,15; 10,69)) (metaanaliza wnioskodawcy badań MUSE, TULIP-1 i 2).

Ponadto odnotowano IS wyższe prawdopodobieństwo w grupie pacjentów stosujących ANI+SoC vs PLC+SoC uzyskania odpowiedzi wg kryteriów SRI4 (RB=1,30 (1,11; 1,52), Vital 2022 - analiza zbiorcza badań TULIP-1 i 2) oraz SRI7 i SRI8 (odpowiednio RB=1,62 (95% CI: 1,27; 2,08) oraz RB=1,59 (95% CI: 1,23; 2,05), metaanaliza wnioskodawcy badań MUSE, TULIP-1 i 2). Metaanaliza wnioskodawcy badań MUSE, TULIP-1 i 2 wykazała natomiast brak IS różnic między ocenianymi terapiami w prawdopodobieństwie uzyskania odpowiedzi SRI4, SRI5 i SRI6.

W zakresie oceny aktywności choroby w grupie ANI+SoC vs. PLC+SoC, po 52 tygodniach wykazano IS:

- wyższą średnią redukcję punktacji SLEDAI-2K (MD=-0,86 (95% CI: -1,57; -0,16), różnica między grupami nie osiągnęła jednak istotności klinicznej) (metaanaliza wnioskodawcy badań TULIP-1 i TULIP-LN1),
- wyższą średnią zmianę wyniku w skali BILAG (MD=-2,30 (95% CI: -4,11; -0,49), wyniki badania TULIP-1, w pozostałych badaniach RCT brak wyników dla tak zdefiniowanego punktu końcowego),
- większą szansę uzyskania stanu niskiej aktywności choroby (LLDAS) (OR=1,8 (95% CI: 1,2; 2,8), Morand 2021 – analiza zbiorcza badań TULIP-1 i 2),
- większe prawdopodobieństwo poprawy CLASI o $\geq 50\%$ (RB=1,52 (95% CI: 1,09; 2,11) oraz utrzymującej się poprawy CLASI o $\geq 50\%$ do 52 tyg. wśród chorych z wyjściowym CLASI ≥ 10 (HR=1,74 (95% CI: 1,17; 2,58) (skala CLASI dot. pacjentów ze zmianami skórnymi – metaanaliza wnioskodawcy badań MUSE, TULIP-1 i 2).

Ponadto w badaniu MUSE oceniono punkty końcowe dot. poprawy klinicznej w skali SLEDAI-2K, po 52 tygodniach obserwacji. Wykazano IS większą szansę uzyskania popraw w grupie pacjentów stosujących ANI+SoC w porównaniu do PLC+SoC w zakresie uzyskania poprawy istotnej klinicznej (OR=2,35 (95% CI: 1,45; 3,81)), niskiej aktywności choroby (OR=2,68 (95% CI: 1,53; 4,70) oraz remisji (OR=2,66 (95% CI: 1,25; 5,64)).

Metaanaliza wnioskodawcy badań TULIP-1 i TULIP-2 wykazała także IS większą redukcję średniej rocznej częstości zaostrzeń TRU w grupie ANI+SoC, w porównaniu z PLC+SoC (RR=0,75 (95% CI: 0,59; 0,95)). Ponadto odnotowano, że czas do wystąpienia pierwszego zaostrzenia TRU był istotnie statystycznie dłuższy w grupie ANI+SoC w porównaniu do PLC+SoC (analiza połączona Furie 2021 oraz metaanaliza wnioskodawcy badań TULIP-1 i 2, HR=0,70 (95% CI: 0,56; 0,89)).

Metaanaliza wnioskodawcy badań MUSE, TULIP-1 i 2 wykazały również IS większe prawdopodobieństwo zmniejszenia dawki GKS do poziomu $\leq 7,5$ mg/dzień (RB=1,60 (95% CI: 1,27; 2,01), a także zmniejszenia liczby tkliwych lub opuchniętych stawów o przynajmniej 50% (RB=1,31 (95% CI: 1,04; 1,65) w grupie stosującej ANI+SoC, w porównaniu do PLC+SoC po 52 tygodniach leczenia, co potwierdziły również wyniki analizy zbiorczej Vital 2022 (badań TULIP-1 i 2).

W odniesieniu do pacjentów z aktywnym, proliferacyjnym toczniowym zapaleniem nerek w badaniu TULIP-LN1 po 52 tyg. obserwacji nie uzyskano IS różnic między grupami ANI+SoC i PLC+SoC w ocenie prawdopodobieństwa uzyskania: CRR, aCRR, CRR przy stosunku białka do kreatyniny w moczu $\leq 0,5$ mg/mg, utrzymania redukcji GKS, a także CRR z utrzymaną redukcją GKS.

Faza przedłużona badań TULIP 1 i 2 (4-letni okres obserwacji) – w publikacji Kalunian 2022 podkreślono, że w trakcie fazy przedłużonej pacjenci w grupie ANI uzyskali większą średnią poprawę wyniku SLEDAI-2K w porównaniu do grupy PLC, nie podano jednak informacji o IS różnicach między grupami. Poprawa średniego wyniku SLEDAI-2K utrzymywała się w czasie do 218 tygodni obserwacji i średnia aktywność choroby pozostawała niska w grupie leczonej ANI przez cały okres badania. Na końcu 4-letniego okresu obserwacji 9,9% pacjentów w grupie ANI i 29,3% w PLC stosowało GKS w dawce $>7,5$ mg/dziennie (różnica między grupami była IS na korzyść ANI, RR=0,33 (95% CI: 0,23; 0,49)). Natomiast 36,4% pacjentów leczonych ANI nie stosowało dodatkowo GKS, a 74,4% otrzymywało GKS w dawce 0 do ≤ 5 mg/dziennie.

Analiza bezpieczeństwa

Analiza bezpieczeństwa na podstawie metaanalizy wnioskodawcy badań MUSE, TULIP-1 i 2, TULIP-LN1 wykazała IS większe ryzyko wystąpienia jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych w grupie ANI+SoC vs. PLC+SoC po 52 tyg. obserwacji. Nie wykazano natomiast istotnych statystycznie różnic między grupami w ocenie ryzyka wystąpienia: ciężkich zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania, przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych oraz zgonu z powodu zdarzeń niepożądanych.

Na podstawie danych z analizy zbiorczej Tummała 2021 (badania MUSE, TULIP-1 i 2) oraz danych z badania TULIP-LN1 wnioskodawca przeprowadził metaanalizę dla punktów końcowych dot. poszczególnych AESI oraz AE. W AWA przedstawiono poszczególne AE oraz ASEI, które wystąpiły u $\geq 5\%$ pacjentów w którejkolwiek z grup w badaniach MUSE, TULIP-1 i 2 oraz TULIP-LN1 po 52 tygodniach obserwacji. Wśród powyższych poszczególnych zdarzeń niepożądanych nie stwierdzono IS różnic pomiędzy analizowaną terapią, a PLC w ocenie częstości wystąpienia: nieoportunistycznych, poważnych zakażeń, reakcji związanych z wlewem leku, zakażeń dróg moczowych, zapalenia śluzówki nosa i gardła, zapalenia oskrzeli, kaszlu, bólu głowy, nudności. Odnotowano natomiast istotne statystycznie wyższe ryzyko wystąpienia półpaśca (RR=3,84 (95% CI: 1,94; 7,61), zakażeń górnych dróg oddechowych (RR=1,53 (95% CI: 1,10; 2,11) oraz niższe ryzyko wystąpienia biegunki (RR=0,50 (95% CI: 0,28; 0,88) w grupie ANI, w porównaniu do PLC.

Faza przedłużona badań TULIP 1 i 2 (4-letni okres obserwacji) – profil bezpieczeństwa terapii ANI w fazie przedłużonej był podobny do obserwowanego w badaniach TULIP 1 i 2. Różnice między grupami nie były IS w ocenie ryzyka wystąpienia AEs: jakichkolwiek, ciężkich, poważnych oraz specjalnego zainteresowania, a także zgonu i przerwania leczenia z powodu AEs. Nie wykazano, także IS różnic między grupami w ocenie ryzyka wystąpienia AEs (występujących u $\geq 5\%$ pacjentów, w którejkolwiek z grup) tj. ciężkie zakażenia nieoportunistyczne, półpasiec, utajona gruźlica, grypa.

Ograniczeniem analizy klinicznej jest brak badań dotyczących efektywności praktycznej stosowania anifrolumabu we wnioskowanym wskazaniu.

), w każdym z włączonych badań wykluczano pacjentów z ciężkim aktywnym toczniem rumieniowatym, z zajęciem ośrodkowego układu nerwowego oraz ciężkim aktywnym toczniowym zapaleniem nerek. W uwzględnionych badaniach nie zaplanowano także oceny przeżycia całkowitego.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Celem analizy wnioskodawcy była ocena efektywności kosztowej stosowania produktu leczniczego Saphnelo (anifrolumab) jako leczenia uzupełniającego w leczeniu dorosłych chorych z aktywnym, seropozytywnym toczniem rumieniowatym układowym (TRU, ang. SLE – systemic lupus erythematosus) o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo standardowego leczenia obejmującego stosowanie glikokortykosteroidów (GKS) w wysokich dawkach oraz co najmniej dwóch leków spośród rekomendowanych dla danej postaci klinicznej.

Przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności w dożywotnym horyzoncie czasowym, a jako komparator przyjęto kontynuację dotychczas stosowanej farmakoterapii w ramach standardowego postępowania medycznego (SoC).

Populacja uwzględniona w analizie podstawowej to [REDACTED]

[REDACTED] Opcjonalnie w analizie dodatkowej uwzględniono populację rejestracyjną – zgodną z kryteriami włączenia do badań III fazy dla wnioskowanej technologii (TULIP-1 i TULIP-2), tj. dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, stosujący wyjściowo GKS lub co najmniej jeden lek z grupy pomimo stosowania standardowego leczenia obejmującego co najmniej jeden lek przeciwmalaryczny i/lub immunosupresyjny.

Wyniki analizy kosztów użyteczności wskazują, iż [REDACTED] populacji rejestracyjnej terapia anifrolumabem dodana do standardowego leczenia SLE w porównaniu do standardowego leczenia SLE [REDACTED]

Wyznaczona przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi [REDACTED] dla porównania z SoC. Oszacowana wartość ceny zbytu netto jest [REDACTED] względem ceny wnioskowanej ([REDACTED])

[REDACTED] Natomiast w przypadku populacji rejestracyjnej wyznaczona przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi [REDACTED] dla porównania z SoC. Oszacowana wartość ceny zbytu netto jest [REDACTED] względem ceny wnioskowanej.

W związku z faktem, iż Saphnelo stanowi terapię dodaną do standardowego leczenia, a jednocześnie do analizy klinicznej włączono randomizowane badanie kliniczne, w którym wykazano wyższość stosowania wnioskowanej technologii (ANI+SoC) nad komparatorem (PLC+SoC), w opinii analityków Agencji nie zachodzą okoliczności wynikające z **art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji**.

Przeprowadzona przez wnioskodawcę analiza ekonomiczna charakteryzuje się kilkoma ograniczeniami:

- Wnioskodawca na podstawie długookresowych danych dotyczących stosowania leków biologicznych w innych chorobach tkanki łącznej lub stawów przyjął, iż efekt kliniczny stosowania anifrolumabu, obserwowany w ramach badań RCT, będzie utrzymywał się tak długo jak długo pacjent będzie pozostawał na leczeniu. Powyższe założenie jest obarczone znaczną niepewnością z uwagi na brak długookresowych badań dla anifrolumabu.

[REDACTED] W modelu założono, że pacjenci, którzy nie odpowiadają na leczenie anifrolumabem po 1. roku, kończą leczenie w programie, a następnie kontynuują leczenie wyłącznie SoC przez cały horyzont analizy niezależnie od aktywności choroby. Należy zauważyć, że [REDACTED]

[REDACTED] W modelu AE odpowiedź na leczenie definiowano wg pojedynczego kryterium (SLEDAI-2K w analizie podstawowej oraz BICLA w analizie scenariuszy). [REDACTED]

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Wyniki analizy wpływu na budżet wskazują, że podjęcie pozytywnej decyzji o refundacji produktu leczniczego Saphnelo w ramach programu lekowego „Leczenie chorych z aktywną postacią toczenia rumieniowatego

układowego (TRU, SLE) (ICD-10: M32)” wiąże się [redacted] wydatków płatnika publicznego [redacted] w 1. roku refundacji i [redacted] w 2. roku refundacji.

Analiza wrażliwości wykazała, że największy wpływ [redacted] wydatków płatnika w porównaniu z wynikami analizy podstawowej ma przyjęcie scenariusza maksymalnego, wówczas wydatki płatnika [redacted] w 1. roku oraz [redacted] w 2. roku refundacji. Z kolei wariant, który ma największy wpływ na [redacted] wydatków płatnika to przyjęcie scenariusza minimalnego. Wówczas wydatki płatnika [redacted] w 1. roku refundacji oraz [redacted] w 2. roku refundacji.

W opinii analityków Agencji ograniczenia analizy wynikają z niepewności dotyczących oszacowania liczebności populacji docelowej oraz kształtowania się udziałów w rynku wnioskowanej technologii.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Do dnia zakończenia prac nad AWA nie uzyskano żadnej opinii eksperckiej, która mogłaby zostać wykorzystana.

Uwagi analityków Agencji: [redacted]

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono jedną pozytywną rekomendację (HAS 2022) oraz 2 negatywne (PBAC 2022, G-BA 2022). W pozytywnej rekomendacji HAS 2022 podkreślono istotne korzyści ze stosowania anifrolumabu w skórnych postaciach tocznia rumieniowatego układowego (SLE) oraz umiarkowane korzyści w pozaskórnych postaciach SLE. Ze względu na brak wystarczających dowodów dotyczących skuteczności z refundacji wyłączono populację pacjentów z ciężkim aktywnym toczniowym zapaleniem nerek i ciężkim aktywnym toczniem z zajęciem ośrodkowego układu nerwowego. W negatywnej rekomendacji niemieckiej organizacji G-BA 2022 wskazano na brak dowodów naukowych bezpośrednio porównujących anifrolumab z belimumabem w docelowej populacji pacjentów i tym samym brak udowodnionej dodatkowej korzyści ze stosowania leku Saphnelo. W negatywnej rekomendacji australijskiej organizacji PBAC 2022 wskazuje się niewielką korzyść kliniczną płynącą z zastosowania anifrolumabu, podkreślono również brak efektywności kosztowej.

Postępowanie w Wielkiej Brytanii (NICE 2022) zostało przerwane z uwagi na niedostarczenie materiałów do oceny przez Podmiot Odpowiedzialny. Postępowanie w Kanadzie (CADTH 2022) jest aktualnie w toku – planowana data wydania rekomendacji przypada na koniec stycznia 2023 r.

Uwagi dodatkowe

Brak.

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały wszystkich wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 50. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
W ramach analizy ekonomicznej		
<p>1. 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).</p> <p>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.</p>	NIE	<p>Powtórzono wyjaśnienie z analizy ekonomicznej.</p> <p>Analitycy Agencji pozostają na stanowisku, iż brak uwzględnienia ww. parametru może skutkować niedoszacowaniem liczebności populacji.</p>
W ramach analizy wpływu na budżet		
<p>2. 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).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> BIA nie zawiera oszacowania rocznej liczebności populacji docelowej, wskazanej we wniosku (§ 6 ust. 1 pkt 1 lit. b Rozporządzenia).</p> <p>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 ≥ 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.</p>	NIE	<p>Powtórzono wyjaśnienie z analizy ekonomicznej.</p> <p>Analitycy Agencji pozostają na stanowisku, iż brak uwzględnienia ww. parametru może skutkować niedoszacowaniem liczebności populacji.</p>
<p>3. BIA nie zawiera minimalnego i maksymalnego wariantu oszacowania, o którym mowa w pkt 6 (§ 6 ust. 1 pkt 7 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> Podkreślić należy, że udziały rynkowe dla leku Saphnelo w wariacie 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 wariacie maksymalnym może być niedoszacowana."</p>	NIE	<p>Powtórzono wyjaśnienie z analizy wpływu na budżet.</p> <p>Niemniej analitycy Agencji pozostają na stanowisku, iż nieuwzględnienie ww. parametru może skutkować niedoszacowaniem wariantu maksymalnego.</p>

13. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- Bruce 2022a** Bruce I N, et al., Indirect treatment comparison of anifrolumab efficacy versus belimumab in adults with systemic lupus erythematosus. *J Comp Eff Res* 2022; 11(10):765-777
- Bruce 2022b** Bruce I N, et al., Concordance and discordance in SLE clinical trial outcome measures: analysis of three anifrolumab phase 2/3 trials. *Ann Rheum Dis* 2022
- Bruce 2023** Bruce IN, et al., Time to onset of clinical response to anifrolumab in patients with SLE: pooled data from the phase III TULIP-1 and TULIP-2 trials, *Lupus Science & Medicine* 2023; doi:10.1136/lupus-2022-000761
- Fairley 2019** Fairley JL, et al., Management of cutaneous manifestations of lupus erythematosus: A systematic review. *Semin Arthritis Rheum* 2020; 50(1):95-127
- Furie 2017** Furie R, et al., Anifrolumab, an Anti-Interferon- α Receptor Monoclonal Antibody, in Moderate-to-Severe Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum* 2017; 69(2):376-386
- Furie 2018** Furie R, et al., Systemic Lupus Erythematosus (SLE) Responder Index response is associated with global benefit for patients with SLE. *Lupus* 2018; 27(6):955-962
- Furie 2019** Furie RA, et al., Type I interferon inhibitor anifrolumab in active systemic lupus erythematosus (TULIP-1): a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Rheumat* 2019; 1(4):e208-e219
- Furie 2021** Furie R, et al., Anifrolumab reduces flare rates in patients with moderate to severe systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2021; 30(8):1254-1263
- Furie 2021a** Furie R, et al., Efficacy of Anifrolumab in Patients with SLE Previously Treated with Biologics: Post Hoc Analysis of Data from 2 Phase 3 Trials [abstract]. *Arthritis Rheumatol.* 2021; 73 (suppl 10). <https://acrabstracts.org/abstract/efficacy-of-anifrolumab-in-patients-with-sle-previously-treated-with-biologics-post-hoc-analysis-of-data-from-2-phase-3-trials/>. Accessed February 16, 2022.
- Kalunian 2021** Kalunian K, et al., Anifrolumab Results in Favorable Responses Regardless of SLE Disease Duration: Post Hoc Analysis of Data from 2 Phase 3 Trials [abstract]. *Arthritis Rheumatol.* 2021; 73 (suppl 10). <https://acrabstracts.org/abstract/anifrolumab-results-in-favorable-responses-regardless-of-sle-disease-duration-post-hoc-analysis-of-data-from-2-phase-3-trials/>
- Kalunian 2022** Kalunian KC, et al., A Randomized, Placebo-Controlled Phase III Extension Trial of the Long-Term Safety and Tolerability of Anifrolumab in Active Systemic Lupus Erythematosus, *Arthritis & Rheumatology*, 2022, DOI 10.1002/art.42392
- Koh 2020** Koh JWH, et al., Biologics targeting type I interferons in SLE: A meta-analysis and systematic review of randomised controlled trials. *Lupus* 2020; 29(14):1845-1853
- Lee 2021** Lee YH, et al., Anifrolumab for the treatment of active systemic lupus erythematosus: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Anifrolumab zur Behandlung des aktiven systemischen Lupus erythematosus: eine Metaanalyse randomisierter kontrollierter Studien* 2021; 80(10):988-994
- Lee 2023** Lee YH, et al., Comparative Efficacy and Safety of Biological Agents in the Treatment of Lupus Nephritis: A Network Meta-Analysis, *Pharmacology* 2023, DOI: 10.1159/000527223
- Liu 2022** Liu Z, et al., Evaluation of anifrolumab safety in systemic lupus erythematosus: A meta-analysis and systematic review, *Front. Immunol*, 2022, doi: 10.3389/fimmu.2022.996662
- Manzi 2021** Manzi S, et al., SLE Treatment History and Anifrolumab Efficacy by Baseline Standard Therapies in Patients with SLE from 2 Phase 3 Trials [abstract]. *Arthritis Rheumatol.* 2021; 73 (suppl 10). <https://acrabstracts.org/abstract/sle-treatment-history-and-anifrolumab-efficacy-by-baseline-standard-therapies-in-patients-with-sle-from-2-phase-3-trials/>. Accessed February 16, 2022.
- Manzi 2022** Manzi S, et al. OP0282 Impact of anifrolumab on neuropsychiatric manifestations of depression and suicidality in patients with systemic lupus erythematosus. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2022;81:187-188. https://ard.bmj.com/content/81/Suppl_1/187
- Merrill 2018** Merrill JT, et al., Anifrolumab effects on rash and arthritis: Impact of the type I interferon gene signature in the phase IIb MUSE study in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus Sci Med* 2018; 5(1)
- Morand 2018** Morand EF, et al., Lupus Low Disease Activity State (LLDAS) attainment discriminates responders in a systemic lupus erythematosus trial: post-hoc analysis of the Phase IIb MUSE trial of anifrolumab. *Ann Rheum Dis* 2018; 77(5):706-713
- Morand 2020** Morand EF, et al., TULIP-2 Trial Investigators. Trial of Anifrolumab in Active Systemic Lupus Erythematosus. *N Engl J Med.* 2020;382(3):211-221.

Morand 2020	Morand EF, et al., Trial of Anifrolumab in Active Systemic Lupus Erythematosus. <i>N Engl J Med</i> 2020; 382(3):211-221
Morand 2021	Morand E, et al., Attainment of the Lupus Low Disease Activity State in Response to Anifrolumab in 2 Phase 3 Trials [abstract]. <i>Arthritis Rheumatol.</i> 2021; 73 (suppl 10). https://acrabstracts.org/abstract/attainment-of-the-lupus-low-disease-activity-state-in-response-to-anifrolumab-in-2-phase-3-trials/ . Accessed February 16, 2022.
Morand 2022	Morand EF, et al. Efficacy of anifrolumab across organ domains in patients with moderate-to-severe systemic lupus erythematosus: a post-hoc analysis of pooled data from the TULIP-1 and TULIP-2 trials. <i>The Lancet Rheumatology</i> . Published online February 2022, doi:10.1016/S2665-9913(21)00317-9
Steiger 2022	Steiger A, et al., Biological drugs for systemic lupus erythematosus or active lupus nephritis and rates of infectious complications. Evidence from large clinical trials, 2022, <i>Front. Immunol</i> , doi: 10.3389/fimmu.2022.99970
Strand 2022	Strand V, et al., Clinical meaningfulness of a British Isles Lupus Assessment Group-based Composite Lupus Assessment response in terms of patient-reported outcomes in moderate to severe systemic lupus erythematosus: a post-hoc analysis of the phase 3 TULIP-1 and TULIP-2 trials of anifrolumab. <i>The Lancet Rheumatology</i> 2022; 4(3):e198-e207
Tummala 2021	Tummala R, et al., Safety profile of anifrolumab in patients with active SLE: an integrated analysis of phase II and III trials. <i>Lupus Sci Med</i> 2021
Van Vollenhoven 2022	Van Vollenhoven R, et al. POS0709. Sustained BICLA and BILAG organ domain responses in patients with systemic lupus erythematosus (SLE) receiving anifrolumab in two phase 3 trials. <i>Annals of the Rheumatic Diseases</i> 2022;81:635-636.
Vital 2022	Vital E M, et al., Anifrolumab efficacy and safety by type I interferon gene signature and clinical subgroups in patients with SLE: post hoc analysis of pooled data from two phase III trials. <i>Ann Rheum Dis</i> 2022
Werth 2020	Werth V, et al., Early and Sustained Reduction in Severity of Skin Disease with Anifrolumab Treatment in Patients with Active SLE Measured by the Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index (CLASI): Pooled Data from 2 Phase 3 Studies [abstract]. <i>Arthritis Rheumatol.</i> 2020; 72 (suppl 10).
Werth 2022	Werth V, et al. POS0367 Improvement of individual mucocutaneous manifestations in patients with systemic lupus erythematosus treated with anifrolumab. <i>Annals of the Rheumatic Diseases</i> 2022;81:436-437. https://ard.bmj.com/content/81/Suppl_1/436.2

Rekomendacje kliniczne i finansowe

BAD 2021	O’Kane D. et al., British Association of Dermatologists guidelines for the management of people with cutaneous lupus erythematosus 2021, <i>British Journal of Dermatology</i>
BSR 2018	Gordon C. et al., The British Society for Rheumatology guideline for the management of systemic lupus erythematosus in adults, <i>Rheumatology</i> , 2018, doi:10.1093/rheumatology/kex286
EULAR 2019	Fanouriakis A. et al., 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus, <i>Ann Rheum Dis</i> , 2019
EULAR/ERA-EDTA 2019	Fanouriakis A., et al., 2019 Update of the Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association–European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA–EDTA) recommendations for the management of lupus nephritis, <i>Ann Rheum Dis</i> , 2020
G-BA 2022	Tragende Gründe zum 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 erythematosus), Vom 6. Oktober 2022 https://www.g-ba.de/beschluesse/5646/ (data dostęp: 12.01.2023 r.)
HAS 2022	AVIS SUR LES MÉDICAMENTS anifrolumab SAPHNELO 300 mg, solution à diluer pour perfusion Première évaluation Adopté par la Commission de la transparence le 7 décembre 2022 https://www.has-sante.fr/jcms/p_3395767/fr/saphnelo-anifrolumab-lupus-erythemateux-systemique (data dostęp: 12.01.2023 r.)
KDIGO 2021	KDIG, Clinical Practice Guideline For The Management Of Glomerular Diseases. <i>Kidney International</i> , 2021, https://www.kidney-international.org/action/showPdf?pii=S0085-2538%2821%2900562-7
PBAC 2022	Public Summary Document – July 2022 PBAC Meeting 1 5.01 ANIFROLUMAB, Solution concentrate for I.V. infusion 300 mg in 2 mL, Saphnelo®, AstraZeneca Pty Ltd. https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2022-07/Anifrolumab-Saphnelo-PSD-july-2022 (data dostęp: 12.01.2023 r.)

PTD 2022 Woźniak A. et al., Cutaneous lupus erythematosus. Diagnostic and therapeutic recommendations of the Polish Dermatological Society, Skórna postać tocznia rumieniowatego. Rekomendacje diagnostyczno-terapeutyczne Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego, Dermatol Rev/Przeegl Dermatol 2018, DOI: <https://doi.org/10.5114/dr.2018.75581>

Pozostałe publikacje

ChPL Saphnelo https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/saphnelo-epar-product-information_pl.pdf <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/saphnelo> (data dostępu: 06.02.2023 r.)

EMA 2015 European Medicines Agency, Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of systemic lupus erythematosus and lupus nephritis, 2015

Interna Szczeklika 2021 Interna Szczeklika 2021, Gajewski P. MP Kraków 2021, wyd. 12

Obwieszczenie MZ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2023 r.

14. Załączniki

- Zał. 1. ██ – Saphnelo (anifrolumab) w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia. Analiza problemu decyzyjnego. Aestimo s.c., Wersja 1.0, Kraków, 2022;
- Zał. 2. ██ – Saphnelo (anifrolumab) w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia. Analiza kliniczna. Aestimo s.c., Wersja 1.0, Kraków, 2022;
- Zał. 3. ██ – Saphnelo (anifrolumab) w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia. Analiza ekonomiczna. Aestimo s.c., Wersja 1.0, Kraków, 2022;
- Zał. 4. ██ – Saphnelo (anifrolumab) w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia. Analiza wpływu na budżet. Aestimo s.c., Wersja 1.0, Kraków, 2022;
- Zał. 5. ██ – Saphnelo (anifrolumab) w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia. Analiza racjonalizacyjna. Aestimo s.c., Wersja 1.0, Kraków, 2022;
- Zał. 6. Saphnelo (anifrolumab) w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia. Odpowiedzi na ocenę zgodności z wymaganiami minimalnymi i uzupełnienie analiz. Aestimo s.c., Kraków, 2022