



Rekomendacja nr 18/2023

z dnia 21 lutego 2023 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

w sprawie oceny leku Saphnelo (anifrolumab)

w ramach programu lekowego:

**„Leczenie chorych z aktywną postacią toczenia rumieniowatego
układowego (TRU, SLE) (ICD-10: M32)”**

Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Saphnelo (anifrolumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych z aktywną postacią toczenia rumieniowatego układowego (TRU, SLE) (ICD-10: M32)”.

Uzasadnienie rekomendacji

W analizie klinicznej oceniono skuteczność i bezpieczeństwo anifrolumabu (ANI) stosowanego z terapią standardową (SoC) względem SoC u dorosłych chorych z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym (SLE) o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia.

W wyniku przeglądu systematycznego zidentyfikowano badania z randomizacją: MUSE, TULIP-1, TULIP-2. Metaanaliza wyników tych badań wykazała przewagę ocenianego leczenia względem komparatora w zakresie m.in. prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie według kryteriów BICLA (w okresie 52 tygodni): RB = 1,59 (95% CI: 1,33; 1,89), $p < 0,0001$, NNT = 7 (95% CI: 5; 10). Nie osiągnięto redukcji punktów w skali SLEDAI o ≥ 4 , którą uznaje się za istotną klinicznie w aktywnym SLE.

Z oszacowań analizy ekonomicznej (CUA) wynika, że zastosowanie ocenianej technologii

Wzięto również pod uwagę, że prognozowany [redacted] wydatków związany z finansowaniem produktu Saphnelo (anifrolumab), z perspektywy NFZ, oszacowano na ok.: [redacted] w 1. roku i [redacted] w 2. roku refundacji. Ograniczenia przeprowadzonej analizy wpływu na budżet wynikają z niepewności dotyczących oszacowania liczebności populacji docelowej.

Wnioskodawca [redacted]

Oceniana technologia nie została wymieniona w żadnej z odnalezionych rekomendacji klinicznych (opublikowane przed datą rejestracji produktu Saphnelo).

Odnalezione negatywne rekomendacje refundacyjne dotyczące analizowanej technologii (PBAC 2022, G-BA 2022) wskazywały na ograniczoną korzyść terapii i nieopłacalność kosztową leku. W pozytywnej rekomendacji (HAS 2022) natomiast podkreślono korzyści ze stosowania anifrolumabu w skórnych postaciach SLE oraz umiarkowane korzyści w pozaskórnych postaciach SLE.

W ślad za propozycją Rady Przejrzystości sugeruje się rozważenie objęcia refundacją w ramach jednego programu lekowego leków biologicznych u chorych z ciężkim aktywnym SLE i ewentualne uwzględnienie w nim leków dotychczas dostępnych w trybie ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego:

- Saphnelo, anifrolumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 300 mg, 1 fiol. 2 ml, kod EAN: 05000456072700, cena zbytu netto: [REDACTED]

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatnie w ramach programu lekowego, w nowej grupie limitowej.

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.

Etiologia choroby pozostaje nieznana. Istotną rolę przypisuje się czynnikom genetycznym, hormonalnym, środowiskowym i złożonym zaburzeniom immunologicznym. Wśród objawów ogólnych (występujących u 50-100% chorych) wskazuje się osłabienie i łatwą męczliwość, stan podgorączkowy lub gorączkę czy utratę masy ciała.

SLE należy do chorób wieloukładowych, rzadko ograniczonych do jednego lub kilku narządów, diagnostyka opiera się na obrazie klinicznym oraz wynikach badań serologicznych.

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 [REDACTED]

Częstość występowania SLE w populacji rasy białej wynosi 20-50:100 000. Zapadalność szacuje się natomiast na 3-5/100 000 osób rocznie. Nie odnaleziono danych epidemiologicznych odnoszących się bezpośrednio do populacji docelowej w Polsce.

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. Przy właściwym rozpoznaniu i leczeniu 10 lat przeżywa ok. 80% chorych, a 20 lat – 65%. U ponad połowy chorych dochodzi do trwałego uszkodzenia narządów.

Alternatywna technologia medyczna

Biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne oraz technologie aktualnie finansowane ze środków publicznych za komparator dla wnioskowanej technologii wskazano najlepsze leczenie standardowe (SoC) +/- placebo (PLC).

Wybór uznano za zasadny.

Opis wnioskowanego świadczenia

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. type I interferon receptor, 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.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Saphnelo jest wskazany do stosowania jako leczenie uzupełniające u dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym (ang. systemic lupus erythematosus, SLE) o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

Oceniono skuteczność i bezpieczeństwo zastosowania Saphnelo (anifrolumab, ANI) w leczeniu uzupełniającym u dorosłych chorych z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia.

Do analizy klinicznej włączono 3 badania z randomizacją (MUSE, TULIP-1, TULIP-2) dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa leczenia: ANI+SoC vs PLC+SoC stosowanego w populacji docelowej.

Uwzględniono również wyniki badania RCT: TULIP-LN1 dotyczące oceny skuteczności i bezpieczeństwa ANI+SoC vs PLC+SoC w populacji chorych z aktywnym, proliferacyjnym toczeniem 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.

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).

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

- poprawa objawów zmęczenia wg skali FACIT-F¹;
- odpowiedź BICLA² oraz utrzymująca się odpowiedź BICLA przez przynajmniej 12 mies. ocena w tyg. 4-52;
- odpowiedź SRI³;
- średnia zmiana wyniku w skali SLEDAI-2K⁴;
- zmiana wyniku CLASI⁵ 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 SLE - redukcja średniej rocznej częstości zaostrzeń SLE, czas do wystąpienia pierwszego zaostrzenia SLE 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.

W przypadku punktów końcowych, dla których przeprowadzenie metaanalizy nie było możliwe, przedstawiono wyniki bezpośrednio z badań pierwotnych.

Do analizy włączono ponadto 4 przeglądy systematyczne dotyczące oceny skuteczności i bezpieczeństwa anifrolumabu w leczeniu SLE: Bruce 2022a (metaanaliza, porównanie 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 dotyczący oceny terapii stosowanych w przypadku postaci skórnej tocznia rumieniowatego układowego.

Ryzyko błędu systematycznego w badaniach RCT oceniono wg skali opisowej Cochrane na niskie (wszystkie domeny). Przy uwzględnieniu skali AMSTAR 2 przeglądy systematyczne oceniono jako przeglądy krytycznie niskiej jakości.

Skuteczność

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

¹ Skala FACIT-F (FACIT-fatigue) dot. oceny objawów zmęczenia, zawiera miarę subiektywnego wpływu zmęczenia na codzienne życie pacjenta. Wyższy wynik oznacza wyższy stopień zmęczenia.

² 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.

³ 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.

⁴ 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). Poszczególnym zmiennym 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). Im wyższy wynik, tym większy jest stopień aktywności choroby. Zmiana w skali SLEDAI o co najmniej 4 punkty jest uznawana za istotną klinicznie.

⁵ Wskaźnik CLASI (Cutaneous Lupus Disease Area and Severity Index) służy do oceny i rejestrowania aktywności i przewlekłego występowania objawów skórnych. Im wyższe wyniki tym cięższa choroba skóry.

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),
- prawdopodobieństwa 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 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 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),
- wyższą średnią redukcję wyniku w skali SLEDAI-2K (MD=-0,86 (95% CI: -1,57; -0,16) (metaanaliza wnioskodawcy badań TULIP-1 i 2), różnica między grupami nie osiągnęła istotności klinicznej (tj. zmiany w skali SLEDAI o ≥ 4 punkty),
- 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).

Metaanaliza wnioskodawcy badań TULIP-1 i TULIP-2 wykazała także IS większą redukcję średniej rocznej częstości zaostrzeń SLE 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.

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)

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 do ≤5 mg/dziennie.

Skuteczność praktyczna

Nie odnaleziono badań dotyczących skuteczności praktycznej ocenianego leczenia.

Bezpieczeństwo

Wykazano IS większe ryzyko wystąpienia jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych w grupie ANI+SoC vs PLC+SoC po 52 tyg. obserwacji (metaanaliza wyników badań MUSE, TULIP-1 i 2, TULIP-LN1).

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic między grupami w zakresie ryzyka wystąpienia: ciężkich zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania, przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych oraz zgonu z powodu zdarzeń niepożądanych.

Odnotowano 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 ≥5% pacjentów, w którejkolwiek z grup) tj. ciężkie zakażenia nieoportunistyczne, półpasiec, utajona gruźlica, grypa.

ChPL Saphnelo

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%).

Ograniczenia

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.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, *life years gained*) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, *quality adjusted life years*) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Aktualnie próg opłacalności wynosi 175 926 PLN/QALY (3 x 58 642 PLN).

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym.

Przeprowadzono analizę użyteczności kosztów (CUA) w dożywotnym horyzoncie czasowym (80 lat), z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej NFZ i świadczeniobiorcy (pacjenta).

Jako komparator dla ocenianej interwencji 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).

W analizie uwzględniono 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.

Inkrementalny wskaźnik użyteczności kosztów (ICUR) z perspektywy NFZ wyniósł [REDACTED]

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie anifrolumabu ze standardowym leczeniem SLE w porównaniu do standardowego leczenia SLE jest [REDACTED] Oszacowany ICUR znajduje się [REDACTED] progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej wartość progowa ceny zbytu netto leku (CZN), przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu wynosi: [REDACTED]

Wyniki analizy probabilistycznej wykazały, że prawdopodobieństwo opłacalności terapii anifrolumab+ SoC w porównaniu do SoC, wynosi ok. [REDACTED].

Ograniczenia

[REDACTED]

Ponadto przyjęto:

- niepewne założenia co do utrzymywania się efektu klinicznego tak długo, jak długo pacjent będzie pozostawał na leczeniu;

- inne definicje adekwatnej odpowiedzi na leczenie w modelu względem kryteriów w programie.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 2555, z późn. zm.);

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

W opinii Agencji nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.

Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym, ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy zostały przedstawione w dwuletnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego (NFZ).

W analizie uwzględniono koszty tożsame z uwzględnionymi w analizie ekonomicznej.

Wnioskodawca oszacował liczbę pacjentów stosujących wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym na:

- [] pacjentów w I roku,
- [] pacjentów w II roku.

Wyniki analizy podstawowej z perspektywy NFZ wskazują, że objęcie refundacją produktu leczniczego Saphnelo (anifrolumab) wiązać się będzie ze [] wydatków płatnika publicznego o ok.:

- [] w I roku,
- [] w II roku refundacji.

Wyniki analizy wrażliwości były spójne co do kierunku wnioskowania z wynikami analizy podstawowej.

Ograniczenia

Założenia analizy dotyczące wielkości populacji docelowej czy udziałów w rynku przyjęto w oparciu o opinie eksperckie.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

[Redacted]

Uwagi do programu lekowego

[Redacted]

[Redacted]

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.

Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.

Wnioskodawca zaproponował rozwiązanie polegające na [Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 2 dokumenty wytycznych dotyczące ogólnych zaleceń terapeutycznych u pacjentów z toczniem 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 tocznia rumieniowatego z objawami skórными: polskie PTD 2018 (Polskie Towarzystwo Dermatologiczne) oraz brytyjskie BAD 2021 (British Association of Dermatologists) oraz 2 rekomendacje dotyczące leczenia tocznia 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)).

Wśród rekomendowanych terapii u pacjentów z toczniem rumieniowatym układowym z zajęciem nerek 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) (EULAR 2019, EULAR/ERA–EDTA 2019 oraz KDIGO 2021).

U pacjentów z toczniem rumieniowatym układowym z występującymi zmianami skórnymi, 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 wlewnoimmunoglobulin, przeciwciał anty-CD4, anty-TNF- α , rytuksymabu, INF- α , leflunomidu, danazolu i zewnątrzustrojowej fotoferezy.

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.

Rekomendacje refundacyjne


Odnaleziono 3 rekomendacje refundacyjne odnoszące się do analizowanej technologii, w tym jedną pozytywną (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 (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.

Ponadto pod koniec stycznia 2023 wydano rekomendację kanadyjską (CADTH 2022), w której warunkiem było obniżenie ceny oraz wyłączenie ciężkiego, aktywnego toczniowego zapalenia nerek (LN) i ciężkiego aktywnego tocznia z zajęciem ośrodkowego układu nerwowego.

Postępowanie w Wielkiej Brytanii (NICE 2022) zostało przerwane z uwagi na niedostarczenie materiałów do oceny przez podmiot odpowiedzialny.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę lek Saphnelo (anifrolumab) jest finansowany w ocenianym wskazaniu w  krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych).

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 27.10.2023 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4500.1625.2022.16.RBO), odnośnie do przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny leku Saphnelo (anifrolumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych z aktywną postacią tocznia rumieniowatego układowego (TRU, SLE) (ICD-10: M32)” na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 2555, z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 18/2023 z dnia 21 stycznia 2023 roku w sprawie oceny leku Saphnelo (anifrolumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych z aktywną postacią tocznia rumieniowatego układowego (TRU, SLE) (ICD-10: M32)”

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 18/2023 z dnia 20 stycznia 2023 roku w sprawie oceny leku Saphnelo (anifrolumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych z aktywną postacią tocznia rumieniowatego układowego (TRU, SLE) (ICD-10: M32)”
2. Raport nr OT.4231.64.2022 Wniosek o objęcie refundacją leku Saphnelo (anifrolumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych z aktywną postacią tocznia rumieniowatego układowego (TRU, SLE) (ICD-10: M32)”