



Stanowisko Rady Przejrzystości  
nr 18/2023 z dnia 20 lutego 2023 roku  
w sprawie oceny leku Saphnelo (anifrolumabum) w ramach programu  
lekowego „Leczenie chorych z aktywną postacią toczenia  
rumieniowatego układuowego (TRU, SLE) (ICD 10: M32)”

*Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Saphnelo, anifrolumabum, 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)”*

**Uzasadnienie**

Problem decyzyjny

*Toczeń rumieniowaty układuowy (SLE) jest częstą chorobą autoimmunologiczną rozwijającą się najczęściej u kobiet w młodym i średnim wieku, prowadząc do wielonarządowych powikłań u ok. 50% pacjentów, w tym zagrażających życiu takich jak schyłkowa niewydolność nerek u 10-20%, zakażenia, oraz trzykrotnie większego ryzyka zgonu w porównaniu z populacją ogólną. Większość pacjentów wymaga przewlekłego stosowania leków immunosupresyjnych często w połączeniu z kortykosteroidami, co prowadzi do wielu działań niepożądanych pogarszających jakość życia chorych na SLE.*

*Anifrolumab (Saphnelo) jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG1 przeciwko podjednostki 1 receptora interferonu typu I, blokując aktywność tych receptorów i nasilając ich internalizację, co w konsekwencji prowadzi do zahamowania reakcji zapalnej oraz autoimmunologicznej poprzez m.in. zahamowanie powstawania plazmocytów i przywrócenie równowagi subpopulacji komórek T. Lek został dopuszczony do obrotu w lutym 2022 roku we wskazaniu: „leczenie uzupełniające u dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układuowym (ang. systemic lupus erythematosus, SLE) o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia”. Anifrolumab (Saphnelo) nie był dotąd oceniany w AOTMiT.*

*Dostępne wytyczne EULAR/ACR i innych towarzystw naukowych, wszystkie opublikowane przed 2022 rokiem, nie wymieniają wnioskowanej technologii.*

Poza kortykosteroidami w monoterapii lub w połączeniu z lekami antymalarycznymi, w aktywnym SLE w postaci umiarkowanej lub ciężkiej powinno się stosować wg zaleceń EULAR 2019 mykofenolan mofetylu lub cyklofosfamid lub inhibitory kalcyneuryny (cyklosporynę i takrolimus). Zgodnie z aktualnymi rekomendacjami EULAR/ACR 2 leki biologiczne tj. rytuksymab i belimumab są zalecane w tych postaciach SLE, a w Polsce obie te technologie dostępne są jedynie w ramach dostępu ratunkowego do technologii medycznych (podobnie jak tocilizumab).

Obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce we wskazaniu ICD-10: M32 są w ramach refundacji aptecznej (on-label) chlorochina, prednizon, prednizolon, metyloprednizolon, azatiopryna, oraz w ramach refundacji aptecznej (off-label): metotreksat, mykofenolan mofetylu, cyklofosfamid, cyklosporyna.

Nie uzyskano opinii ekspertów klinicznych na temat objęcia refundacją anifrolumabu w omawianym wskazaniu.

#### Dowody naukowe

Skuteczność i bezpieczeństwo anifrolumabu u chorych z aktywnym SLE wykazano w wieloośrodkowych badaniach RCT: MUSE (faza IIb, n=201; porównanie z placebo dawki 300 lub 1000 mg podawanej dożylnie co 4 tygodnie przez 48 tygodnie), TULIP-1 (faza III, n=364; porównanie 2:1:2 z placebo dawki 150 lub 300 mg anifrolumabu podawanej dożylnie co 4 tygodnie przez 48 tygodnie) i TULIP-2 (faza III, n= 262; porównanie 1:1 z placebo dawki 300 mg anifrolumabu podawanej dożylnie co 4 tygodnie przez 48 tygodnie), a także TULIP-LN1 dotyczącym chorych z aktywną nefropatią toczniową (bez różnicy w efekcie klinicznym stosowania anifrolumabu w porównaniu z placebo).

Dostępne są wyniki 3 przeglądów systematycznych zakończonych metaanalizami dotyczącymi skuteczności i bezpieczeństwa anifrolumabu w leczeniu SLE w tym badania Lee 2021 i Koh 2020 (metaanalizy 3 badań RCT: MUSE, TULIP-1 i 2). Dostępne dane udokumentowały związane z stosowaniem anifrolumabu znamienne statystycznie zmniejszenie ryzyka wystąpienia przynajmniej jednego lub dwóch zaostrzeń SLE, prawdopodobieństwa redukcji dawki kortykosteroidów, oraz liczby bolesnych lub obrzękniętych stawów w okresie 52 tygodni obserwacji, a także poprawę zmęczenia ocenianego w skali FACIT-F oraz jakości życia. Używając różne skale oceny odpowiedzi na leczeniu chorych z SLE, wykazano, że anifrolumab pozwala uzyskać odpowiedź na leczenie wg kryteriów SRI7 i SRI8, podczas gdy nie obserwowano podobnej różnicy między anifrolumab i placebo analizując odpowiedzi wg kryteriów SRI4, SRI5 i SRI6. Ponadto w meta-analizie wykazano, że anifrolumab wiąże się z większym prawdopodobieństwem odpowiedzi BICLA, r oraz  $\geq 50\%$  redukcji w skali CLASI, ale nie osiągnięto redukcji punktów w skali SLEDAI o  $\geq 4$ , którą uznaje się za istotną

klinicznie w aktywnym SLE. Metaanaliza 2 badań (TULIP-1 i TULIP-2) wykazała IS większą szansę wystąpienia w grupie ANI vs. PLC: redukcji wyniku w skali SLEDAI o  $\geq 4$  pkt. (OR=1,60 (95% CI: 1,19; 2,15)),

Ze względu na zaplanowaną długość obserwacji w badaniach RCT nad anifrolumabem w aktywnym SLE nie oceniano przeżycia całkowitego.

Działania niepożądane anifrolumabu występowały częściej niż u chorych otrzymujących placebo, ale przy podobnym ryzyku poważnych działań niepożądanych i tych zakończonych zgonem. Stwierdzono większe prawdopodobieństwo wystąpienia półpaśca (3-4 krotnie większe ryzyko) i zakażeń górnych dróg oddechowych u leczonych anifrolumabem w badaniach RCT. Najczęstszym poważnym powikłaniem stosowania anifrolumabu w dostępnym piśmiennictwie jest półpasiec występujący średnio po 139 dniach od rozpoczęcia terapii. Specjalne zastrzeżenia dotyczące stosowania anifrolumabu obejmują możliwość wystąpienia poważnych reakcji uczuleniowych, w tym obrzęku naczynioruchowego, niezalecanie stosowania tego leku wraz z innymi lekami biologicznymi i stosowania żywych lub atenuowanych szczepionek oraz niepewne dane co do ryzyka rozwoju nowotworu.

#### Problem ekonomiczny

Szacuje się, że w Polsce na SLE choruje około 17 tysięcy osób, ale grupa spełniająca kryteria wejścia do ocenianego programu lekowego wynosi ok. 200 chorych w 1. roku, choć oszacowanie wielkości grupy chorych, w których może być stosowana oceniana technologia jest niepewne. Według ChPL anifrolumab podawany jest w dawce 300 mg co 4 tygodnie i w razie zadawalającego efektu klinicznego terapia powinna być kontynuowana przewlekle.

Analiza ekonomiczna wskazuje, że stosowanie wnioskowanej technologii w tej populacji chorych z SLE w porównaniu z standardowym leczeniem jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR z perspektywy NFZ znajduje się powyżej progu opłacalności. Wnioskodawca nie zaproponował instrumentu dzielenia ryzyka. Uwzględnienie możliwości ponownego wejścia pacjenta do programu lekowego może zwiększyć koszt stosowania tej technologii. Objęcie refundacją ocenianej technologii lekowej wiąże się z dodatkowymi kosztami z perspektywy NFZ. Lek nie jest refundowany w państwach Unii Europejskiej o podobnym do Polski PKB.

#### Główne argumenty decyzji

Anifrolumab stosowany u chorych z aktywnym seropozytywnym SLE jako uzupełnienie standardowego leczenia jest skuteczniejszy w porównaniu z terapią opartą na kortykosteroidach i lekach immunosupresyjnych. Terapia anifrolumabem jest jednak znacznie droższa, a jej długoterminowe efekty są niepewne. Inne obecnie zalecane przez towarzystwa naukowe terapie

*u chorych z umiarkowanym lub ciężkim SLE takie jak rituksymab i belimumab nie są obecnie w Polsce refundowane poza programem ratunkowego dostępu do technologii medycznych.*

**Uwagi Rady**

*Rada sugeruje objęcie refundacją w ramach jednego programu lekowego leków biologicznych u chorych z ciężkim aktywnym SLE, w tym leku belimumab (Benlysta), posiadającego pozytywną rekomendację Prezesa AOTMiT (nr 82/2013), a którego dodanie zaleca się zgodnie z wytycznymi EULARu z 2019 roku u pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie standardowe (1a/A).*

**Tryb wydania stanowiska**

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 2555 z późn. zm.), w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 2 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 2561 z późn. zm.), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej nr: OT.4231.64.2022 „Wniosek o objęcie refundacją leku Saphnelo (anifrolumab) w ramach programu lekowego: »Leczenie chorych z aktywną postacią tocznia rumieniowatego układuowego (TRU, SLE) (ICD-10: M32)«”, data ukończenia: 9 lutego 2023 r.