

Analiza Ekonomiczna

Saphnelo™ (anifrolumab)

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

Wykonawca

Aestimo s.c. Marcin Kaczor, Rafał Wójcik
ul. Krakowska 36/3
31-062 Kraków
Tel./fax. 12 430 08 73
Tel. kom. 608 392 029, 728 993 999
Internet: <http://www.aestimo.eu>
E-mail: biuro@aestimo.eu

Autorzy

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

Konflikt interesów

Raport został wykonany na zlecenie i sfinansowany przez firmę AstraZeneca Pharma Poland.
Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

Wersja 1.0 – ostatnia aktualizacja dnia 12 lipca 2022 r.

Saphnelo™ (anifrolumab)

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

Spis treści

Wykaz skrótów.....	6
Streszczenie	9
ANALIZA EKONOMICZNA	13
1 Cel analizy.....	14
2 Problem decyzyjny.....	14
2.1 Populacja	14
2.2 Oceniana interwencja	16
2.3 Komparatory	16
2.4 Efekty zdrowotne.....	20
2.5 Aktualny sposób finansowania produktu leczniczego Saphnelo™ i wnioskowane warunki objęcia refundacją.....	20
3 Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych	21
3.1 Metodyka	22
3.1.1 Cel	22
3.1.2 Kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych.....	22
3.1.2.1 Kryteria włączenia badań:	22
3.1.2.2 Kryteria wykluczenia badań:.....	22
3.2 Wyszukiwanie danych źródłowych.....	22
3.2.1 Źródła danych wtórnych.....	22
3.2.2 Wyniki wyszukiwania badań ekonomicznych	23
3.3 Wyszukiwanie uzupełniające – agencje HTA.....	24
4 Metodyka analizy ekonomicznej	25
4.1 Strategia analityczna.....	25
4.2 Technika analityczna.....	26
4.3 Perspektywa analizy.....	27
4.4 Horyzont czasowy	28
4.5 Dyskontowanie	28
4.6 Opis modelu ekonomicznego.....	28
5 Dane wejściowe modelu.....	32
5.1 Charakterystyka modelowanej populacji	33
5.2 Farmakoterapia stosowana w ramach SoC	34

5.3	Odpowiedź na leczenie (pierwszy rok).....	36
5.4	Liczba zaostrzeń SLE (flares)	38
5.4.1	Zaostrzenia SLE w pierwszym roku.....	39
5.4.2	Zaostrzenia SLE w kolejnych latach	40
5.5	Zmiana wartości wskaźnika SLEDAI-2K.....	41
5.5.1	Zmiana wartości wskaźnika SLEDAI w pierwszym roku.....	41
5.5.2	Zmiana wartości wskaźnika SLEDAI w kolejnych latach	43
5.6	Zużycie glikokortykosteroidów (GKS)	44
5.6.1	Zużycie GKS w pierwszym roku.....	44
5.6.2	Zużycie GKS w kolejnych latach	45
5.7	Uszkodzenie narządów	46
5.8	Czas trwania leczenia anifrolumabem	50
5.9	Zdarzenia niepożądane	52
5.10	Śmiertelność.....	53
5.11	Użyteczności.....	55
5.11.1	Przegląd systematyczny użyteczności	55
5.11.1.1	Cel	55
5.11.1.2	Wyszukiwanie danych źródłowych.....	55
5.11.2	Użyteczności przyjęte w modelu.....	62
5.11.2.1	Użyteczność związana z aktywnością choroby	63
5.11.2.2	Użyteczność związana z uszkodzeniem narządów	64
5.12	Parametry kosztowe.....	65
5.12.1	Koszt jednostkowy leku Saphnelo™ (anifrolumab).....	66
5.12.2	Koszt podania leku Saphnelo™ w ramach programu lekowego	67
5.12.3	Koszty kwalifikacji do leczenia, diagnostyki i monitorowania leczenia w ramach programu lekowego 68	
5.12.4	Koszty standardowej farmakoterapii SLE (SoC).....	70
5.12.5	Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.....	72
5.12.6	Koszty związane z aktywnością choroby (leczenie zaostrzeń SLE).....	73
5.12.7	Koszt leczenia uszkodzeń narządów.....	79
6	Walidacja modelu.....	80
6.1	Walidacja wewnętrzna modelu.....	80
6.2	Walidacja zewnętrzna.....	81

Saphnelo™ (anifrolumab)

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

6.3	Walidacja konwergencji	82
7	Zestawienie parametrów modelu.....	82
7.1	Analiza podstawowa	82
7.2	Jednokierunkowa analiza wrażliwości.....	86
7.3	Analiza scenariuszy	88
7.4	Probabilistyczna analiza wrażliwości.....	89
8	Wyniki analizy ekonomicznej.....	90
8.1	Analiza podstawowa	91
8.1.1	Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych	91
8.1.2	Wyniki analizy kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności	93
8.1.3	Wyniki analizy progowej.....	93
8.2	Analiza wrażliwości	94
8.2.1	Jednokierunkowa analiza wrażliwości	95
8.2.2	Scenariuszowa analiza wrażliwości.....	100
8.2.3	Probabilistyczna analiza wrażliwości (PSA).....	101
9	Ograniczenia analizy	103
10	Dyskusja	107
11	Wnioski końcowe	108
12	Załączniki.....	110
12.1	Wkład autorów w opracowanie raportu.....	110
12.2	Parametry krzywych parametrycznych do danych dotyczących uszkodzeń narządów.....	111
12.3	Śmiertelność w populacji ogólnej	113
12.4	Oszacowanie kosztów jednostkowych standardowej farmakoterapii (SoC).....	115
12.5	Kierunkowa analiza wrażliwości – efekt w postaci lat życia	121
12.6	Parametry modelu specyficzne dla populacji rejestracyjnej (analiza dodatkowa).....	125
12.7	Dane z kohorty JHC (<i>Johns Hopkins Lupus</i>) - analiza scenariuszy.....	128
12.8	Wyniki analizy w populacji rejestracyjnej	134
12.8.1	Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych	134
12.8.2	Wyniki analizy kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności	136
12.8.3	Wyniki analizy progowej	136
	Spis Tabel.....	138
	Spis Wykresów	141
	Piśmiennictwo.....	143

Wykaz skrótów

AAP	Obecność przeciwciała antykardiolipinowego (z ang. <i>anticardiolipid antibodies positive</i>)
ACR	<i>American College of Rheumatology</i>
AEs	Zdarzenia niepożądane (z ang. <i>adverse events</i>)
AIC	Kryterium informacyjne Akaike
AKL	Analiza kliniczna
AMA	Leki przeciwmalaryczne (z ang. <i>antimalarial agents</i>)
AMS	Skorygowana średnia wartość SLEDAI do danego punktu czasowego (z ang. <i>adjusted mean SLEDAI up to current time</i>)
ANI	Anifrolumab
anty-dsDNA	Przeciwciała przeciwko dwuniciowemu kwasowi dezoksyrybonukleinowemu (z ang. <i>double-stranded DNA</i>)
AOS	Ambulatoryjna Opieka Specjalistyczna
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AP	Analiza podstawowa
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
AW	Analiza wrażliwości
BAD	<i>British Association of Dermatologists</i>
bd.	Brak danych
BIC	Bayesowskie kryterium informacyjne
BICLA	<i>BILAG-Based Composite Lupus Assessment</i>
BILAG	<i>The British Isles Lupus Assessment Group</i>
BMI	Indeks masy ciała (z ang. <i>body mass index</i>)
BSR	<i>British Society for Rheumatology</i>
CAPD	Skumulowana średnia dawka prednizonu do aktualnego czasu (z ang. <i>cumulative average prednisone dose up to current time</i>)
CHB	Cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	Przedział ufności (z ang. <i>confidence interval</i>)
CSR	<i>Clinical Study Report</i>
CUA	Analiza kosztów-użyteczności (z ang. <i>cost-utility analysis</i>)
CV	Układ sercowo-naczyniowy (z ang. <i>cardiovascular</i>)
CZN	Cena zbytu netto

Saphnelo™ (anifrolumab)

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

DGL	Departament Gospodarki Lekami
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (z ang. <i>European Medicines Agency</i>)
ERA–EDTA	<i>European Renal Association–European Dialysis and Transplant Association</i>
EULAR	<i>European League Against Rheumatism</i>
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (z ang. <i>Food And Drug Administration</i>)
GF	Niewydolność gonad (z ang. <i>gonadal failure</i>)
GI	Układ pokarmowy (z ang. <i>gastrointestina</i>)
GKS	Glikokortykosteroidy, kortykosteroidy
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HCQ	hydroksychlorochina
HRQoL	Jakość życia zależna od zdrowia (z ang. <i>health-related quality of life</i>)
HTA	<i>Health Technology Assessment</i>
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (z ang. <i>international statistical classification of diseases and related health problems</i>)
ICUR	Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (z ang. <i>incremental cost-utility ratio</i>)
IFN	interferon
IQR	Przedział międzykwartyłowy (z ang. <i>interquartile range</i>)
ITT	Analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (z ang. <i>intention to treat</i>)
IU	Jednostka międzynarodowa (z ang. <i>international unit</i>)
iv	Podanie leku dożylnie (z ang. <i>intravenous</i>)
JGP	Jednorodna grupa pacjentów
JHC	Kohorta <i>Johns Hopkins Lupus Cohort</i>
KDIGO	<i>Kidney Improving: Improving Global Outcomes</i>
KM	Krzywa Kaplana-Meiera
LAP	Obecność antykoagulantu toczeniowego (z ang. <i>lupus anticoagulant positive</i>)
LYG	Uzyskane lata życia (z ang. <i>life-year gained</i>)
ŁZS	Łuszczycowe zapalenie stawów
MAL	Nowotwory złośliwe (z ang. <i>malignancy</i>)
MSK	Układ mięśniowo-szkieletowy (z ang. <i>musculoskeletal</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NP	Objawy neuropsychiatryczne (z ang. <i>neuropsychiatric damage</i>)

Saphnelo™ (anifrolumab)

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

OCS	Doustne glikokortykosteroidy (z ang. <i>oral corticosteroids</i>)
PBO	Placebo
PDD	Najczęściej stosowana dobową dawką leku (z ang. <i>prescribed daily dose</i>)
PGA	wynik w ogólnej ocenie lekarza (z ang. <i>physician's global assessment</i>)
PICO	Schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe (z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i>)
PKB	Produkt Krajowy Brutto
POZ	Podstawowa Opieka Zdrowotna
PPP	Perspektywa płatnika publicznego
PS	Przegląd systematyczny
PSA	Probabilistyczna analiza wrażliwości (z ang. <i>probabilistic sensitivity analysis</i>)
PTD	<i>Polskie Towarzystwo Dermatologiczne</i>
PV	Naczynia obwodowe (z ang. <i>peripheral vascular</i>)
QALY	Uzyskane lata życia skorygowane o jakość (z ang. <i>quality-adjusted life years</i>)
RCT	Badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RDTL	Procedura Ratunkowego Dostępu do Technologii Lekowych
RWD	<i>Real world data</i>
RZS	Reumatoidalne zapalenie stawów
SD	Odchylenie standardowe (z ang. <i>standard deviation</i>)
SDI	<i>Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index</i>
SE	Błąd standardowy (z ang. <i>standard error</i>)
SELENA-SLE-DAI	<i>Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus National Assessment</i>
SLEDAI	<i>The Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index</i>
SLICC	<i>Systemic Lupus International Collaborating Clinics</i>
SMR	Standaryzowany współczynnik śmiertelności (z ang. <i>standardized mortality ratios</i>)
SOR	Szpitalny oddział ratunkowy
SRI	<i>SLE responder index</i>
TLC	Kohorta <i>Toronto Lupus Cohort</i>
TRU/SLE	Toczeń rumieniowaty układowy (z ang. <i>systemic lupus erythematosus</i>)
UR	Uchwała Rady
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (z ang. <i>World Health Organization</i>)

Saphnelo™ (anifrolumab)

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

Streszczenie

Cel

Celem analizy ekonomicznej była ocena efektywności kosztów stosowania produktu leczniczego Saphnelo™ (anifrolumab) w ramach programu lekowego, w leczeniu dorosłych chorych z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym (TRU, z ang. SLE – *systemic lupus erythematosus*) 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.

Analiza została wykonana na zlecenie AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o., w związku z planowanym złożeniem do ministra właściwego do spraw zdrowia wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego Saphnelo™, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 300 mg / 2 ml, w ramach programu lekowego „Leczenie aktywnej postaci toczenia rumieniowatego układowego (TRU) (ICD-10 M32)”.

Metodyka

Analizę ekonomiczną przeprowadzono techniką kosztów-użyteczności. Miarę efektu zdrowotnego stanowiły lata życia skorygowane o jakość (QALY) oraz dodatkowo w ramach analizy kosztów-efektywności – uzyskane lata życia (LYG).

Definicję populacji i dobór komparatorów oparto na analizie problemu decyzyjnego (APD

Saphnelo™ 2022), wykorzystując schemat PICO (populacja, interwencja, komparatory, wyniki).

Populację docelową (P) analizy stanowili dorośli chorzy z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, spełniający kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego, tj. aktywną postać SLE pomimo stosowania GKS w przeliczeniu na prednizon w dawce > 7,5 mg/dobę oraz co najmniej dwóch leków spośród rekomendowanych dla danej postaci klinicznej SLE (*APD Saphnelo™ 2022*).

W wykorzystanym modelu farmakoekonomicznym, adaptowanym do warunków polskich, wyniki zdrowotne modelowano opcjonalnie dla dwóch populacji pacjentów:

- zgodnej 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 co najmniej jeden lek spośród: doustnych glikokortykosteroidów (GKS), leków przeciwmalarycznych i/lub leków immunosupresyjnych (populacja rejestracyjna)
- w podgrupie populacji rejestracyjnej, obejmującej pacjentów stosujących leczenie glikokortykosteroidami w wysokiej dawce (≥ 10 mg/dobę prednizonu lub jego ekwiwalentu)

Biorąc pod uwagę, że stosowanie wysokich dawek GKS stanowi jedno z istotnych kryteriów kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego, jako podstawową populację modelu ekonomicznego, bardziej zgodną z wnioskowanym wskazaniem refundacyjnym, przyjęto drugą z wymienionych populacji modelu, tj. podgrupę

Saphnelo™ (anifrolumab)

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

dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, stosujących wyjściowo GKS w wysokich dawkach.

Ocenianą interwencję (I) stanowi zastosowanie anifrolumabu (produkt leczniczy Saphnelo™) w terapii uzupełniającej do leczenia standardowego (SoC, z ang. *Standard of Care*).

Jako komparator (C) dla wnioskowanej interwencji przyjęto leczenie standardowe (SoC), rozumiane jako przewlekła farmakoterapia z zastosowaniem m.in. doustnych glikokortykosteroidów (GKS; z ang. OCS), leków immunosupresyjnych i przeciwmalarycznych.

W wykorzystanym modelu ekonomicznym, wyniki zdrowotne (O) porównywanych interwencji, wyrażone w liczbie lat życia skorygowanych o jakość (QALY), modelowano w oparciu o punkty końcowe związane ze skutecznością kliniczną (odpowiedź na leczenie, częstość zaostrzeń SLE, wskaźniki aktywności choroby i uszkodzenia narządów, zużycie kortykosteroidów, śmiertelność).

W analizie wykorzystano globalny model farmakoekonomiczny, będący symulacją pojedynczego pacjenta (mikrosymulacją), z przyjętą stałą długością cyklu równą jeden rok. Model został skonstruowany w arkuszu kalkulacyjnym programu Microsoft Office Excel 2019, udostępnionym przez Wnioskodawcę z przeznaczeniem do adaptacji do warunków polskich. W modelu przyjęto horyzont dożywania (max. 80 lat). Analizę podstawową wykonano z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych.

W odróżnieniu od standardowych modeli wykorzystujących technikę symulacji kohortowej, modele symulacji indywidualnej (mikrosymulacji przeprowadzonej z poziomu pacjenta)

uwzględniają wpływ różnic w charakterystyce poszczególnych pacjentów na wyniki zdrowotne i koszty leczenia. Model rozpoczyna się utworzeniem symulowanych profili pacjenta, losowanych z zadanych rozkładów prawdopodobieństwa; na każdy profil pacjenta składa się zestaw parametrów ciągłych i dychotomicznych, określających wyjściową charakterystykę kliniczno-demograficzną chorego. Wyjściowe charakterystyki są corocznie aktualizowane aż do wystąpienia zgonu (lub osiągnięcia maksymalnego horyzontu czasowego analizy, tj. 80 lat). W pierwszym roku dla każdego pacjenta symulowane są następujące zdarzenia lub wyniki w następującej kolejności: (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 symulowane są następujące zdarzenia lub wyniki, kolejno: (1) Zakończenie leczenia anifrolumabem, (2) Zmiana wartości wskaźnika SLEDAI, (3) Zaostrzenia inne niż ciężkie, (4) Ciężkie zaostrzenia, (5) Zużycie glikokortykosteroidów, (6) Uszkodzenie narządów oraz (7) Śmiertelność. Wystąpienie poszczególnych zdarzeń w pierwszym roku symulowano w oparciu o równania regresji opracowane na podstawie indywidualnych danych pacjentów z połączonej kohorty badań rejestracyjnych RCT dla produktu Saphnelo™ (TULIP-1 i TULIP-2). W kolejnych latach symulacji, tj. poza horyzontem obserwacji w badaniach RCT, wyniki modelowano w oparciu o równania regresji oparte na długookresowych danych z wewnętrznej kohorty pacjentów z SLE (*Toronto Lupus Cohort – TLC*). Terapia anifrolumabem po pierwszym roku jest kontynuowana u pacjentów, którzy osiągnęli odpowiedź na leczenie, natomiast prawdopodobieństwo zakończenia

Saphnelo™ (anifrolumab)

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

terapii w kolejnych latach oszacowano na podstawie danych z 3-letniego badania *MUSE*.

Kalkulację kosztów przeprowadzono w oparciu o wyceny leków i świadczeń publikowane przez Narodowy Fundusz Zdrowia i Ministerstwo Zdrowia, uwzględniając 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 specyficznych dla porównywanych interwencji oraz koszty związane z leczeniem zaostrzeń SLE i uszkodzeń narządów.

Dla kluczowych parametrów modelu przeprowadzono deterministyczną (jednokierunkową AW i analizę scenariuszy) oraz probabilistyczną analizę wrażliwości (PSA).

Analizę wykonano zgodnie z aktualnymi polskimi wytycznymi Oceny Technologii Medycznych, przygotowanymi przez Zespół Ekspertów działający we współpracy z Agencją Oceny Technologii Medycznych (*AOTMiT 2016*) oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. (*MZ 08/01/2021*).

Wyniki analizy ekonomicznej

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) w przypadku dodania anifrolumabu do standardowej farmakoterapii SLE [REDACTED] (166 758 zł/QALY). Koszt uzyskania dodatkowego roku życia (LYG) oszacowano na [REDACTED]

Zastosowanie anifrolumabu w leczeniu uzupełniającym SoC zamiast wyłącznie leczenia

standardowego prowadzi do uzyskania dodatkowo [REDACTED] w przeliczeniu na jednego pacjenta w horyzoncie dożywotnim, przy średnim dodatkowym koszcie na poziomie [REDACTED]

Analiza wrażliwości

W każdym z rozważanych wariantów AW, zastosowanie anifrolumabu w leczeniu uzupełniającym zamiast wyłącznie SoC [REDACTED]. Parametrami o największym wpływie na oszacowanie wskaźnika ICUR w analizie jednokierunkowej były: prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie oraz stopa dyskontowania efektów zdrowotnych. W analizie scenariuszowej, scenariuszami o największym wpływie na wartość wskaźnika ICUR były: scenariusz bez dyskontowania kosztów i efektów (spadek wskaźnika ICUR o 29%) oraz scenariusz, w którym przyjęto tylko badanie *TULIP-1* jako źródło danych klinicznych i jednocześnie ocenę odpowiedzi na leczenie za pomocą skali BICLA (wzrost wskaźnika ICUR o 28%).

W probabilistycznej analizie wrażliwości (PSA), prawdopodobieństwo efektywności kosztów anifrolumabu przy ustawowym progu opłacalności dla technologii medycznych (167 tys. zł/QALY lub LYG) wynosi [REDACTED] analizie kosztów-żyteczności oraz [REDACTED] w analizie kosztów-efektywności dla zyskanych lat życia.

Wnioski końcowe

Przeprowadzona analiza ekonomiczna wykazała, że dodanie anifrolumabu do standardowej farmakoterapii SLE (SoC) jest interwencją skuteczniejszą i bardziej kosztowną od stosowania wyłącznie SoC. Inkrementalny wskaźnik kosztów-żyteczności (ICUR), wynosi

Saphnelo™ (anifrolumab)

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Standardy opieki nad chorymi na SLE, które w największym stopniu zależne są od nasilenia objawów choroby, nie zmieniły się w bardzo radykalny sposób na przestrzeni ostatnich 60 lat. U pacjentów z chorobą o cięższym przebiegu niezbędne jest zastosowanie GKS, które w wybranych przypadkach kojarzone są z konwencjonalnymi lekami immunosupresyjnymi, takimi jak mykofenolan mofetylu, azatiopryna, cyklofosfamid. Pomimo, iż aktualnie wytyczne praktyki klinicznej wskazują, że leczenie SLE powinno prowadzić do uzyskania remisji lub niskiej aktywności choroby oraz zapobieganie zaostrzeniom z użyciem najniższych skutecznych dawek GKS (*Fanouriakis 2019*) wciąż u około 70% chorych pomimo osiągnięcia wstępnej remisji lub małej aktywności choroby dochodzi do jej zaostrzenia. W tej grupie pacjentów, do zapewnienia adekwatnej kontroli choroby konieczne jest więc ponowne eskalowanie dawki GKS. Należy przy tym pamiętać, że skuteczność terapii SLE przy użyciu GKS jest często uzyskiwana kosztem poważnych działań niepożądanych glikokortykosteroidoterapii, powikłań infekcyjnych mało wybiórczej immunosupresji i indukowanej lekami toksyczności narządowej. Odpowiedzią na tą wysoce niezaspokojoną potrzebę kliniczną jest umożliwienie polskim pacjentom dostępu do terapii produktem leczniczym Saphnelo™. Anifrolumab jest przeciwciałem monoklonalnym z klasy immunoglobulin G1 kappa (IgG1κ) specyficznym podjednostki 1 receptora dla interferonów typu 1 (IFNAR1). Ponadto anifrolumab blokuje działanie także kilku innych IFN typu I (IFN-α, IFN-β i IFN-ω) zaangażowanych w patogenezę SLE (*Kaplon 2022*). Co istotne kryteria ponownego włączenia do programu pozwalają na ponowne leczenie

anifrolumabem, bez okresu karencji, u pacjentek, które przerwały je m.in. z uwagi na planowaną ciążę. To szczególnie istotne, gdyż większość chorych na SLE to młode kobiety w wieku rozrodczym, dla których plany prokreacyjne są ważnym aspektem życia, mającym również wpływ na decyzję o podejmowanym leczeniu oraz na ich jakość życia. Z drugiej strony leczenie anifrolumabem pozwala na zniesienie uciążliwych objawów chorobowych i kontynuację nauki i/lub pracy zawodowej, co istotnie odciąży system opieki społecznej w przypadku objęcia go refundacją (*APD Saphnelo™ 2022*).

Saphnelo™ (anifrolumab)

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

ANALIZA

EKONOMICZNA

AE

1 Cel analizy

Celem analizy ekonomicznej była ocena efektywności kosztów stosowania produktu leczniczego Saphnelo™ (anifrolumab) w ramach programu lekowego, w leczeniu dorosłych chorych z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym (TRU, z ang. SLE – *systemic lupus erythematosus*) 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.

Analiza została wykonana na zlecenie AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o., w związku z planowanym złożeniem do ministra właściwego do spraw zdrowia wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego Saphnelo™, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 300 mg / 2 ml, w ramach programu lekowego „Leczenie aktywnej postaci toczenia rumieniowatego układowego (TRU) (ICD-10 M32)”.

2 Problem decyzyjny

W oparciu o wykonaną analizę problemu decyzyjnego (APD Saphnelo™ 2022), w pierwszym etapie analizy ekonomicznej sprecyzowano kontekst kliniczny badanej technologii, posługując się schematem PICO:

- Populacja, w której dana interwencja ma być stosowana (P),
- Proponowana interwencja (I),
- Komparatory (C),
- Efekty (wyniki) zdrowotne (O).

Kontekst kliniczny rozważany w analizach: ekonomicznej i klinicznej jest zgodny z opisanym we wniosku o finansowanie produktu leczniczego Saphnelo™ ze środków publicznych.

2.1 Populacja

Populację docelową stanowią dorośli pacjenci z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania GKS w przeliczeniu na prednizon w dawce > 7,5 mg/dobę oraz co najmniej dwóch leków spośród rekomendowanych dla danej postaci klinicznej SLE.

Saphnelo™ (anifrolumab)

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

Szczegółowe kryteria kwalifikacji do leczenia anifrolumabem w ramach wnioskowanego programu lekowego „Leczenie aktywnej postaci toczenia rumieniowatego układowego (TRU) (ICD-10 M32)” przedstawiono w projekcie opisu programu (*APD Saphnelo™ 2022*). Zgodnie z zapisami wnioskowanego programu lekowego populację refundacyjną stanowią pacjenci w wieku ≥ 18 lat z:

1. rozpoznaniem SLE na podstawie obowiązujących kryteriów klasyfikacyjnych EULAR/ACR oraz
2. aktywną chorobą definiowaną jako:
 - a. [REDACTED], lub
 - b. [REDACTED] oraz
 - c. [REDACTED],

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED] (*APD Saphnelo™ 2022*).

W wykorzystanym modelu farmakoekonomicznym, adaptowanym do warunków polskich, wyniki zdrowotne modelowano opcjonalnie dla dwóch populacji pacjentów:

- zgodnej 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 co najmniej jeden lek spośród: doustnych glikokortykosteroidów (GKS), leków przeciwmalarycznych i/lub leków immunosupresyjnych (populacja rejestracyjna)
- w subpopulacji pacjentów stosujących leczenie glikokortykosteroidami w wysokiej dawce (≥ 10 mg/dobę prednizonu lub jego ekwiwalentu)

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Ocenę ekonomiczną dla populacji rejestracyjnej, tj. opartej o wyniki dla łącznej populacji (ITT) badań RCT, przeprowadzono w ramach dodatkowej analizy dodatkowej.

2.2 Oceniana interwencja

Produkt leczniczy Saphnelo™ został zarejestrowany do stosowania przez FDA 30 lipca 2021 r. we wskazanym celu: leczenie dorosłych chorych na toczeń rumieniowaty układowy o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia (FDA 2021).

Dnia 14 lutego 2022 r. Komisja Europejska wydała decyzję wykonawczą przyznającą pozwolenie na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego Saphnelo™ (KE 14/02/2022), zgodnie z którą lek ten jest wskazany do stosowania jako leczenie uzupełniające u dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia (ChPL Saphnelo™ 2022).

Anifrolumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym z klasy immunoglobulin G1 kappa (IgG1κ) specyficznym podjednostki 1 receptora dla interferonów typu 1 (IFNAR1). Ponadto anifrolumab blokuje działanie także kilku innych IFN typu I (IFN-α, IFN-β i IFN-ω) zaangażowanych w patogenezę SLE (Kaplan 2022).

Zalecana dawka to 300 mg podawane w infuzji dożylniej przez 30 minut, co 4 tygodnie. Leczenie powinno rozpoczynać i nadzorować lekarz mający doświadczenie w leczeniu SLE. U pacjentów, u których w wywiadzie występują reakcje związane z infuzją, przed infuzją anifrolumabu można zastosować premedykację (np. lekiem przeciwhistaminowym) (ChPL Saphnelo™ 2022).

2.3 Komparatory

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (MZ 08/01/2021) w ramach oceny technologii medycznych należy przedstawić w pierwszej kolejności porównanie z refundowaną technologią opcjonalną (komparatorem), czyli procedurą medyczną, finansowaną ze środków publicznych możliwą do

Saphnelo™ (anifrolumab)

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

zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.

Podobnie wytyczne HTA (*AOTMiT 2016*) definiują w pierwszej kolejności komparator jako tzw. istniejącą praktykę, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię.

Zgodnie z wnioskiem o objęcie refundacją produktu Saphnelo™, populacja dla terapii anifrolumabem obejmuje pacjentów z aktywnym seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym, o postaci umiarkowanej do ciężkiej pomimo intensywnego leczenia standardowego. Aktualne wytyczne praktyki klinicznej EULAR z 2019 r. wskazują, że u chorych z umiarkowaną i ciężką aktywnością stosowane są leki przeciwmalaryczne, głównie hydroksychlorochina (*EULAR 2019*). Ponadto konieczne jest stosowanie glikokortykosteroidów doustnych w większych dawkach lub ich stosowania w formie domięśniowej lub dożylniej (*EULAR 2019, BSR 2018*). Dodatkowo u chorych nieodpowiadających na HCQ (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 (*EULAR 2019*: pacjenci z postacią łagodną lub umiarkowaną; *BSR 2018*: pacjenci z postacią umiarkowaną) lub mykofenolan mofetylu (*EULAR 2019*: pacjenci z postacią umiarkowaną lub ciężką; *BSR 2018*: pacjenci z postacią umiarkowaną lub chorzy z postacią ciężką, oporną na leczenie bez objawów nerkowych lub chorzy z toczniowym zapaleniem nerek), a w niektórych przypadkach dożylnie wlewy immunoglobulin (*BSR 2018*). Możliwe jest również dołączenie do schematu leczenia cyklofosfamidu (*EULAR 2019*: pacjenci z postacią ciężką lub oporną, w przypadku zagrożenia życia lub w przypadku zajęcia ważnych życiowo narządów, lub jako terapia „ratująca” u chorych nieodpowiadających na inne leki immunosupresyjne; *BSR 2018*: pacjenci z postacią ciężką, oporną na leczenie bez objawów nerkowych lub chorzy z toczniowym zapaleniem nerek). Leczenie rytuksymabem wg wytycznych *EULAR 2019* może być rozpoczęte u chorych z postacią ciężką w przypadku choroby zagrażającej narządom, odpornej na leczenie lub z nietolerancją/przeciwwskazaniami do standardowych leków immunosupresyjnych, a w wytycznych *BSR 2018* u chorych z postacią ciężką, którzy nie zareagowali na inne leki immunosupresyjne z powodu nieskuteczności lub nietolerancji, na podstawie indywidualnej oceny.

Należy przy tym zauważyć, że zgodnie z zaleceniami wiodących towarzystw naukowych, leczenie SLE, z uwagi na charakter i przebieg tej jednostki, ma charakter zindywidualizowany i uwzględnia w dużej mierze zakres i lokalizację zmian. Przykładowo, u chorych u których dominująca jest postać skórna SLE,

Saphnelo™ (anifrolumab)

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

lekami pierwszego wyboru są, oprócz leków wskazywanych również w przypadku postaci ogólnej, aplikowane miejscowo glikokortykosteroidy (*EULAR 2019, PTD 2018*) lub stosowane miejscowo inhibitory kalcyneuryny (*EULAR 2019, PTD 2018*). W przypadku oporności na to leczenie można rozważyć metotreksat (*BAD 2021, EULAR 2019, PTD 2018*) lub retinoidy (acytretynę, izotretynoinę – *BAD 2021, EULAR 2019, PTD 2018*) lub dapson (*BAD 2021, EULAR 2019, PTD 2018*). Jako lek kolejnego wyboru wskazuje się mykofenolan mofetylu (*BAD 2021, EULAR 2019, PTD 2018*). Z kolei w przypadku pacjentów, u których SLE przebiega ze zmianami w nerkach we wspólnych wytycznych EULAR/ERA–EDTA 2019 oraz zaleceniach *KDIGO 2021* wskazano, że możliwe jest zastosowanie hydroksychlorochiny (u chorych z toczniowym zapaleniem nerek wszystkich klas) oraz leków immunosupresyjnych (u pacjentów z klas III-IV; zwłaszcza mykofenolanu mofetylu). Ponadto u pacjentów z klasy IV i V, w przypadku choroby odpornej na leczenie można rozpocząć leczenie rytuksymabem.

W warunkach polskich, spośród wymienionych substancji czynnych finansowaniem w ramach Obwieszczenia *MZ 21/06/2022* objęte są chlorochina, prednizon, prednizolon, metyloprednizolon, azatiopryna (jako terapie dostępne w ramach listy aptecznej w zakresie wskazania rejestracyjnego) oraz metotreksat, mykofenolan mofetylu, cyklofosfamid, cyklosporyna (jako terapie dostępne w ramach listy aptecznej we wskazaniach pozarejestracyjnych). Ponadto, poza refundacją w ramach Obwieszczenia *MZ* polscy chorzy mają możliwość ubiegania się o zgodę na pokrycie kosztów leku w ramach procedury Ratunkowego Dostępu do Technologii Lekowych (RDTL). W latach 2016-2019 wydano zgody na import docelowy we wskazaniu toczeń rumieniowaty układowy hydroksychlorochiny, acetonidu triamcynolanu i deflazakortu (należących do GKS) i dapsonu. Z kolei w 2021 r. sfinansowano w ramach procedury RDTL rytuksymab, a w 2021 r. – belimumab, brak jednak dostępnych danych nt. liczby chorych na SLE którzy otrzymali leczenie biologiczne.

Produkt leczniczy Saphnelo™ stosowany jest jako leczenie uzupełniające, co oznacza, że będzie on mógł być dodany do już istniejącego schematu leczenia chorego, co pozwoli na osiągnięcie celów leczenia formułowanych przez EULAR – remisji lub niskiej aktywności choroby oraz zapobieganie zaostrzeniom z użyciem najniższych skutecznych dawek glikokortykosteroidów (*Fanouriakis 2019*).

W chwili obecnej, w populacji zbliżonej do rozważanej populacji docelowej dla leku anifrolumab jako leczenie uzupełniające zarejestrowany jest produkt leczniczy Benlysta (belimumab). Aktualne wytyczne praktyki klinicznej wskazują, że lek ten mógłby być stosowany głównie u pacjentów z postacią umiarkowaną SLE z niewystarczającą odpowiedzią na standardowe leczenie (*EULAR 2019, BSR 2018*), a u chorych z postacią ciężką jedynie na podstawie indywidualnej oceny, jeśli wcześniejsze leczenie

Saphnelo™ (anifrolumab)

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

immunosupresyjne nie było tolerowane lub nieskuteczne (*BSR 2018*). Lek Benlysta podlegał ocenie przez AOTMiT w 2013 r. uzyskując pozytywną opinię Rady Przejrzystości oraz rekomendację Prezesa AOTMiT (*AOTMiT 060/2013*), jako produkt leczniczy dostępny w ramach programu lekowego, jednak do tej pory nie został objęty refundacją w ramach Obwieszczenia MZ. Zgodnie z informacjami przekazanymi przez Ministra Zdrowia belimumab został zastosowany w ramach procedury RDTL jedynie w 2020 r. (w 2021 r. nie zrefundowano ww. terapii u żadnego chorego; *PLD.050.82.2021.AK*). Należy więc przyjąć, że nie stanowi on komparatora dla anifrolumabu, gdyż nie stanowi procedury medycznej finansowanej ze środków publicznych i powszechnie dostępnej na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej.

Rozważając rytuksymab jako potencjalny komparator należy mieć na uwadze, że substancja ta nie jest zarejestrowana 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 2019*). Dodatkowo, zgodnie z założeniami wnioskowanego programu lekowego, rytuksymab jest wskazywany jako jeden z dwóch dodatkowych leków (oprócz GKS w wysokich dawkach) których wcześniejsze stosowanie z niewystarczającą skutecznością jest konieczne do kwalifikacji pacjenta do leczenia anifrolumabem. Produkt leczniczy MabThera (rytuksymab) podlegał ocenie AOTMiT w ramach oceny RDTL we wskazaniu toczeń rumieniowaty układowy z zajęciem narządów (ICD-10: M32.1), a zgodnie z dodatkowymi uwagami dot. zlecenia MZ wnioskowana terapia dotyczyła leczenia jednego chorego z toczniem rumieniowatym układowym (SLE)/zespołem Sjogrena, zapaleniem naczyń związanych z IgA, chorobą Hashimoto, a także stwierdzonym w związku z zaostrzeniem SLE kłębuszkowym zapaleniem nerek/ zespołem nerczycowym, u którego wcześniejsze leczenie obejmowało: sterydy, mykofenolan mofetylu i cyklofosfamid. Zgodnie z informacjami przekazanymi przez Ministra Zdrowia rytuksymab podlegał finansowaniu w ramach procedury RDTL w 2021 r. (*PLD.050.82.2021.AK*), jednak nie jest znana liczba pacjentów objętych finansowaniem. Należy więc stwierdzić, że w Polsce rytuksymab nie jest opcją terapeutyczną powszechnie dostępną, a ponadto zgodnie z kryteriami kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego musi być zastosowany na wcześniejszych etapach leczenia. Oznacza to, że rytuksymab nie zostanie zastąpiony przez anifrolumab po jego objęciu refundacją we wnioskowanej populacji docelowej, a więc nie stanowi właściwego komparatora.

Podsumowując, jako komparator dla anifrolumabu w analizie przyjęto kontynuację dotychczas stosowanej farmakoterapii w ramach standardowego postępowania medycznego (SoC) tj. obejmującego dostępne glikokortykosteroidy (GKS) oraz inne leki immunomodulujące, w szczególności leki przeciwmalaryczne i immunosupresyjne (metotreksat lub mykofenolan mofetylu lub cyklofosfamid lub azatiopryna lub inhibitory kalcyneuryny).

Saphnelo™ (anifrolumab)

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

Warunek refundacji	Opakowania jednostkowe
Podstawa limitu	
PDD ⁴⁾	10,7 mg (300 mg / 28 dni)
Liczba PDD w opakowaniu	28
Cena hurtowa / PDD	
Wysokość limitu finansowania	
Poziom odpłatności	bezpłatny
Uzasadnienie poziomu odpłatności	Zgodnie z obowiązującymi zasadami kwalifikacji leków do odpowiedniej odpłatności (<i>Ustawa 2011</i> , Art. 14), w przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produkt leczniczy Saphnelo™ będzie wydawany świadczeniobiorcom bezpłatnie w ramach programu lekowego
Dopłata świadczeniobiorcy (pacjenta)	
Koszt dziennej terapii ⁵⁾	
Instrument dzielenia ryzyka (RSS)	

1) wnioskowana urzędowa cena zbytu pomniejszona o podatek VAT naliczony od ceny zbytu netto;

2) wnioskowana urzędowa cena zbytu;

3) urzędowa cena zbytu powiększona o marżę hurtową (5% od urzędowej ceny zbytu);

4) zgodnie z dawkowaniem określonym w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego;

5) według ceny zbytu netto i PDD.

3 Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych

Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych przeprowadzono w ramach walidacji konwergencji przeprowadzonej analizy ekonomicznej. Do wyników przeglądu odniesiono się w Dyskusji.

Saphnelo™ (anifrolumab)

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

3.1 Metodyka

3.1.1 Cel

Systematyczny przegląd badań ekonomicznych został wykonany w celu identyfikacji technik analitycznych stosowanych w analizowanym problemie zdrowotnym oraz porównanie wyników niniejszego opracowania z wynikami uzyskanymi przez innych autorów.

3.1.2 Kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych

3.1.2.1 Kryteria włączenia badań:

- Populacja: dorośli chorzy na aktywną postać toczenia rumieniowatego układowego pomimo leczenia standardowego,
- Interwencja: substancja czynna anifrolumab,
- Komparator: SoC / placebo,
- Metodyka: raporty HTA oraz analizy ekonomiczne (np. kosztów-efektywności, kosztów-użyteczności, kosztów-korzyści lub minimalizacji kosztów), opublikowane w postaci pełnych tekstów oraz doniesień konferencyjnych. Do analizy włączano publikacje w języku polskim, angielskim, niemieckim, francuskim, hiszpańskim i włoskim.

3.1.2.2 Kryteria wykluczenia badań:

- Populacja: inna niż określona w kryteriach włączania badań,
- Interwencja: inna niż określona w kryteriach włączania badań,
- Metodyka: niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia.

3.2 Wyszukiwanie danych źródłowych

Przeprowadzone zostało wyszukiwanie i analiza streszczeń i tytułów, a następnie pełnych tekstów publikacji pod kątem spełnienia kryteriów włączenia do analizy.

3.2.1 Źródła danych wtórnych

Wyszukiwanie wiarygodnych opracowań wtórnych, tj. raportów HTA i analiz ekonomicznych przeprowadzono dnia 27 czerwca 2022 roku, zgodnie z wytycznymi *AOTMiT 2016*, w bazach informacji

Saphnelo™ (anifrolumab)

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

medycznej *Pubmed*, *Embase* oraz *Cochrane Library*. Wyszukiwanie opracowań ekonomicznych zostało przeprowadzone zgodnie z odpowiednio zaprojektowaną strategią wyszukiwania o maksymalnej czułości (słowa kluczowe dla interwencji oraz wskazania), przedstawioną w tabelach poniżej. W strategii wyszukiwania nie zostały wprowadzone ograniczenia czasowe oraz dotyczące języka publikacji.

Tabela 2. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Saphnelo™ – *Pubmed*.

Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki
1	Anifrolumab OR Saphnelo	100
2	Lupus Erythematosus	80 997
3	#1 AND #2	87
4	cost OR economic OR qaly OR pharmacoeconomic	1 444 777
5	#3 AND #4	1

Tabela 3. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Saphnelo™ – *Embase*.

Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki
1	('anifrolumab' OR 'anifrolumab'/exp) AND [embase]/lim	336
2	('lupus erythematosus'/exp OR 'lupus erythematosus') AND [embase]/lim	121 499
3	#1 AND #2	299
4	(cost OR economic OR qaly OR pharmacoeconomic) AND [embase]/lim	1 037 686
5	#3 AND #4	6

Tabela 4. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Saphnelo™ – *Cochrane Library*.

Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki
1	Anifrolumab OR Saphnelo	104
2	Lupus Erythematosus	2 950
3	#1 AND #2	89
4	cost OR economic OR qaly OR pharmacoeconomic	77 884
5	#3 AND #4	1

W wyniku wyszukiwania w bazie medycznej zidentyfikowano łącznie 8 publikacji, które zostały poddane dalszej analizie.

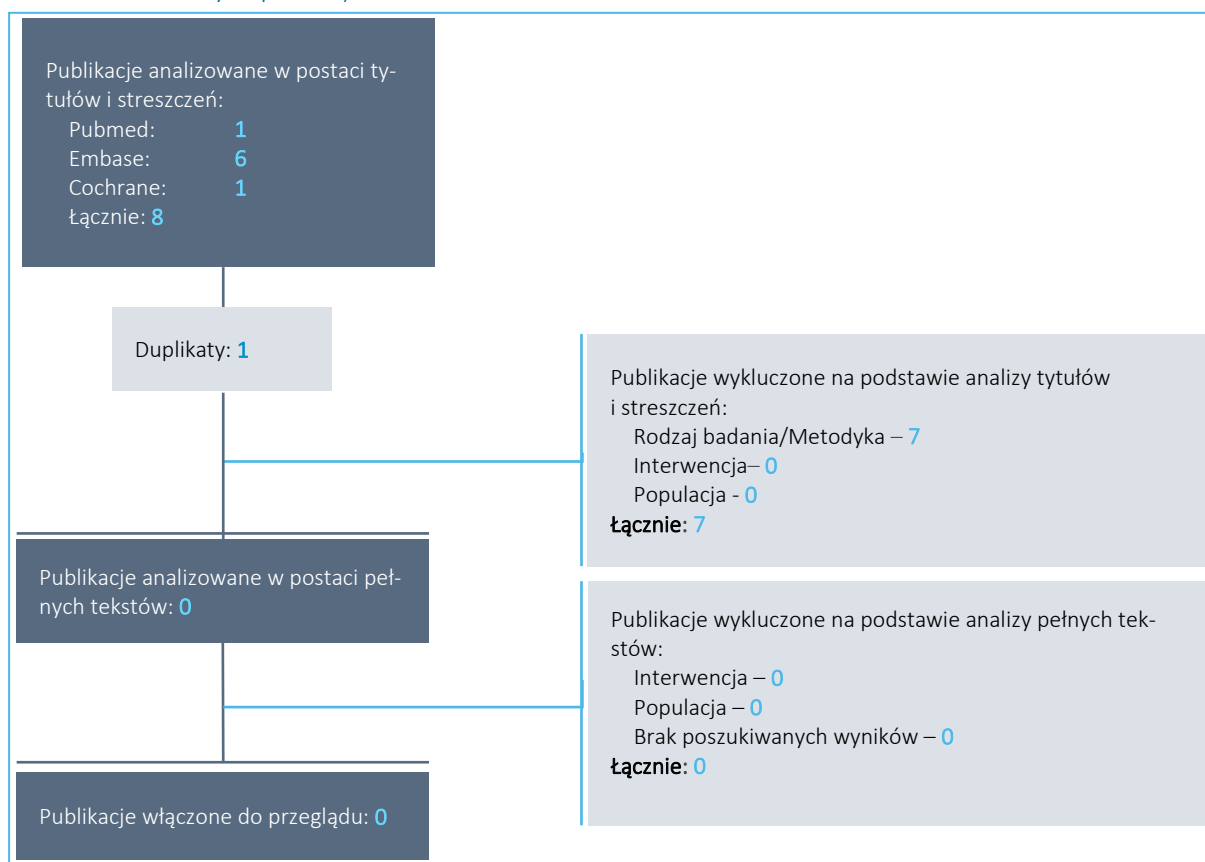
3.2.2 Wyniki wyszukiwania badań ekonomicznych

W wyniku przeszukania bibliograficznego z zastosowaniem wyżej opisanej strategii wyszukiwania odnaleziono łącznie 8 publikacji. Odnalezione doniesienia naukowe było wstępnie analizowane na poziomie tytułu i abstraktu, a następnie na podstawie pełnego tekstu.

Saphnelo™ (anifrolumab)

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

Wykres 1. Diagram opisujący proces wyszukiwania analiz ekonomicznych dla anifrolumabu (produkt leczniczy Saphnelo).



W wyniku przeprowadzonego systematycznego wyszukiwania **nie odnaleziono** analiz ekonomicznych, które spełniałyby zdefiniowane *a priori* kryteria włączenia do przeglądu.

3.3 Wyszukiwanie uzupełniające – agencje HTA

Uzupełniająco do systematycznego przeglądu badań ekonomicznych w bazach medycznych wykonano również poglądowy przegląd zasobów internetowych serwisów agencji HTA.

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 27 czerwca 2022 roku. W celu odnalezienia badań ekonomicznych przeszukano zagraniczne rekomendacje refundacyjne dotyczące produktu Saphnelo™ w leczeniu dorosłych chorych na aktywną postać tocznia rumieniowatego układuowego pomimo leczenia standardowego, uwzględnione w ramach analizy problemu decyzyjnego (APD Saphnelo™ 2022):

- Scottish Medicines Consortium (SMC);
- All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG);

Saphnelo™ (anifrolumab)

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

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE);
- Institute für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG);
- Haute Autorité de Santé (HAS);
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH);
- Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC);
- Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC);
- National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE).

W ramach przeglądu zasobów internetowych powyższych agencji nie odnaleziono dokumentów zawierających opis oceny farmakoekonomicznej leku Saphnelo™ w rozważanym wskazaniu.

4 Metodyka analizy ekonomicznej

4.1 Strategia analityczna

Niniejszą analizę ekonomiczną poprzedziło przeprowadzenie:

- Analizy problemu decyzyjnego, w ramach której zdefiniowany został problem zdrowotny (zgodnie ze schematem PICO: populacja, interwencja; komparatory, wyniki zdrowotne) dla wnioskowanej technologii medycznej; *APD Saphnelo™ 2022*),
- Analizy klinicznej, w ramach której porównano skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania anifrolumabu oraz placebo (*AKL Saphnelo™ 2022*).

W analizie wykorzystano globalny model ekonomiczny, przygotowany przez Medical Decision Modeling Inc. (MDM) i zaadaptowany przez autorów analizy poprzez podstawienie odpowiednich dla warunków polskiego systemu ochrony zdrowia wartości dla parametrów wejściowych (między innymi poprzez przeprowadzenie odrębnej analizy kosztów). Model farmakoekonomiczny został skonstruowany w skroścy kalkulacyjnym Microsoft® Office Excel® (zwanym dalej modelem) z wykorzystaniem języka programowania Visual Basic for Application (VBA). Wersja elektroniczna modelu zaadaptowanego do warunków polskich została dołączona do dokumentacji wniosku refundacyjnego.

Model oraz analiza ekonomiczna spełniają polskie wytyczne przeprowadzania analizy ekonomicznej:

- Wytyczne Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (*AOTMiT 2016*),

Saphnelo™ (anifrolumab)

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

- Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego (MZ 08/01/2021).

4.2 Technika analityczna

Zgodnie z wymaganiami minimalnymi (MZ 08/01/2021) oraz polskimi wytycznymi HTA (AOTMiT 2016), analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności. Analiza podstawowa zawiera zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej interwencji (anifrolumab + SoC) oraz technologii opcjonalnej (SoC), z wyszczególnieniem:

- Oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii,
- Oszacowania wyników zdrowotnych każdej z technologii,
- Oszacowania kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY, z ang. *quality-adjusted life year*), wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych wnioskowaną technologią.

Koszty oraz wyniki zdrowotne stosowania każdej z technologii oszacowano w oparciu o modelowanie przebiegu leczenia u jednego uśrednionego chorego, w odpowiednim (dożywotnym) horyzoncie czasowym.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w preferowanej przez AOTMiT formie analizy użyteczności kosztów, która pozwala na oszacowanie relacji kosztów ponoszonych przez płatnika do osiągniętych korzyści klinicznych wśród pacjentów, wyrażonych w uniwersalnej, niespecyficznym dla choroby jednostce efektu (QALY). Dodatkowo wyniki analizy podstawowej zostały przedstawione jako koszty inkrementalne na uzyskane lata życia (LYG, z ang. *life-year gained*).

Zgodnie z wymaganiami minimalnymi, przeprowadzono również analizę progową, w ramach której obliczono cenę zbytu netto jednostkowego opakowania produktu leczniczego Saphnelo™, dla której koszt uzyskania dodatkowego QALY jest równy ustawowej wysokości progu opłacalności technologii medycznych w Polsce. Zgodnie z ustalonym dla Polski progiem kosztowej efektywności dla technologii, strategię uznaje się za kosztowo-efektywną w przypadku, gdy koszt uzyskania dodatkowego QALY nie przekracza trzykrotności Produktu Krajowego Brutto (PKB) na jednego mieszkańca (art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia

Saphnelo™ (anifrolumab)

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

żywieniowego oraz wyrobów medycznych; *Ustawa 2011*). Aktualnie obowiązująca wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynosi 166 758 zł.

Dla kluczowych parametrów modelu kosztów-użyteczności przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości (jednokierunkową AW oraz analizę scenariuszy). Celem łącznej oceny niepewności wyników wykonano również probabilistyczną analizę wrażliwości. Szczegółowy opis przyjętych założeń, struktury modelu i jego parametrów zamieszczono w kolejnych rozdziałach raportu.

W ramach rejestracyjnych badań klinicznych produktu Saphnelo™ (*TULIP-1* i *TULIP-2*) wykazano wyższość terapii anifrolumabem nad standardową farmakoterapią SLE, stanowiącą refundowane w Polsce postępowanie w rozważanej populacji docelowej. Tym samym nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji. W związku z tym, w analizie odstąpiono od przeprowadzenia kalkulacji i obliczeń, o których mowa w §5. ust. 6. pkt. 1-3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań (*MZ 08/01/2021*).

4.3 Perspektywa analizy

Zgodnie z rozporządzeniem o minimalnych wymaganiach, jakie powinny spełniać analizy zawarte we wniosku o objęcie refundacją (*MZ 08/01/2021*) oraz wytycznymi HTA (*AOTMiT 2016*), analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP), uwzględniając bezpośrednio koszty medyczne związane z rozważanym problemem zdrowotnym.

Wytyczne AOTMiT dopuszczają uwzględnienie wyłącznie perspektywy płatnika publicznego w przypadku, gdy nie dochodzi do współpłacenia ze strony świadczeniobiorców lub jest ono znikome w zestawieniu z kosztem ponoszonym przez płatnika publicznego. Najistotniejszą składową kosztów leczenia SLE z perspektywy pacjentów jest współpłacenie za standardową farmakoterapię (GKS, leki przeciwmalaryczne, immunosupresyjne, inne leki immunomodulujące, leki przeciwzapalne). Należy jednak zauważyć, że wnioskowana technologia (anifrolumab) stanowi terapię dodaną do standardowego leczenia, a zatem koszty standardowej farmakoterapii są ponoszone w obu porównywanych strategiach leczenia (Saphnelo™ + leczenie standardowe vs leczenie standardowe). W związku z tym oczekiwany wpływ uwzględnienia wydatków pacjentów na wyniki inkrementalne analizy wydaje się znikomy, nawet biorąc pod uwagę efekty zdrowotne anifrolumabu, które z jednej strony mogą prowadzić do zmniejszenia (poprzez redukcję zapotrzebowania na glikokortykosteroidy), a z drugiej – zwiększenia dożywotniego kosztu standardowej farmakoterapii (poprzez wydłużenie czasu przeżycia). Ponadto, ze względu na wysoki koszt wnioskowanej technologii w stosunku do standardowej terapii jak również pełne finansowanie

Saphnelo™ (anifrolumab)

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

wnioskowanej technologii z budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia w ramach programu lekowego, udział kosztów ponoszonych przez pacjentów stosujących anifrolumab są niewielkie w stosunku do wydatków płatnika publicznego. Z racji powyższego, w ramach analizy ekonomicznej odstąpiono od przeprowadzania oddzielnych obliczeń z perspektywy wspólnej (płatnika publicznego i świadczeniobiorców).

4.4 Horyzont czasowy

Zgodnie z wytycznymi *AOTMiT 2016*, horyzont analizy ekonomicznej powinien być wystarczająco długi, aby możliwa była ocena różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów. W przypadku technologii medycznych, których wyniki i koszty różniące ujawniają się w ciągu całego życia chorego, horyzont czasowy powinien być dożywotni. W przypadku, gdy analiza ekonomiczna ma charakter minimalizacji kosztów i koszty związane ze stosowaniem porównywanych technologii medycznych są stałe w czasie, można przyjąć jednostkową długość horyzontu czasowego, np. 1 rok (*AOTMiT 2016*).

W analizie podstawowej przyjęto horyzont dożywotni (max. 80 lat). 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, a zatem jedynie przyjęcie dożywotniego horyzontu czasowego w pełni odzwierciedli wpływ ocenianej terapii na wyniki kliniczne i ekonomiczne. Uwzględnienie dożywotniego horyzontu czasowego zgodne jest z założeniem rekomendowanym przez komisję NICE w analizie ekonomicznej kosztów efektywności belimumabu w leczeniu SLE (*NICE 2013*).

4.5 Dyskontowanie

W analizie podstawowej przyjęto dyskontowanie zgodne z polskimi wytycznymi (*AOTMiT 2016*), tj. 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych.

W ramach analizy scenariuszy uwzględniono ponadto wariant bez dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych.

4.6 Opis modelu ekonomicznego

Wykorzystany model jest symulacją pojedynczego pacjenta (mikrosymulacją) z przyjętą stałą długością cyklu równą jeden rok – założenie to podyktowane jest długotrwałym przebiegiem toczenia rumieniowatego układowego oraz ogólną stabilnością przewlekłych uszkodzeń narządów w kolejnych latach. Poza tym w praktyce klinicznej ocenę skuteczności nowej terapii u pacjenta z SLE przeprowadza się po okresie

Saphnelo™ (anifrolumab)

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

roku, co odpowiada pierwszorzędowemu punktowi końcowemu z próby TULIP – odpowiedź po 52 tygodniach oraz jest zgodne z wnioskowanym programem lekowym (pierwotna ocena odpowiedzi na leczenie wykonywana po 6-12 miesiącach leczenia).

W odróżnieniu od standardowych modeli wykorzystujących technikę symulacji kohortowej, modele symulacji indywidualnej (mikrosymulacji przeprowadzonej z poziomu pacjenta) uwzględniają wpływ różnic w charakterystyce poszczególnych pacjentów na wyniki zdrowotne i koszty leczenia. Technikę mikrosymulacji zastosowano m.in. w modelu ekonomicznym dla belimumabu (Benlysta) ocenianym przez NICE (*NICE 2013, NICE 2021*) oraz adaptowanym dla innych krajów (w tym w analizie ekonomicznej ocenianej przez AOTMiT w ramach wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Benlysto w ramach programu leczenia aktywnej postaci SLE; *AOTM-OT-4351-6/2013*)

Mikrosymulację we wszystkich analizach (poza probabilistyczną analizą wrażliwości) przeprowadzono dla 10 000 pacjentów (rekordów), co stanowiło racjonalny kompromis między błędem losowym symulacji a czasem obliczeniowym. Szacowana liczba prób symulacji dla dożywotniego horyzontu analizy, przy której uzyskiwana jest zbieżność symulacji, wynosi około 5 000 pacjentów, zatem wyniki uzyskane dla przyjętej liczby powtórzeń można uznać za wystarczająco stabilne.

Model rozpoczyna się utworzeniem symulowanych profili pacjenta, losowanych z zadanych rozkładów prawdopodobieństwa; na każdy profil pacjenta składa się zestaw parametrów ciągłych i dychotomicznych, określających wyjściową charakterystykę kliniczno-demograficzną chorego (zob. Rozdział 5.1). Wyjściowe charakterystyki są corocznie aktualizowane aż do wystąpienia zgonu (lub osiągnięcia maksymalnego horyzontu czasowego analizy, tj. 80 lat). W pierwszym roku dla każdego pacjenta symulowane są następujące zdarzenia lub wyniki w kolejności przedstawionej poniżej:

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

Saphnelo™ (anifrolumab)

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

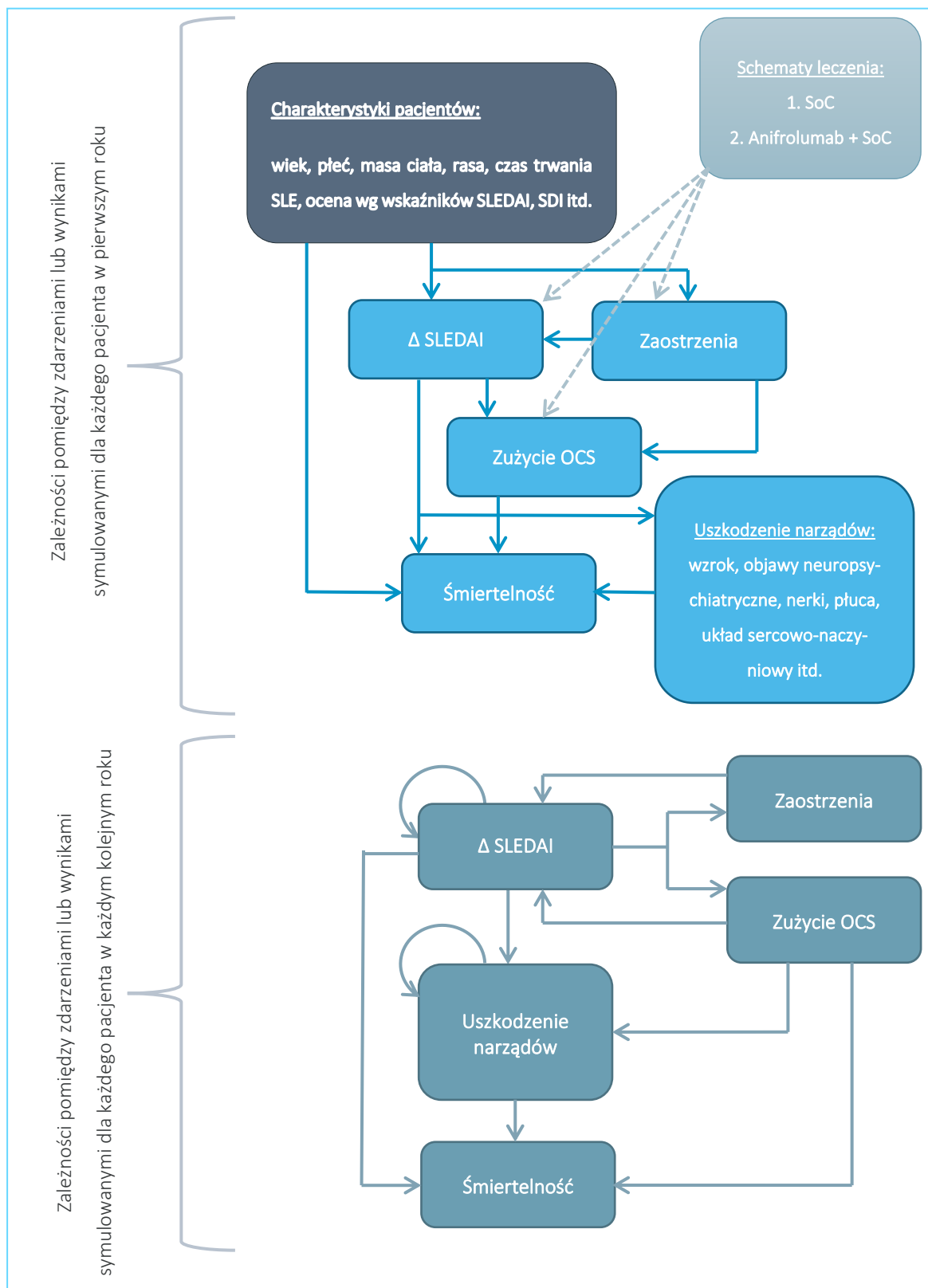
W każdym kolejnym roku symulowane są następujące zdarzenia lub wyniki, zgodnie z poniższym porządkiem:

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.

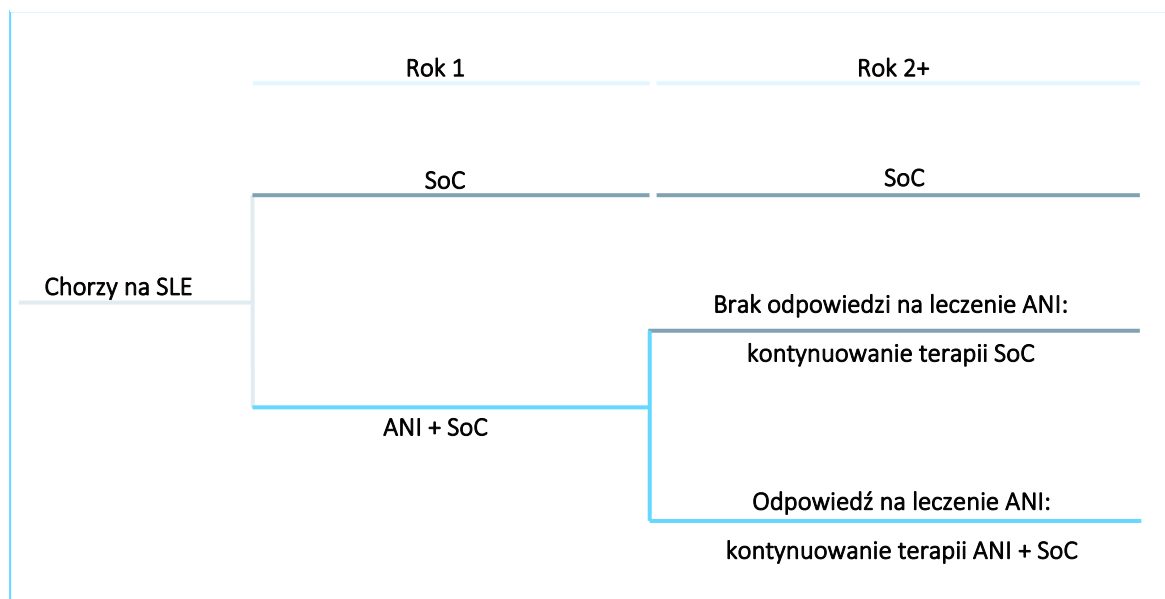
W każdym powtórzeniu mikrosymulacji (tj. dla każdego pacjenta) generowane są te same liczby losowe we wszystkich ramionach leczenia w modelu, celem utworzenia klonów. Do wygenerowania tego samego wektora liczb losowych dla każdego ramienia modelu wykorzystano ziarno (*seed*); zastosowane podejście gwarantuje, że różnice w wynikach między klonami dla poszczególnych ramion wynikają wyłącznie z różnych charakterystyk terapii (np. skuteczności, bezpieczeństwa, przerwania terapii), a nie z losowych różnic w charakterystykach pacjentów (*Murphy 2013*).

Modelowane zdarzenia są szczegółowo zdefiniowane i opisane w Rozdziale 5. Szczegółowy schemat działania modelu przedstawiono na poniższym rysunku (Schemat 1). Sekwencja zdarzeń jest symulowana dwukrotnie: pierwszy raz, gdy pacjent jest leczony tylko SoC i drugi raz, gdy pacjent stosuje anifrolumab jako leczenie uzupełniające SoC. Jak pokazuje Schemat 2, pacjenci, którzy nie odpowiadają na leczenie anifrolumabem po 1 roku kończą leczenie w programie.

Schemat 1. Schemat graficzny modelu opartego o mikrosymulację, zastosowanego w analizie.



Schemat 2. Schematy leczenia w modelu: ANI + SoC oraz SoC.



Niebieskie i szare prostokąty na powyższej rycinie (Schemat 1) reprezentują charakterystyki kliniczne, które mogą zostać zmodyfikowane przez zastosowaną terapię. Są one dynamicznie symulowane w każdym rocznym cyklu modelu. Przewidywana wartość każdego wyniku zdrowotnego jest obliczana poprzez zastosowanie równania regresji zależnego od indywidualnej charakterystyki pacjenta. W analizie podstawowej, modele regresji opracowane na podstawie danych indywidualnych pacjentów z połączonej kohorty badań *TULIP-1/TULIP-2* wykorzystywano do projekcji liczby zaostrzeń, zmiany wartości wskaźnika SLEDAI i średniego dziennego zużycia steroidów. W kolejnych latach, wyniki te modelowano za pomocą równań regresji opracowanych w oparciu o dane z kohorty *Toronto Lupus Center* (TLC). We wszystkich latach horyzontu, do projekcji czasu do wystąpienia uszkodzeń narządów i czasu do wystąpienia zgonu wykorzystano modele regresji oparte na danych z kohorty TLC. Modele regresji opracowane przy użyciu danych *Johns Hopkins Lupus Cohort* (szczegóły w Rozdziale 12.7, str. 128) zostały użyte jako alternatywne dla danych TLC w ramach analizy scenariuszy.

5 Dane wejściowe modelu

Przedstawione w niniejszym rozdziale wartości parametrów klinicznych modelu dotyczą podstawowej populacji analizy, tj. podgrupy pacjentów o postaci umiarkowanej do ciężkiej (wartość SLEDAI-2K ≥ 6) pomimo stosowania GKS w przeliczeniu na prednizon w dawce ≥ 10 mg/dobę. Zestawienie wartości

Saphnelo™ (anifrolumab)

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

parametrów dla populacji rejestracyjnej (uwzględnionej w analizie dodatkowej), o ile różniły się pomiędzy populacjami, zamieszczono w załączniku (zob. Rozdział 12.6).

5.1 Charakterystyka modelowanej populacji

Początkowy profil demograficzno-kliniczny pacjentów określono na podstawie wyjściowej charakterystyki pacjentów włączonych do badań rejestracyjnych III fazy dla anifrolumabu (*TULIP-1* oraz *TULIP-2*). Wartości średnie wraz miarą rozrzutu i rozkładami wykorzystanymi do symulacji pacjentów w modelu (mikrosymulacji oraz PSA) przedstawiono w poniższej tabeli. 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 (Tabela 6).

Tabela 5. Charakterystyka wyjściowa modelowanej populacji (*TULIP-1*, *TULIP-2*).

Kategoria	Wartość	SD	Rozkład do mikrosymulacji	Rozkład do analizy probabilistycznej
Udział kobiet	92,8%	-	█	█
Średni wiek: kobiety	41,9 lat	11,96	█	█
Średni wiek: mężczyźni	40,6 lat	11,68	█	█
Udział rasy czarnej	12,9%	-	█	█
Udział rasy azjatyckiej	10,5%	-	█	█
Udział innych ras (nie białej)	8,4%	-	█	█
Odsetek chorych, którzy palili papierosy w przeszłości	20,7%	-	█	█
Odsetek chorych z nadciśnieniem	31,3%	-	█	█
Masa ciała	73,14 kg	18,992	█	█
Wzrost	162,59 cm	8,218	█	█
Czas od diagnozy	9,5 lat	8,29	█	█
Wartość SLEDAI-2K	11,5	3,78	█	█
Poziom cholesterolu	186,0 mg/dl	-		

Tabela 6. Porównanie charakterystyka wyjściowa populacji docelowej z badań *TULIP-1*, *TULIP-2* oraz z *Toronto Lupus Cohort*.

Kategoria	<i>TULIP-1, TULIP-2</i>		Toronto Lupus Cohort	
	Wartość	SD	Wartość	SD
Udział kobiet	█		█	
Udział rasy czarnej	█		█	

Saphnelo™ (anifrolumab)

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

Kategoria	TULIP-1, TULIP-2		Toronto Lupus Cohort	
	Wartość	SD	Wartość	SD
Udział rasy azjatyckiej	■		■	
Udział innych ras (nie białej)	■		■	
Wartość SLEDAI-2K	■	■	■	■

Wyjściowy rozkład uszkodzeń narządów (wg wartości wskaźnika SDI) w podgrupie pacjentów z dawką GKS ≥ 10 mg/d z badań *TULIP-1* oraz *TULIP-2* wykorzystano do symulacji statusu uszkodzenia narządów na początku symulacji pacjentów w modelu (Tabela 7).

Tabela 7. Wyjściowa częstość i udział uszkodzeń narządów wg wartości wskaźnika SDI (połączona kohorta badań *TULIP-1* i *TULIP-2* – podgrupa pacjentów z dawką GKS ≥ 10 mg/d).

Grupa objawów	Wynik SDI = 0	Wynik SDI = 1	Wynik SDI = 2	Wynik SDI = 3	Wynik SDI = 4
Wzrok	■	■	■		
Objawy neuropsychiatryczne	■	■	■		
Nerki	■	■			
Płuca	■	■			
Układ sercowo-naczyniowy	■	■	■		
Naczynia obwodowe	■	■			
Układ pokarmowy	■	■			
Układ mięśniowo-szkieletowy	■	■	■		
Skóra	■	■	■		
Przedwczesna niewydolność gonad	■	■			
Cukrzyca	■	■			
Nowotwory złośliwe	■				

5.2 Farmakoterapia stosowana w ramach SoC

W poniższej tabeli przedstawiono strukturę leczenia stosowanego w ramach SoC u pacjentów z badaniami *TULIP-1* oraz *TULIP-2* – kiedykolwiek w przeszłości oraz wyjściowo (w momencie włączenia do badania). Poszczególne leki mogły być stosowane w różnych skojarzeniach bądź też w monoterapii.

Tabela 8. Udział pacjentów otrzymujących SoC w populacji łącznej *TULIP-1* oraz *TULIP-2*.

Leczenie	■	■	■	■
GKS	■	■	■	■

Saphnelo™ (anifrolumab)

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

Leczenie				
Leki przeciwmalaryczne				
Leki immunosupresyjne				

Leczenie w ramach SoC jest charakteryzowane jako przewlekła terapia z ciągłymi zmianami leków w czasie, tzn. w przypadku braku kontroli choroby włączane są nowe leki, w przypadku uzyskania kontroli możliwa jest redukcja leczenia w celu zmniejszenia późniejszych uszkodzeń narządowych, a w sytuacji wystąpienia zaostrzeń możliwa jest ponowna intensyfikacja terapii. Dane z rzeczywistej praktyki klinicznej w Kanadzie, pochodzące z kohorty TLC (podgrupa z umiarkowanym/ciężkim SLE) potwierdzają zmienność kombinacji leczenia SoC w czasie (zob. Tabela 9).

Tabela 9. Udział pacjentów otrzymujących SoC w populacji TLC (SLEDAI \geq 6).

Leczenie	Liczba leczonych pacjentów (%)		
	wyjściowo	przynajmniej rok po follow-up	w dowolnym punkcie czasowym w czasie follow-up
GKS			
Leki przeciwmalaryczne			
Leki immunosupresyjne			

Biorąc pod uwagę zmienność terapii w czasie nie jest możliwe wiarygodne modelowanie zmiany każdego rodzaju terapii w ramach SoC. W związku z czym na potrzeby analizy ekonomicznej przyjęto uproszczające założenie, że odsetki pacjentów stosujących leki przeciwmalaryczne i immunosupresyjne utrzymują się w całym horyzoncie symulacji na wyjściowym poziomie obserwowanym w badaniach *TULIP-1* i *TULIP-2* (zob. Tabela 8). Ze względu na zbliżony rozkład stosowania SoC w skojarzeniu z ANI jaki i w ramieniu wyłącznie SoC, w analizie ekonomicznej przyjęto, że odsetki pacjentów stosujących leki przeciwmalaryczne i immunosupresyjne są niezależne od stosowania terapii anifrolumabem (tj. jednakowe w porównywanych ramionach leczenia). W związku z tym wpływ stosowania ww. leków na koszty i efekty dla obu ramion leczenia jest taki sam, a fakt, że utrzymuje się na stałym poziomie przez cały horyzont czasowy ma minimalny wpływ na koszt inkrementalny na QALY.

W terapii SoC uwzględniono również leczenie doustnymi kortykosteroidami (GKS), jednak w tym przypadku zużycie leków było zmienne w czasie oraz zależne od stosowanej interwencji. W odróżnieniu od leków przeciwmalarycznych oraz immunosupresantów, stosowanie OCS – zwłaszcza w wysokich dawkach – ma wpływ na występowanie uszkodzeń narządów, w związku z czym w celu precyzyjnej projekcji

Saphnelo™ (anifrolumab)

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

wyników długookresowych niezbędne było modelowanie zużycia GKS. Zgodnie z wynikami badań TULIP, stosowanie anifrolumabu może prowadzić do redukcji zużycia GKS, co ma długoterminowy wpływ na uszkodzenie narządów i śmiertelność. Podczas symulacji dawkowanie GKS jest zmienne w czasie i zależy od terapii (SoC lub ANI +SoC). W badaniach TULIP, dawka GKS była w razie możliwości redukowana w czasie, w związku z czym symulacja została zaprojektowana tak by to odzwierciedlić.

Model regresji użyty do wyznaczenia zużycia GKS opisano w Rozdziale 5.6.

5.3 Odpowiedź na leczenie (pierwszy rok)

Model umożliwia zdefiniowanie odpowiedzi na leczenie na podstawie wyników SLEDAI-2K i BICLA. Kryteria poszczególnych rodzajów odpowiedzi w badaniach *TULIP-1* i *TULIP-2* przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 10. Kryteria odpowiedzi na leczenie wg SLEDAI-2K i BICLA w badaniach *TULIP-1* oraz *TULIP-2*.

Odpowiedź na leczenie wg	Kryteria odpowiedzi
SLEDAI-2K	<ul style="list-style-type: none"> • zmniejszenie o ≥ 4 punkty wyniku skali SLEDAI-2K, • brak przerwania leczenia ocenianym lekiem, • niestosowanie dodatkowych leków poza ustalonymi protokołem
BICLA	<ul style="list-style-type: none"> • zmniejszenie wszystkich ciężkich (BILAG-2004 A) lub umiarkowanie ciężkich (BILAG-2004 B) aktywności choroby na początku badania do niższych poziomów (odpowiednio BILAG-2004 B, C lub D i C lub D) i 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 aktywności choroby na podstawie wyniku SLEDAI-2K (brak wzrostu w stosunku do wartości wyjściowej) • brak pogorszenia wyniku w skali PGA (brak wzrostu o $\geq 0,3$ punktu w stosunku do wartości wyjściowej); • brak przerwania stosowanej interwencji; • brak stosowania leków podlegających ograniczeniom poza progami dozwolonymi w protokole

Uzyskanie odpowiedzi po pierwszym roku leczenia anifrolumabem jest warunkiem koniecznym kontynuacji leczenia modelu, co jest spójne z kryteriami wyłączenia we wnioskowanym programie lekowym.

Odpowiedź SLEDAI-2K jest jednym z punktów końcowych informujących o odpowiedzi wg BICLA (pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu *TULIP-2*), jest ona głównym czynnikiem odpowiedzi SRI(4) (pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu *TULIP-1*) jest to również miara skuteczności leczenia najczęściej używana w rzeczywistej praktyce klinicznej (*APD Saphnelo™ 2022*). W związku z tym, w analizie

Saphnelo™ (anifrolumab)

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

podstawowej odsetek pacjentów z adekwatną odpowiedzią przyjęto na poziomie odsetka chorych z odpowiedzią SLEDAI-2K. Ze względu na fakt, że odpowiedź wg BICLA stanowiła pierwszorzędowy punkt końcowy w osiowym badaniu *TULIP-2*, w ramach analizy wrażliwości testowano scenariusz z odpowiedzią na leczenie wg kryteriów BICLA.

Prawdopodobieństwo odpowiedzi obliczano dla każdej wyjściowej wartości wskaźnika SLEDAI-2K, na podstawie odsetków pacjentów odpowiadających na leczenie wg kryteriów SLEDAI-2K po 52 tygodniach leczenia (w analizie podstawowej - w podgrupie pacjentów z dawką GKS ≥ 10 mg/d w badaniach *TULIP-1* i *TULIP-2*; zob. Tabela 11).

Tabela 11. [Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	■	■	■	■	■	■
[Redacted]	■	■	■	■	■	■
[Redacted]	■	■	■	■	■	■
[Redacted]	■	■	■	■	■	■
[Redacted]	■	■	■	■	■	■
[Redacted]	■	■	■	■	■	■
[Redacted]	■	■	■	■	■	■
[Redacted]	■	■	■	■	■	■
[Redacted]	■	■	■	■	■	■
[Redacted]	■	■	■	■	■	■
[Redacted]	■	■	■	■	■	■
[Redacted]	■	■	■	■	■	■
[Redacted]	■	■	■	■	■	■
[Redacted]	■	■	■	■	■	■
[Redacted]	■	■	■	■	■	■
[Redacted]	■	■	■	■	■	■
[Redacted]	■	■	■	■	■	■
[Redacted]	■	■	■	■	■	■
[Redacted]	■	■	■	■	■	■
[Redacted]	■	■	■	■	■	■
[Redacted]	■	■	■	■	■	■
[Redacted]	■	■	■	■	■	■
[Redacted]	■	■	■	■	■	■
[Redacted]	■	■	■	■	■	■
[Redacted]	■	■	■	■	■	■
[Redacted]	■	■	■	■	■	■
[Redacted]	■	■	■	■	■	■
[Redacted]	■	■	■	■	■	■
[Redacted]	■	■	■	■	■	■

Saphnelo™ (anifrolumab) w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

Do symulacji odpowiedzi lub braku odpowiedzi na leczenie u indywidualnych pacjentów (tj. na poziomie mikrosymulacji) wykorzystano rozkład Bernoulliego, natomiast w probabilistycznej analizie wrażliwości (tj. wielokrotnego powtórzenia mikrosymulacji) wykorzystano rozkład beta. Zgodnie z praktyką kliniczną (jak również wnioskowanym programem lekowym dla anifrolumabu) założono, że osoby, które nie odpowiadają na leczenie anifrolumabem, kończą terapię w momencie oceny odpowiedzi, a następnie kontynuują leczenie wyłącznie SoC do końca symulacji. Pacjenci otrzymujący SoC nie są różnicowani pod względem statusu odpowiedzi, ponieważ założono, że kontynuują leczenie przez cały czas symulacji, niezależnie od aktywności choroby. To podejście do modelowania zostało zweryfikowane przez rzeczywistą praktykę kliniczną, w której pacjenci z toczeniem nigdy w pełni nie przerywają leczenia SoC, a wyniki uzyskane w ramieniu SoC badań klinicznych odzwierciedlają przebieg choroby w ramieniu komparatora stosowanego w praktyce klinicznej.

5.4 Liczba zaostrzeń SLE (flares)

Model ekonomiczny dla anifrolumabu symuluje liczbę zaostrzeń choroby, jakich doświadcza pacjent w danym roku. Zaostrzenia SLE podzielono na dwa poziomy nasilenia: łagodne/umiarkowane lub ciężkie.

W badaniach rejestracyjnych *TULIP-1* i *TULIP-2*, ciężkie zaostrzenie zdefiniowano jako co najmniej 1 nowy wynik w domenie A skali BILAG 2004 lub co najmniej 2 nowe wyniki w domenie B tej skali, w porównaniu do poprzedniej wizyty. Umiarkowane zaostrzenie w modelu zdefiniowano jako 1 nowy wynik w domenie BILAG 2004 A bez nowego wyniku w domenie A, w porównaniu do poprzedniej wizyty.

5.4.1 Zaostrzenia SLE w pierwszym roku

Częstość zaostrzeń SLE w pierwszym roku leczenia symulowano za pomocą modelu regresji ujemnej dwumianowej opartej o indywidualne dane pacjentów z badań *TULIP-1* i *TULIP-2*. W modelu uwzględniono wpływ następujących zmiennych objaśniających: wyjściowej wartości wskaźnika SLEDAI-2K, wystąpienia odpowiedzi na terapię anifrolumabem (tak/nie) lub braku odpowiedzi na terapię anifrolumabem (tak/nie) na liczbę ciężkich i nieciężkich zaostrzeń w ciągu 52-tyg. Ponieważ do tej analizy wykorzystano łączne dane z badań *TULIP-1* oraz *TULIP-2*, do analizy regresji włączono jako zmienną objaśniającą wskaźnik badania *TULIP-2* (wyznaczony jako udział liczby pacjentów z badania *TULIP-2* w połączonej kohorcie obu badań). Wykorzystany model regresji posłużył do obliczenia prawdopodobieństwa wystąpienia zaostrzenia oraz liczby zaostrzeń w ciągu roku (pod warunkiem wystąpienia zdarzenia). Parametry modeli dla zdarzeń ciężkich oraz innych niż ciężkie, w podstawowej populacji analizy (podgrupa stosująca GKS w dawce ≥ 10 mg/dobę) przedstawia kolejno Tabela 12 i Tabela 13.

Tabela 12. Parametry modelu regresji dla ciężkiego zaostrzenia SLE od wartości wyjściowej do oceny odpowiedzi wg skali SLEDAI po 52 tygodniach (połączona kohorta badań *TULIP-1* i *TULIP-2* – podgrupa pacjentów z dawką GKS ≥ 10 mg/d).

	Współczynnik	SE	p
Model	Regresja ujemna dwumianowa	-	
Wyraz wolny	████	████	████
Wyjściowa wartość wskaźnika SLEDAI-2K	████	████	████
Wskaźnik odpowiedzi na ANI	████	████	████
Wskaźnik braku odpowiedzi na ANI	████	████	████
Wskaźnik badania <i>TULIP-2</i>	████	████	████
Parametr rozproszenia	████	████	

Tabela 13. Parametry modelu regresji dla łagodnego / umiarkowanego zaostrzenia SLE od wartości wyjściowej do oceny odpowiedzi wg skali SLEDAI po 52 tygodniach (połączona kohorta badań *TULIP-1* i *TULIP-2* – podgrupa pacjentów z dawką GKS ≥ 10 mg/d).

	Współczynnik	SE	p
Model	Regresja ujemna dwumianowa	-	
Wyraz wolny	████	████	████
Wyjściowa wartość wskaźnika SLEDAI-2K	████	████	████
Wskaźnik odpowiedzi na ANI	████	████	████
Wskaźnik braku odpowiedzi na ANI	████	████	████

Saphnelo™ (anifrolumab)

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

	Współczynnik	SE	p
Wskaźnik badania TULIP-2	■	■	■
Parametr rozproszenia	■	■	

5.4.2 Zaostżenia SLE w kolejnych latach

Do symulacji łagodnych/umiarkowanych oraz ciężkich zaostżeń wykorzystano dane z kohorty TLC. Ponieważ w kohorcie było wielu pacjentów bez obecności zaostżeń, wyznaczono dwa zestawy równań do modelowania każdego rodzaju zaostżenia. W pierwszej kolejności opracowano model regresji logistycznej w celu określenia czy u pacjenta wystąpiło ≥ 1 zaostżenie danego rodzaju (Tabela 14, Tabela 16). Następnie, liczbę zaostżeń danego typu u pacjentów z co najmniej 1 zaostżeniem wyznaczano z modelu regresji Poissona (Tabela 15, Tabela 17).

Tabela 14. Parametry modelu regresji dla wystąpienia zaostżenia SLE w kolejnych latach (kohorta Toronto Lupus).

Kategoria	Współczynnik	SE
Model	Regresja logistyczna (Logit)	-
Wyraz wolny	■	■
Logarytm czasu trwania SLE	■	■
Cholesterol (mmol/L)	■	■
Palenie papierosów w przeszłości	■	■
Otrzymywanie leczenia immunosupresyjnego	■	■
Nadciśnienie	■	■
Średnia wartość SLEDAI	■	■
Zmiana wartości SLEDAI w bieżącym roku	■	■
Średnie dzienne zużycie GKS w poprzednim roku	■	■
Rasa czarna / afroamerykańska	■	■
Rasa azjatycka	■	■
Inna rasa	■	■

Tabela 15. Parametry modelu regresji dla łagodnego/ umiarkowanego zaostżenia SLE w bieżącym roku (liczba zaostżeń > 0) (kohorta Toronto Lupus).

Kategoria	Współczynnik	SE
Model	Regresja Poissona (Poisson)	-
Wyraz wolny	■	■
Średnia wartość SLEDAI	■	■

Saphnelo™ (anifrolumab)

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

Kategoria	Współczynnik	SE
Zmiana wartości SLEDAI w bieżącym roku	■	■
Średnie dzienne zużycie GKS w poprzednim roku	■	■
Nadciśnienie w przeszłości	■	■

Tabela 16. Parametry modelu regresji dla wystąpienia ciężkiego zaostrzenia SLE w kolejnych latach (kohorta *Toronto Lupus*).

Kategoria	Współczynnik	SE
Model	Regresja logistyczna (Logit)	-
Wyraz wolny	■	■
Logarytm czasu trwania SLE	■	■
Cholesterol (mmol/L)		
Palenie papierosów w przeszłości	■	■
Otrzymywanie leczenia immunosupresyjnego	■	■
Nadciśnienie w przeszłości	■	■
Średnia wartość SLEDAI	■	■
Zmiana wartości SLEDAI w bieżącym roku	■	■
Średnie dzienne zużycie GKS w poprzednim roku	■	■
Rasa czarna / afroamerykańska	■	■
Rasa azjatycka	■	■
Inna rasa	■	■

Tabela 17. Parametry modelu regresji dla ciężkiego zaostrzenia SLE w bieżącym roku (liczba zaostrzeń > 0) (kohorta *Toronto Lupus*).

Kategoria	Współczynnik	SE
Model	Regresja Poissona (<i>Poisson</i>)	-
Wyraz wolny	■	■
Logarytm czasu trwania SLE	■	■

5.5 Zmiana wartości wskaźnika SLEDAI-2K

5.5.1 Zmiana wartości wskaźnika SLEDAI w pierwszym roku



Saphnelo™ (anifrolumab)

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



Tabela 18. Dane wyjściowe dla zmiany wartości wskaźnika SLEDAI-2K od stanu początkowego do oceny odpowiedzi wg skali SLEDAI-2K po 52 tygodniach ([redacted]).

	Współczynnik	SE	p
Model	Regresja liniowa (<i>Linear</i>)	-	
Wyraz wolny	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Łagodnie/umiarkowane zaostżenia	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Ciężkie zaostżenia	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Wyjściowa wartość SLEDAI-2K	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Wskaźnik odpowiedzi na ANI	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Wskaźnik braku odpowiedzi na ANI	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Wskaźnik badania <i>TULIP-2</i>	[redacted]	[redacted]	[redacted]

5.5.2 Zmiana wartości wskaźnika SLEDAI w kolejnych latach

Zmianę wartości wskaźnika SLEDAI w kolejnych latach u pacjentów stosujących wyłącznie SoC oszacowano na podstawie danych z kohorty *Toronto Lupus Center* (TLC). W modelu globalnym wykorzystano liniowy model prawdopodobieństwa utworzony przy użyciu uogólnionego modelu liniowego (rozkład: normalny; funkcja wiążąca: identyczność) przy użyciu funkcji „glm.cluster” pakietu „miceadds” R w wersji 4.1.1. Zmienne objaśniające oraz współczynniki regresji przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 19. Parametry modelu regresji zmiany wartości wskaźnika SLEDAI-2K w kolejnych latach na podstawie danych z kohorty TLC.

Kategoria	Współczynnik	SE
Model	Regresja liniowa (<i>Linear</i>)	-
Wyraz wolny	████	████
Wiek w momencie diagnozy	████	████
Logarytm czas trwania SLE	████	████
Nadciśnienie	████	████
Przyjmowanie leków przeciwmalarycznych	████	████
Przyjmowanie leków immunosupresyjnych	████	████
Skorygowana średnia wartość wskaźnika SLEDAI (AMS) na początku roku	████	████
Średnia wartość SLEDAI w poprzednich latach	████	████
Liczba nieciężkich zaostrzeń w poprzednim roku	████	████
Rasa czarna	████	████
Rasa azjatycka	████	████
Rasa inna	████	████

Zmianę wartości wskaźnika SLEDAI-2K dla terapii anifrolumabem obliczano jako różnicę między wartością wskaźnika SLEDAI-2K w ramieniu leczenia anifrolumabem oraz dla klona SoC na koniec 1. roku.

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 (*Chatham*

Saphnelo™ (anifrolumab)

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

2021). Ponadto, jak wskazali eksperci kliniczni z którymi konsultowano założenia modelu globalnego dla produktu Saphnelo™, zakończenie leczenia biologicznego chorych na SLE jest spowodowane najczęściej względami finansowymi a nie klinicznymi.

Jako, że konstrukcja modelu ekonomicznego umożliwia 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.

5.6 Zużycie glikokortykosteroidów (GKS)

5.6.1 Zużycie GKS w pierwszym roku

Średnia dobową dawką glikokortykosteroidów (mg/d) stosowaną przez pacjentów w pierwszym roku leczenia jest symulowana przy użyciu modelu regresji liniowej, który oparto o dane z połączonej kohorty badań *TULIP-1* i *TULIP-2*. Średnią dzienną dawkę GKS w badaniach klinicznych zdefiniowano jako średnią ważoną dawkę GKS w okresie obserwacji, gdzie wagę stanowiła liczba dni, przez którą stosowano określoną dawkę GKS. Te same równania zastosowano zarówno dla terapii SoC, jak i dla leczenia anifrolumabem, przy czym w przypadku leczenia wyłącznie SoC dla parametrów odpowiedzi na anifrolumab i braku odpowiedzi przyjęto wartość 0.

Parametry modelu regresji dla średniego dziennego zużycia glikokortykosteroidów od w pierwszym roku symulacji, na podstawie danych w podstawowej populacji analizy (podgrupa pacjentów z dawką GKS ≥ 10 mg/d) przedstawia Tabela 20.

Tabela 20. Parametry modelu regresji dla średniego dziennego zużycia GKS w pierwszych 52 tygodniach (połączona kohorta badań *TULIP-1* i *TULIP-2* – podgrupa pacjentów z dawką GKS ≥ 10 mg/d).

	Współczynnik	SE	p
Model	Regresja liniowa (<i>Linear</i>)	-	
Wyraz wolny	■	■	■
Wskaźnik odpowiedzi na ANI	■	■	■
Wskaźnik braku odpowiedzi na ANI	■	■	■
Średnia wartość wskaźnika SLEDAI-2K	■	■	■

Saphnelo™ (anifrolumab)

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

	Współczynnik	SE	p
Łagodne/umiarkowane zaostrzenia	■	■	■
Ciężkie zaostrzenia	■	■	■
Wskaźnik badania TULIP-2	■	■	■

5.6.2 Zużycie GKS w kolejnych latach

W celu symulacji nieciężkich i ciężkich zaostrzeń w kolejnych latach opracowano równanie regresji w oparciu o dane z kohorty *Toronto Lupus Center* (TLC). Jako że wielu pacjentów w kohorcie nie przyjmowało GKS przez okres roczny, wyznaczono dwa zestawy równań do modelowania zużycia steroidów. W pierwszej kolejności opracowano model regresji logistycznej w celu określenia czy pacjenta otrzymywał GKS (Tabela 21). Następnie, średnie dobowe zużycie GKS u chorych, którzy otrzymywali takie leczenie w ciągu roku, wyznaczano z modelu regresji Poissona (Tabela 22).

Tabela 21. Parametry modelu regresji dla zużycia GKS w kolejnych latach w populacji TLC.

Kategoria	Współczynnik	SE
Model	Regresja logistyczna (<i>Logit</i>)	-
Wyraz wolny	■	■
Logarytm czasu trwania SLE	■	■
Zmiana wartości wskaźnika SLEDAI w bieżącym roku	■	■
Średnia wartość SLEDAI w bieżącym roku	■	■
Liczba nieciężkich zaostrzeń w roku	■	■
Liczba ciężkich zaostrzeń	■	■
Średnie dzienne zużycie GKS w poprzednim roku	■	■
Rasa czarna	■	■
Rasa azjatycka	■	■
Rasa inna	■	■

Tabela 22. Parametry modelu regresji dla zużycia GKS w kolejnych latach dla pacjentów przyjmujących GKS w populacji TLC.

Kategoria	Współczynnik	SE
Model	Regresja Poissona (<i>Poisson</i>)	-
Wyraz wolny	■	■
Liczba nieciężkich zaostrzeń w roku	■	■
Liczba ciężkich zaostrzeń	■	■
Średnia wartość SLEDAI w bieżącym roku	■	■

Saphnelo™ (anifrolumab)

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

Kategoria	Współczynnik	SE
Zmiana wartości wskaźnika SLEDAI w bieżącym roku	■	■
Średnie dzienne zużycie GKS poprzednim roku	■	■
Cholesterol (mmol/L) w poprzednim roku	■	■
Logarytm czasu trwania SLE	■	■
Rasa czarna	■	■
Rasa azjatycka	■	■
Rasa inna	■	■

5.7 Uszkodzenie narządów

Do wykonania symulacji uszkodzenia narządów wykorzystano z wartości wskaźników SLICC/ACR Damage Index (SDI). Zestaw równań ryzyka dla częstości występowania uszkodzeń narządów po okresie początkowym został ustalony na podstawie danych długookresowych. Symulację uszkodzenia narządów w pierwszym i kolejnych latach przeprowadzano według tego samego schematu obliczeniowego i źródeł danych.

Status (obecność lub brak) uszkodzenia narządów jest śledzony w modelu dla każdej z 12 grup objawów wg systemu SDI:

- wzroku,
- objawów neuropsychiatrycznych,
- nerek,
- płuc,
- układu sercowo-naczyniowego,
- naczyń obwodowych,
- układu pokarmowego,
- układu mięśniowo-szkieletowego,
- skóry,
- układu płciowego (przedwczesna niewydolność gonad),
- układu hormonalnego (cukrzyca),
- wystąpienia nowotworów złośliwych.

Ryzyko rozwoju uszkodzenia w obrębie każdego układu narządów modelowano metodami analizy przeżycia, dopasowując do indywidualnych danych pacjentów rozkłady parametryczne z rodziny modeli przyspieszonego czasu do niepowodzenia (AFT, z ang. *accelerated failure time*) (jeden rozkład dla każdego z 12 układów narządów wg SDI). W modelach AFT zakłada się, że zmienna towarzysząca przyspiesza lub spowalnia czas do wystąpienia zdarzenia o stałą krotność. W pierwszej kolejności przeprowadzono jednoczynnikową analizę dla potencjalnych predyktorów wystąpienia uszkodzeń narządów, przy użyciu modeli regresji Coxa z funkcją „coxph” pakietu ‘Survival’ R (wersja 4.1.1). W analizie wieloczynnikowej uwzględniono wszystkie parametry o wartości $p < 0,1$. Dalsza selekcja (metodą regresji krokowej „w przód”) została wykorzystana do określenia zmiennych uwzględnionych w wieloczynnikowym modelu AFT, przy użyciu funkcji „aftreg” z pakietu „eha” lub funkcji „flexsurvreg” z pakietu „flexsurv” w R wersji 4.1.1. Zmienne dodawano jedną po drugiej, w zależności od tego która zmienna towarzysząca zapewniała największy spadek wynoszący 2 lub więcej w wartości AIC. Proces selekcji został zatrzymany, gdy żadna z pozostałych zmiennych nie spełniła tego kryterium. Testowano następujące rozkłady parametryczne: wykładniczy; log-logistyczny; log-normalny; Gompertza; Weibulla; gamma; i uogólniony gamma (Załącznik 12.2, str. 111).

Modele AFT dopasowane do danych z kohorty TLC zostały ocenione pod kątem jakości dopasowania, w oparciu o następujące kryteria:

- Wizualna oceny krzywych Kaplana-Meiera czasu do wystąpienia poszczególnych zdarzeń;
- Kryteria statystyczne jakości dopasowania do danych – kryterium informacyjne Akaike (AIC) i Bayesowskie kryterium informacyjne (BIC);
- Zasadność kliniczna długookresowych projekcji modelu na podstawie opublikowanej literatury.

W analizie podstawowej, w przypadku większości równań wybrano rozkład o najniższym AIC i BIC (Załącznik 12.2, str. 111). Jedynie w przypadku krzywych dla układów: sercowo-naczyniowego i pokarmowego oraz cukrzycy wybrano inne modele, gdyż w ocenie eksperta klinicznego, z którym konsultowano założenia modelu globalnego, cechowały się bardziej realistyczną projekcją niż modele o najlepszej jakości dopasowania wg kryteriów informacyjnych. Zmienne towarzyszące oraz parametry modeli regresji dla poszczególnych grup narządów przedstawia Tabela 23.

Tabela 23. Parametry modelu regresji dotyczące uszkodzeń u pacjentów z SLE w okresie obserwacji (kohorta *Toronto Lupus*).

Kategoria SDI	CV	Cukrzyca	GI	MAL	MSK	NP	Wzrok	PV	GF	Płuca	Nerki	Skóra
Podstawowy model przeżycia	Weibull	Log-normalny	Wykładniczy	Log-logistyczny	Log-normalny	Wykładniczy	Log-logistyczny	Wykładniczy	Wykładniczy	Log-normalny	Log-logistyczny	Log-normalny
Parametry modelu: Demograficzne i charakterystyka choroby												
Wiek w momencie diagnozy	■			■			■					
Log wieku w momencie diagnozy					■	■	■			■		
Log czasu trwania choroby		■			■		■					
BMI			■				■					
Cholesterol											■	
Nadciśnienie w przeszłości	■					■					■	
Leki przeciwalaryczne		■	■				■	■			■	
Leki immunosupresyjne	■	■	■	■	■		■					■
Rasa czarna	■											
Rasa azjatycka	■											
Rasa inna	■											
Parametry modelu: modyfikacja leczenia												
AMS	■										■	■
Skumulowana dawka GKS (mg/mie- siąc) w czasie poprzedniej wizyty	■	■			■	■	■		■	■		
Parametry modelu: Uszkodzenie narządów												
Łączny wynik SDI				■								
Dodatkowe parametry modelu												
Wyraz wolny	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Saphnelo™ (anifrolumab)

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

Kategoria SDI	CV	Cukrzyca	GI	MAL	MSK	NP	Wzrok	PV	GF	Płuca	Nerki	Skóra
Podstawowy model przeżycia	Weibull	Log-normalny	Wykładniczy	Log-logistyczny	Log-normalny	Wykładniczy	Log-logistyczny	Wykładniczy	Wykładniczy	Log-normalny	Log-logistyczny	Log-normalny
Parametr kształtu	■	■		■	■		■			■	■	■

* p < 0,05

Saphnelo™ (anifrolumab)

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

W momencie wystąpienia uszkodzenia narządu, pacjentom przypisywana jest średnia wartość wskaźnika SDI z kohorty TLC (zob. Tabela 24). W modelu przyjęto upraszczające założenie, że poziom uszkodzenia narządu u pacjenta jest stały w momencie zachorowania, co – biorąc pod uwagę progresję uszkodzenia w czasie – może przeszacowywać zakres uszkodzenia narządów we wczesnych latach, oraz niedoszacowywać wskaźnik SLICC w późniejszych latach. Zastosowane podejście jest jednak zgodne ze zbliżonymi modelami tocznia ocenianymi przez NICE (*NICE 2011*).

Tabela 24. Wyjściowa średnia wartość wskaźnika SDI (populacja TLC).

Kategoria	Wartość wskaźnika	SE
Wzrok	■	■
Objawy neuropsychiatryczne	■	■
Nerki	■	■
Płuca	■	■
Układ sercowo-naczyniowy	■	■
Naczynia obwodowe	■	■
Układ pokarmowy	■	■
Układ mięśniowo-szkieletowy	■	■
Skóra	■	■
Przedwczesna niewydolność gonad	■	■
Cukrzyca	■	■
Nowotwory złośliwe	■	■

5.8 Czas trwania leczenia anifrolumabem

W modelu ekonomicznym uwzględniono dwa rodzaje zakończenia leczenia anifrolumabem:

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

Prawdopodobieństwo kontynuacji leczenia po pierwszym rocznym cyklu modelu jest tożsame z prawdopodobieństwem uzyskania odpowiedzi na leczenie wg SLEDAI-2K, określonym za pomocą rozkładu dwumianowego na podstawie danych z badań *TULIP-1* i *TULIP-2* (zob. Rozdział 5.3, Tabela 11). Należy zauważyć, że odsetki chorych z odpowiedzią na terapię w badaniach RCT wyznaczano z zastosowaniem imputacji pacjentów

Saphnelo™ (anifrolumab)

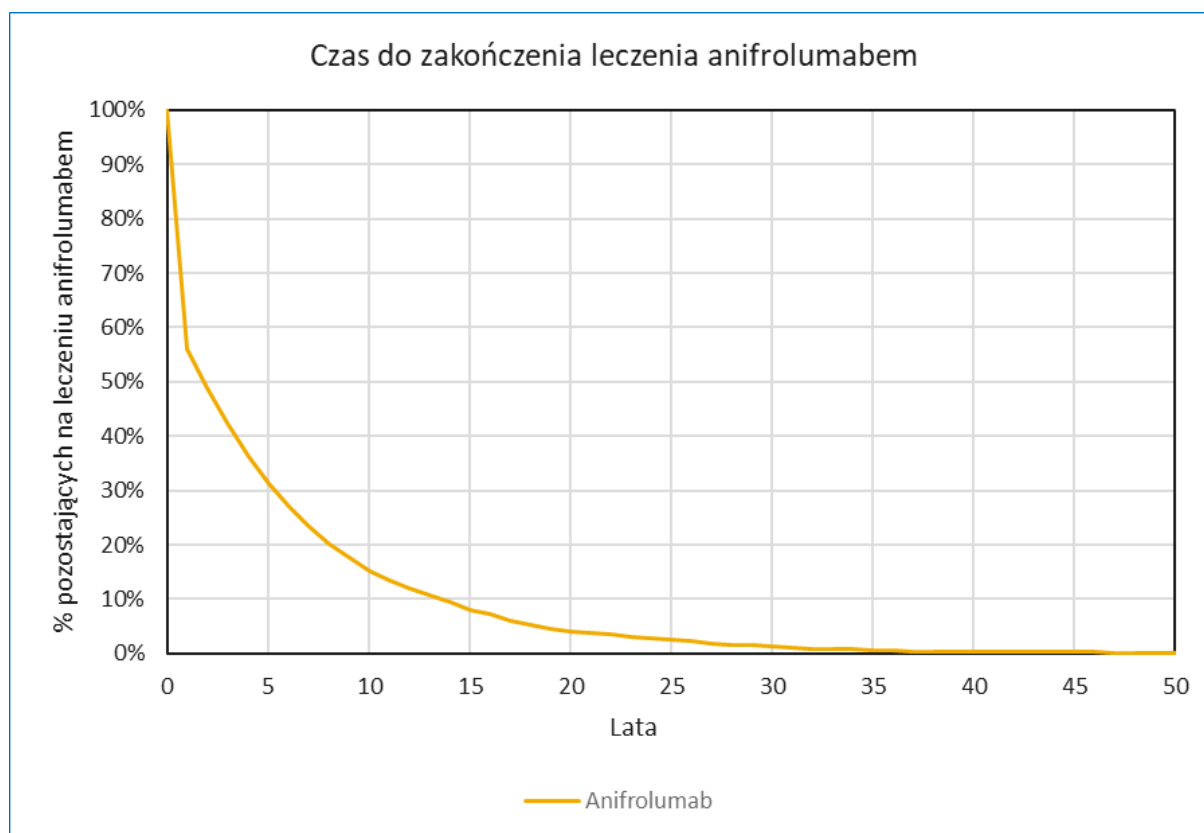
w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

z brakiem odpowiedzi, tj. pacjenci przerywający leczenie przed określonym punktem czasowym zostali zakwalifikowani jako pacjenci bez odpowiedzi (kontynuacja leczenia anifrolumabem stanowi jedno z kryteriów odpowiedzi, zarówno SLEDAI-2K jak i BICLA, zob. Tabela 10). W związku z czym, aby zapewnić, że przeprowadzona symulacja pacjentów odpowiada odsetkom pacjentów z odpowiedzią na leczenie w badaniach, przewanie leczenia z innych przyczyn (np. brak *compliance*) w pierwszym roku terapii nie było dodatkowo naliczane w modelu, gdyż jest ono uwzględnione w odsetku pacjentów z odpowiedzią na leczenie.

Ze względu na krótki horyzont obserwacji pacjentów w badaniach rejestracyjnych produktu Saphnelo™ (*TULIP-1* i *TULIP-2*), roczne prawdopodobieństwo zakończenia leczenia anifrolumabem w drugim i kolejnych latach (13,9%) zaczerpnięto z 3-letnich danych z badania II fazy *MUSE*.

Łączny rozkład średniego czasu do zakończenia leczenia anifrolumabem, uwzględniający odsetki odpowiedzi na leczenie po pierwszym roku oraz stałe prawdopodobieństwo zakończenia odpowiedzi w kolejnych latach, zobrazowano na poniższym wykresie.

Wykres 2. Rozkład średniego czasu do zakończenia leczenia anifrolumabem (analiza podstawowa).



Saphnelo™ (anifrolumab)

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

W modelu założono, że pacjenci kontynuują standardową farmakoterapię (SoC) przez cały horyzont analizy, w tym także w przypadku braku odpowiedzi na leczenie skojarzone z anifrolumabem. W związku z tym w modelu nie uwzględniano częstości zakończenia leczenia w ramieniu SoC oraz po przerwaniu aktywnego leczenia z zastosowaniem Saphnelo™.

Efekt leczenia tj. zmiana wartości wskaźnika SLEDAI jak i częstość zaostrzeń choroby, jest utrzymywany przez cały okres trwania terapii w modelu. Założono, że zakończenia 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 naliczono efektów zdrowotnych aktywnego leczenia.

5.9 Zdarzenia niepożądane

W modelu ekonomicznym uwzględniono trzy rodzaje zdarzeń niepożądanych określonych jako zdarzenia specjalnego zainteresowania (AESI):

- Półpasiec;
- Poważne zakażenie;
- Reakcje związane z wlewem/nadwrażliwością.

Roczne częstości występowania poszczególnych zdarzeń w trakcie leczenia anifrolumabem + SoC oraz wyłącznie SoC przedstawia Tabela 25.

Tabela 25. Roczne prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń niepożądanych w populacji łącznej TULIP-1 i TULIP-2.

Zdarzenie niepożądane	ANI	SoC
Półpasiec	6,1%	0,6%
Poważne zakażenie	4,8%	5,5%
Poważna reakcje związane z wlewem/nadwrażliwością	15,0%	0,0%

W analizie probabilistycznej zastosowano rozkład normalny, a błąd standardowy ustalono na 10% średniej. Koszty związane z każdym z działań niepożądanych przedstawiono w Rozdziale 5.12.5. Założono, że ryzyko wystąpienia półpaśca lub poważnej infekcji występuje przez cały okres leczenia.

Saphnelo™ (anifrolumab)

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

5.10 Śmiertelność

Prawdopodobieństwo zgonu w każdym cyklu jest obliczane dla każdego pacjenta jako funkcja umieralności ogólnej zależnej od wieku oraz hazardu względnego, który reprezentuje zwiększone ryzyko zgonu z powodu SLE, związanego z poziomem aktywności choroby i uszkodzenia narządów u pacjenta.

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 (zob. Załącznik 12.3).

Zwiększenie ryzyka zgonu w porównaniu z populacją ogólną dla każdego pacjenta obliczano dwuetapowo. W pierwszej kolejności, prawdopodobieństwa zgonu z dowolnej przyczyny (w populacji ogólnej) zwiększano przy użyciu standaryzowanych współczynników śmiertelności (SMR) dla populacji chorych z SLE. Dane te pochodzą z wielośrodkowego międzynarodowego badania kohortowego SLE, w którym oszacowano średnie zwiększenie ryzyka śmiertelności dla pacjentów z SLE w porównaniu z populacją ogólną (*Bernatsky 2006*). Przyjęte wartości SMR są najwyższe dla młodszych grup wiekowych, co oznacza, że względny wpływ obecności SLE na ryzyko zgonu zmniejsza się z wiekiem. W probabilistycznej analizie wrażliwości wygenerowano rozkład normalny dla standaryzowanych współczynników śmiertelności przy użyciu 95% przedziału ufności (zob. Tabela 26).

Tabela 26. Standaryzowane współczynniki śmiertelności wg wieku w populacji chorych na SLE.

Grupa wiekowa	Średnia (95% CI)
16-24 lata	19,2 (95% CI: 14,7; 24,7)
25-39 lat	8,0 (95% CI: 7,0; 9,1)
40-59 lat	3,7 (95% CI: 3,3; 4,0)
Powyżej 60 lat	1,4 (95% CI: 1,3; 1,5)

W drugim etapie, indywidualne ryzyko zgonu w porównaniu z innymi pacjentami z toczniem rumieniowatym układowym obliczono jako funkcję cech demograficznych i klinicznych, aktywności choroby i historii obecności uszkodzenia narządów, wykorzystując - jak w przypadku równań dotyczących uszkodzenia narządów - rozkład log-logistyczny przeżycia opracowany na podstawie danych z kohorty TLC (por. Rozdział 5.7). Zmienne i współczynniki modelu regresji przedstawia Tabela 27.

Saphnelo™ (anifrolumab)

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

Tabela 27. Model regresji przeżycia dla rocznego ryzyka zgonu na podstawie kohorty TLC.

Zmienna towarzysząca	Współczynnik	SE
Cechy demograficzne i charakterystyka choroby		
Wiek w momencie diagnozy	████	██
Logarytm czasu trwania choroby	████	██
Leczenie przeciwmalaryczne na poprzedniej wizycie	████	██
Palenie papierosów w przeszłości	████	██
Leczenie immunosupresyjne na poprzedniej wizycie	████	██
Infekcja	████	██
Modyfikacja leczenia		
AMS na poprzedniej wizycie	████	██
Skumulowana średnia dawka prednizonu (mg/miesiąc) na poprzedniej wizycie	████	██
Uszkodzenie narządów oceniane w czasie poprzedniej wizyty		
Łączna wartość SDI na poprzedniej wizycie	████	██
Uszkodzenie układu sercowo-naczyniowego na poprzedniej wizycie	████	██
Uszkodzenie nerek na poprzedniej wizycie	████	██
Uszkodzenie naczyń obwodowych na poprzedniej wizycie	████	██
Dodatkowe parametry		
Wyraz wolny	████	██
Log (parametr kształtu)	████	██

Przyjęte podejście do modelowania śmiertelności chorych na toczenia układowego jest zgodne z założeniem wcześniejszego modelu dotyczącego farmakoterapii SLE ocenianego przez NICE, gdzie wykorzystano równania przeżycia opracowane w oparciu o dane z kohorty JHC (NICE 2011). Dane z kohorty JHC oraz kohorty TLC nie zawierają wystarczających informacji na temat umieralności w starszych grupach wiekowych. W populacji TLC średni wiek w momencie włączenia do badania dla danych wykorzystanych do analizy przeżycia wynosił ██████. Mediana czasu przeżycia całkowitego nie została osiągnięta. Ponadto, jak ilustruje spadek wskaźnika SMR wraz z wiekiem, czynniki związane z wiekiem stają się silniejszymi predyktorami śmiertelności niż obecność SLE w starszych grupach wiekowych. W związku z tym zastosowanie modelu przeżycia opracowanego na podstawie wyłącznie danych TLC (bez dodatkowego dostosowania o wiek) nie byłoby prawidłowym podejściem w modelowaniu śmiertelności starszych pacjentów.

Saphnelo™ (anifrolumab)

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

5.11 Użyteczności

W celu obliczenia lat życia skorygowanych o jakość, stanowiących główną miarę wyników zdrowotnych porównywanych interwencji w analizie ekonomicznej, pacjentom symulowanym w modelu przyporządkowano wartości użyteczności zależne od charakterystyki demograficzno-klinicznej chorych, wskaźników aktywności choroby oraz występowania uszkodzeń narządowych, nie uwzględniono natomiast oddzielnie obniżenia użyteczności w przypadku wystąpienia zdarzeń niepożądanych. Wynika to z faktu, że w analizie wykorzystano wartości użyteczności modelowane na podstawie oceny jakości życia w badaniu *TULIP*. Ocena ta w sposób naturalny zawiera w sobie wpływ zdarzeń niepożądanych zaobserwowanych w trakcie badania na jakość życia pacjentów, a więc dodatkowe odrębne oszacowanie obniżenia użyteczności prowadziłyby do podwójnego naliczania wpływu zdarzeń niepożądanych na jakość życia.

5.11.1 Przegląd systematyczny użyteczności

5.11.1.1 Cel

Przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia zdefiniowanych w modelu, odpowiadających populacji dorosłych chorych na aktywną postać toczenia rumieniowatego układowego pomimo leczenia standardowego, dokonano w celu przeprowadzenia analizy kosztów-użyteczności. Użyteczności stanów zdrowia pozwalają wyznaczyć lata życia skorygowane o jakość, główny wynik zdrowotny w świetle polskich wytycznych przeprowadzenia analiz ekonomicznych (*AOTMiT 2016, MZ 08/01/2021*) i w efekcie, kalkulację wskaźnika ICUR.

5.11.1.2 Wyszukiwanie danych źródłowych

Zgodnie z wytycznymi *AOTMiT 2016* wyszukiwanie pod kątem spełniania kryteriów włączenia do analizy przeprowadzono w następujących etapach:

- Wyszukiwanie abstraktów w bazach publikacji medycznych,
- Analiza streszczeń, tytułów abstraktów,
- Analiza pełnych tekstów publikacji wraz z przeszukiwaniem referencji.

Wyszukiwanie z dnia 27 czerwca 2022 roku przeprowadzono w bazie informacji medycznych *Medline (PubMed)* w oparciu o skonstruowaną strategię wyszukiwania, co zapewniło odnalezienie wiarygodnych publikacji. Nie zastosowano ograniczeń dotyczących daty publikacji. Uwzględniono publikacje w języku polskim oraz

Saphnelo™ (anifrolumab)

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

angielskim. Poszukiwano w pierwszej kolejności użyteczności wyznaczonych w oparciu o kwestionariusz EQ-5D, ponieważ użyteczności wyznaczone z wykorzystaniem kwestionariusza EQ-5D są zalecane przez polskie wytyczne (AOTMiT 2016). W poniższej tabeli przedstawiono kryteria włączenia do badań na etapie selekcji abstraktów, a następnie pełnych tekstów.

Tabela 28. Kryteria włączenia publikacji do przeglądu systematycznego użyteczności związanych z przebiegiem toczenia rumieniowatego układowego (SLE).

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja	Chorzy na SLE	Populacja inna niż określona w kryteriach włączenia
Wskazanie kliniczne	SLE	Wskazanie inna niż określone w kryteriach włączenia
Duplikat	Publikacje niebędące duplikatami (identyczne publikacje odnalezione w różnych bazach).	Publikacje będące duplikatami (identyczne publikacje odnalezione w różnych bazach).
Rodzaj badania Metoda pomiaru użyteczności	Pierwotne badanie użyteczności, w których oceny użyteczności dokonano z zastosowaniem odpowiednich metod pomiaru: kwestionariusz EQ-5D SF-6D lub HUI (lub sposób przedstawienia wyników na to wskazuje) lub przeglądy systematyczne i analizy ekonomiczne; do przeglądu będą kwalifikowane zarówno publikacje w postaci pełnych tekstów jak i abstrakty konferencyjne	Inne niż określona w kryteriach włączenia
Punkt końcowy	Wartość użyteczności dla SLE w odniesieniu do wskaźników aktywności choroby (np. SLEDAI-2K), zużycia GKS, statusu uszkodzeń narządów	Wartości użyteczności dla stanów innych niż w kryteriach włączenia oraz niepowiązane z nimi; w szczególności nie uwzględniano badań prezentujących pojedyncze ogólne wartości użyteczności dla SLE bez odniesienia do wskaźników aktywności choroby
Język	Język angielski lub polski	Inny niż język angielski i polski
Interwencja	Nie zawężono wyszukiwania ze względu na interwencję.	Nie zawężono wyszukiwania ze względu na interwencję.

Zastosowana strategia wyszukiwania w bazie medycznej Medline zawierała słowa kluczowe określające jednostki chorobowe oraz metodę pomiaru użyteczności. Szczegółowa strategia wyszukiwania oraz jej wyniki zostały zaprezentowane w poniższych tabeli.

Saphnelo™ (anifrolumab)

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

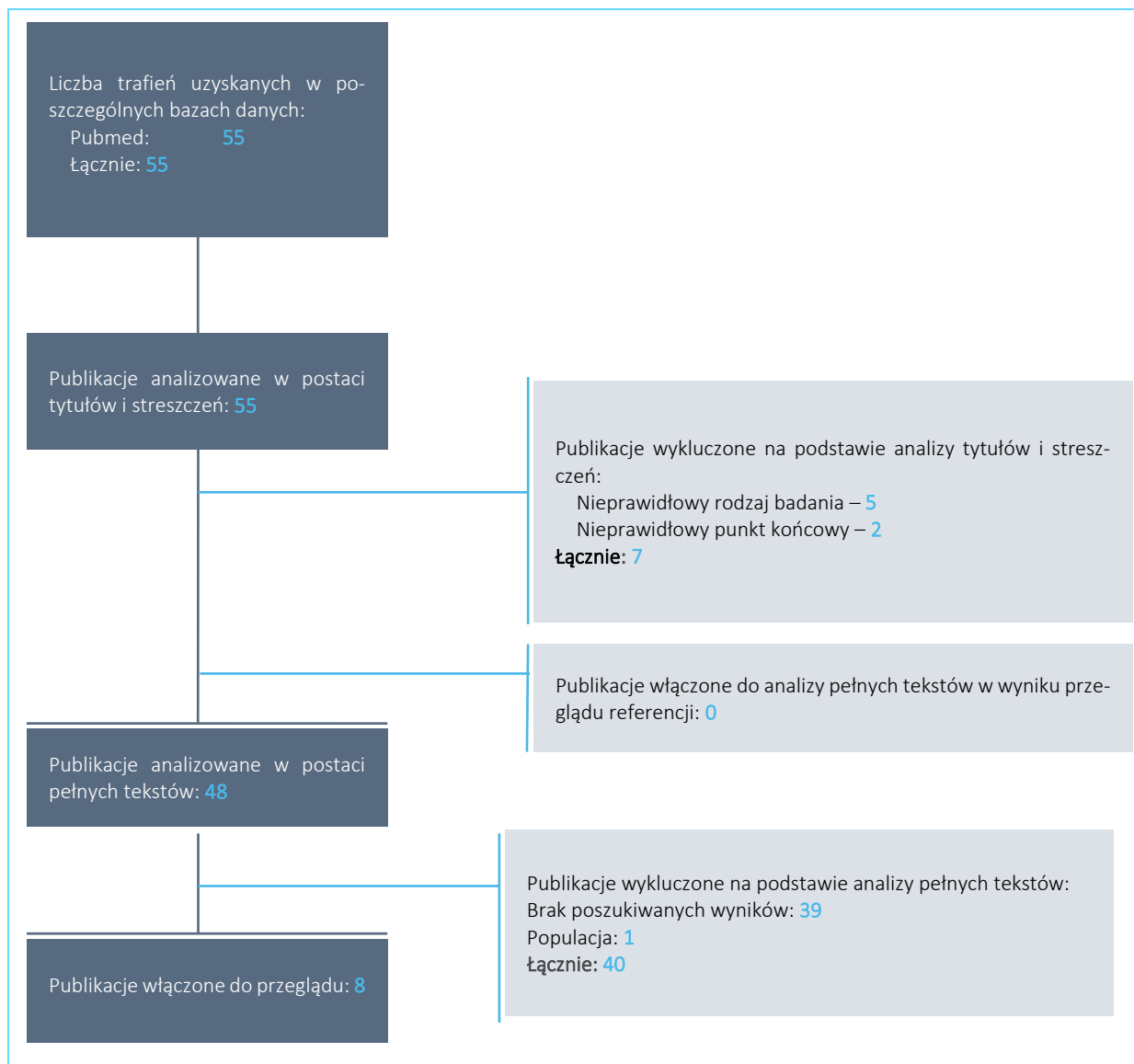
Tabela 29. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (przez Pubmed): użyteczności związane z przebiegiem leczenia SLE.

Nr	Zapytania (kwerendy)	Liczba wyników
#1	Lupus Erythematosus	80 997
#2	euroqol[tiab] OR "euro qol"[tiab] OR eq5d[tiab] OR "eq-5d"[tiab] OR "hui2"[tiab] OR "hui3"[tiab] OR "health utilities index"[tiab] OR "short form six dimension"[tiab] OR "Short Form-6 dimension"[tiab] OR "sf-6d"[tiab]	15 746
#3	#1 AND #2	55
Data wyszukiwania: 27 czerwca 2022 r.		

W wyniku zastosowania wyżej opisanych strategii wyszukiwania uzyskano łącznie 55 wyników. Po wstępnym przeanalizowaniu tytułów i streszczeń, do dalszej analizy w postaci pełnych tekstów włączono **48 publikacji**, spełniających zdefiniowane *a priori* kryteria włączenia.

Na zamieszczonym poniżej diagramie, zaprezentowano proces wyszukiwania pierwotnych badań użyteczności, prezentując liczbę oraz powody wykluczenia artykułów na poziomie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów.

Wykres 3. Diagram opisujący proces wyszukiwania: użyteczności związane z przebiegiem SLE.



Ostatecznie do przeglądu badań użyteczności włączono **8 publikacji**: *Bexelius 2013, Gomez 2020, Harrison 2012, Heijke 2020, Parodis 2019, Strand 2013, Stull 2022, Zhang 2019*.

W poniższej tabeli zestawiono użyteczności z badań włączonych do przeglądu badań użyteczności.

Saphnelo™ (anifrolumab)

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

Tabela 30. Zestawienie użyteczności przedstawionych w badaniach włączonych do przeglądu badań użyteczności.

Publikacja	Rodzaj publikacji	Populacja	Metoda pomiaru użyteczności	Podane wartości użyteczności
Bexelius 2013	Retrospektywna, obserwacyjna analiza przekrojowa, mająca na celu ocenę HRQoL chorych na SLE	Populacja: dorośli chorzy na SLE, należący do Szwedzkiego Towarzystwa Reumatycznego, którzy zostali zdiagnozowani w ciągu ostatnich 12 miesięcy (wyszczególniono wyniki w podgrupach m.in. pod kątem odczuwanego zmęczenia oraz stosowania GKS)	EQ-5D [^]	<p>Ocena wyjściowa (N = 339): 0,64 (SD: 0,25)</p> <p>Ocena pod kątem odczuwanego zmęczenia (n = 323):</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Poziom zmęczenia w granicach normy (skala oceny zmęczenia ≤ 5,2; n = 115): 0,76 (SD: 0,16), ▪ Podwyższony poziom zmęczenia (skala oceny zmęczenia > 5; n = 208): 0,58 (SD: 0,26) <p>Ocena pod kątem stosowania GKS:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Brak leczenia GKS: 0,70 (SD: 0,22) ▪ Leczenie GKS w niskich dawkach: 0,61 (SD: 0,26) ▪ Leczenie GKS w wysokich dawkach: 0,61 (SD: 0,25)
Gomez 2020	Retrospektywna analiza <i>post-hoc</i> badań RCT BLISS-52 (Navarra 2011) i BLISS-76 (Furie 2011)	Populacja: Dorośli chorzy na SLE z poziomem przeciwciał przeciwjądrowych (ANA ≥ 1:80 lub anty-dsDNA ≥ 30 IU/ml) oraz SELENA-SLEDAI ≥ 6, otrzymujący standardowe leczenie przeciw SLE ≥ 30 dni przed włączeniem do badania (N = 1 684); w analizie wykorzystano dane uzyskane przed rozpoczęciem leczenia belimumabem lub placebo; wyszczególniono wyniki względem chorych przyjmujących AMA oraz nieprzyjmujących AMA, w populacji ogólnej oraz w podgrupach pacjentów z: aktywną chorobą śluzówkowo-skrótną (<i>mucocutaneous disease</i>), aktywną chorobą mięśniowo-szkieletową lub aktywną chorobą nerek	EQ-5D [^]	<p><u>Chorzy przyjmujący AMA:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ populacja ogólna (n = 1 098): 0,747 (SD: 0,185) ▪ pacjenci z aktywną chorobą śluzówkowo-skrótną (n = 638): 0,747 (SD: 0,173) ▪ pacjenci z aktywną chorobą mięśniowo-szkieletową (n = 363): 0,706 (SD: 0,182) ▪ pacjenci z aktywną chorobą nerek (n = 112): 0,768 (SD: 0,206) <p><u>Chorzy nieprzyjmujący AMA:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ populacja ogólna (n = 586): 0,720 (SD: 0,192) ▪ pacjenci z aktywną chorobą śluzówkowo-skrótną (n = 353): 0,716 (SD: 0,189) ▪ pacjenci z aktywną chorobą mięśniowo-szkieletową (n = 372): 0,684 (SD: 0,195) ▪ pacjenci z aktywną chorobą nerek (n = 67): 0,733 (SD: 0,221)
Harrison 2012	Ocena trafności kryterialnej kwestionariusza SF-6D, stosowanego w ocenie	Populacja: Dorosłe chore na SLE, otrzymujące leczenie ambulatoryjne w Anglii, przyjmujące stabilną terapię od co najmniej 2 miesięcy (ocena wyjściowa w momencie włączenia do	SF-6D [^]	<p>SF-6D</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ocena wyjściowa: 0,60 (SD: 0,12) ▪ Ocena po 5 latach: 0,62 (SD: 0,11)

Saphnelo™ (anifrolumab)

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

Publikacja	Rodzaj publikacji	Populacja	Metoda pomiaru użyteczności	Podane wartości użyteczności
	użyteczności u chorych na SLE	badania, n = 181; oraz ocena po 5 latach, n = 113) SLEDAI <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ocena wyjściowa: 1 (IQR: 0,4) ▪ Ocena po 5 latach: 1 (IQR: 0,4) 		
Heijke 2020	Retrospektywne długookresowe (60 miesięcy) badanie obserwacyjne	Populacja: Nowozdiagnozowani chorzy na SLE (Szwedzki rejestr <i>KLURING [Clinical Lupus Register in Northeastern Gothia]</i>); Ocenę przeprowadzano w momencie włączenia do badania (N = 41), a następnie po 6 miesiącach (n = 31), 12 miesiącach (n = 37), 24 miesiącach (n = 36), 36 miesiącach (n = 30), 48 miesiącach (n = 23) oraz 60 miesiącach (n = 20) od włączenia do oceny (i jednocześnie od zdiagnozowania SLE) SLEDAI-2K <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ocena wyjściowa: 6,7 ▪ Ocena po 6 miesiącach: 3,5 ▪ Ocena po 12 miesiącach: 2,3 ▪ Ocena po 24 miesiącach: 2,09 ▪ Ocena po 36. Miesiącach: 1,94 ▪ Ocena po 48 miesiącach: 2,77 ▪ Ocena po 60 miesiącach: 2,23 	EQ-5D [^]	EQ-5D <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ocena wyjściowa: 0,70 ▪ Ocena po 6 miesiącach: 0,68 ▪ Ocena po 12 miesiącach: 0,69 ▪ Ocena po 24 miesiącach: 0,71 ▪ Ocena po 36. Miesiącach: 0,73 ▪ Ocena po 48 miesiącach: 0,68 ▪ Ocena po 60 miesiącach: 0,74
Parodis 2019	Retrospektywne badanie obserwacyjne, mające na celu ocenę HRQoL chorych na SLE, leczonych belimumabem lub rytuksymabem (Instytut Karolinska, Szwecja)	Populacja: Chorzy na SLE leczeni belimumabem (dane z lat 2011-2017) lub rytuksymabem (dane z lat 2011-2017); przeprowadzano ocenę wyjściową, a następnie po 3, 6 i 12 miesiącach dla belimumabu i rytuksymabu, oraz dodatkowo po 24 miesiącach dla belimumabu SLEDAI-2K <u>Belimumab</u> (n = 34): 11,4 (SD: 5,9) <u>Rytuksymab</u> (n = 35): 14,6 (SD: 7,9) Interwencja: belimumab vs rytuksymab	EQ-5D [^]	EQ-5D <u>Belimumab:</u> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ocena wyjściowa (n = 34): 0,6 (SD: 0,3) ▪ Ocena po 3 miesiącach (n = 31): 0,6 (SD: 0,4); Δ0,02 (SD: 0,2) ▪ Ocena po 6 miesiącach (n = 31): 0,7 (SD: 0,3); Δ0,01 (SD: 0,2) ▪ Ocena po 12 miesiącach (n = 27): 0,7 (SD: 0,3); Δ0,03 (SD: 0,2) ▪ Ocena po 24 miesiącach (n = 21): 0,7 (SD: 0,3); Δ0,01 (SD: 0,2) <u>Rytuksymab</u> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ocena wyjściowa (n = 34): 0,5 (SD: 0,4) ▪ Ocena po 3 miesiącach (n = 33): 0,6 (SD: 0,4); Δ0,1 (SD: 0,3)

Saphnelo™ (anifrolumab)

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

Publikacja	Rodzaj publikacji	Populacja	Metoda pomiaru użyteczności	Podane wartości użyteczności
				<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ocena po 6 miesiącach (n = 29): 0,6 (SD: 0,3); Δ0,1 (SD: 0,3) ▪ Ocena po 12 miesiącach (n = 20): 0,6 (SD: 0,4); Δ0,06 (SD: 0,3)
<i>Strand 2013</i>	Badanie przekrojowe danych RWD dotyczących SLE	Populacja: Chorzy na SLE	EQ-5D [^]	<p><u>Pacjenci leczenia GKS:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Populacja ogólna (n = 292): 0,79 ▪ Chorzy z łagodnym SLE (n = 172): 0,83 ▪ Chorzy z umiarkowanym SLE (n = 113): 0,73 ▪ Chorzy z ciężkim SLE (n = 7): 0,56 <p><u>Pacjenci nieleczeni GKS:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Populacja ogólna (n = 215): 0,82 ▪ Chorzy z łagodnym SLE (n = 176): 0,87 ▪ Chorzy z umiarkowanym SLE (n = 37): 0,59 ▪ Chorzy z ciężkim SLE (n = 2): 0,72
<i>Stull 2022</i>	Analiza <i>post-hoc</i> , mająca na celu ocenę HRQoL chorych na SLE – ocena zbiorcza wyników badań RCT <i>TULIP-1</i> (<i>Furie 2019</i>) i <i>TULIP-2</i> (<i>Morand 2020</i>)	Populacja: Chorzy na umiarkowany lub ciężki SLE (N = 726) Interwencja: Anifrolumab 300 mg vs PBO	EQ-5D-5L [^]	<p>EQ-5D</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ocena wyjściowa: 0,6 (SD: 0,2) ▪ Ocena po 24 tyg.: 0,7 (SD: 0,2) ▪ Ocena po 52 tyg.: 0,7 (SD: 0,2) <p>SLEDAI-2K</p> <p><u>Analiza zbiorcza <i>TULIP-1</i> i <i>TULIP-2</i> (ocena wyjściowa)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Anifrolumab (n = 360): 11,4 (SD: 3,8) ▪ PBO (n = 366): 11,5 (SD: 3,7)
<i>Zhang 2019</i>	Badanie RCT, oceniające wpływ multidyscyplinarnego modelu opieki na jakość życia chorych na SLE	Populacja: Chorzy na SLE, u których zastosowano tradycyjny model opieki (n = 40) oraz multidyscyplinarny model opieki (od lekarza, farmaceuty i pielęgniarki; n = 42) SLEDAI <u>Tradycyjny model opieki</u>	EQ-5D [^]	<p>EQ-5D</p> <p><u>Tradycyjny model opieki</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ocena wyjściowa: 0,85 (p25: 0,64; p75: 0,88) ▪ Ocena końcowa: 0,85 (p25: 0,76; p75: 0,94) <p><u>Multidyscyplinarny model opieki</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ocena wyjściowa: 0,81 (p25: 0,67; p75: 0,94) ▪ Ocena końcowa: 0,94 (p25: 0,85; p75: 0,94)
		<u>Multidyscyplinarny model opieki</u>		<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ocena wyjściowa: : 7,5 (p25: 4; p75: 11) ▪ Ocena końcowa: 0 (p25: 0; p75: 2)

[^] w badaniu wykorzystano również inne narzędzia do oceny HRQoL chorych na SLE; na potrzeby niniejszej analizy wyszczególniono jedynie wyniki uzyskane z zastosowaniem metod pomiaru przyjętych w kryteriach włączenia do przeglądu;

- Navarra 2011* Navarra SV, Guzmán RM, Gallacher AE, et al. Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet*. 2011;377(9767):721-731. doi:10.1016/S0140-6736(10)61354-2;
- Furie 2011* Furie R, Petri M, Zamani O, et al. A phase III, randomized, placebo-controlled study of belimumab, a monoclonal antibody that inhibits B lymphocyte stimulator, in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis & Rheumatism*. 2011;63(12):3918-3930. doi:10.1002/art.30613;
- Furie 2019* Furie RA, Morand EF, Bruce IN, et al. Type I interferon inhibitor anifrolumab in active systemic lupus erythematosus (*TULIP-1*): a randomised, controlled, phase 3 trial. *The Lancet Rheumatology*. 2019;1(4):e208-e219. doi:10.1016/S2665-9913(19)30076-1;
- Morand 2020* Morand EF, Furie R, Tanaka Y, et al. Trial of Anifrolumab in Active Systemic Lupus Erythematosus. *N Engl J Med*. 2020;382(3):211-221. doi:10.1056/NEJMoa1912196.

Do oceny jakości życia chorych na SLE autorzy analizowanych publikacji wykorzystali liczne narzędzia pomiarowe. Na potrzeby niniejszego raportu przedstawiono wyniki uzyskane przy pomocy metod pośrednich preferowanych przez AOTMiT (kwestionariusz EQ-5D). Indeksy użyteczności generalnie zmniejszały się wraz ze wzrostem aktywności choroby mierzonej wskaźnikiem SLEDAI-2K, jednak proste porównanie średnich wartości nie pozwala na określenie liczbowej zależności pomiędzy użytecznością a wartością SLEDAI-2K, która mogłaby zostać wykorzystana w modelu ekonomicznym. W jedynym odnalezionym badaniu oceniającym związek między stosowaniem GKS, a użytecznością chorych na SLE, stosowanie GKS wiązało się z niższą użytecznością EQ-5D niż u chorych nie leczonych steroidami, nie wykazano jednak różnicy w jakości życia między pacjentami przyjmującymi wysokie i niskie dawki GKS (*Bexelius 2013*).

W ramach przeglądu odnaleziono również przegląd systematyczny z metaanalizą *Shi 2021*, dotyczący oceny jakości życia chorych na toczeń rumieniowaty układowy, jednak autorzy publikacji nie przedstawili wyników poszukiwanych w ramach niniejszej analizy, w związku z czym przegląd ten nie został włączony.

5.11.2 Użyteczności przyjęte w modelu

W ramach przeglądu systematycznego nie odnaleziono publikowanych badań, które oceniałyby użyteczności w stanach zdrowotnych modelu, tj. badały zależność między użytecznością a wskaźnikami aktywności choroby (np. SLEDAI-2K), występowaniem zaostrzeń SLE i uszkodzeniem narządów. W związku z powyższym, na potrzeby modelu globalnego wykonano modele regresji użyteczności na podstawie indywidualnych danych pacjentów z badań *TULIP-1* oraz *TULIP-2*. Wykorzystanie modelu regresji pozwoliło na powiązanie użyteczności pacjentów z istotnymi predyktorami jakości życia związanej ze zdrowiem (HRQoL) w przebiegu SLE (charakterystyki demograficzno-klinicznej pacjentów, wskaźników aktywności choroby, odpowiedzi na leczenie oraz obecności uszkodzeń narządów), a przyjęcie wspólnego źródła danych (badania *TULIP-1* i *TULIP-2*) dla użyteczności oraz innych parametrów klinicznych modelu zwiększało spójność wewnętrzną modelu. Użyteczności przyjęte w analizie podstawowej omówiono w kolejnych podrozdziałach.

Saphnelo™ (anifrolumab)

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

5.11.2.1 Użyteczność związana z aktywnością choroby

Na potrzeby modelu, w analizie podstawowej skorzystano z oceny QoL z badania klinicznego *TULIP-1* oraz *TULIP-2*. Użyteczności pochodzące z rejestracyjnych badań RCT dla wnioskowanej interwencji uznano za najbardziej właściwe źródło danych ze względu na zgodność populacji badań z populacją docelową analizy oraz spójność ze źródłem innych danych klinicznych w modelu, jak również brak użyteczności zależnych od aktywności choroby w publikowanej literaturze (por. Rozdział 5.11.1).

Model regresji jakości życia związanej ze zdrowiem (HRQoL) został opracowywany na podstawie indywidualnych danych pacjentów z badań *TULIP-1* oraz *TULIP-2*. Użyteczności w badaniach RCT mierzono przy użyciu kwestionariusza EuroQol-5 (EQ-5D) na początku badania, w 12. tygodniu, 24. tygodniu i 52. tygodniu. Kwestionariusz EQ-5D 5 kategorii jakości życia związanej ze zdrowiem: sprawność fizyczną, samoopiekę, codzienną aktywność, ból i dyskomfort, przygnębienie i depresję. Na każde pytanie pacjent może udzielić jednej z 5 (w wersji EQ-5D-5L) możliwych odpowiedzi: brak problemów, niewielkie problemy, umiarkowane problemy, poważne problemy, niemożność wykonywania danych czynności. W poniższej tabeli przedstawiono opracowany model regresji mający na celu prognozę wartości użyteczności w zależności od charakterystyki pacjenta oraz poziomu aktywności choroby. Dane dotyczące HRQoL z badań *TULIP-1* i *TULIP-2* wykazały statystycznie istotną poprawę wskaźnika użyteczności EQ-5D-5L od wartości wyjściowej do 52. tygodnia u pacjentów z odpowiedzią na anifrolumab w porównaniu z pacjentami otrzymującymi terapię SoC. W związku z tym w modelu regresji uwzględniono unikalne współczynniki dla chorych z odpowiedzią i brakiem odpowiedzi na anifrolumab. Zgodnie z przyjętym w modelu kryterium odpowiedzi na leczenie, w analizie podstawowej w modelu regresji wykorzystano wskaźnik SLEDAI-2K, natomiast w ramach analizy wrażliwości testowano wskaźnik BICLA (por. Rozdział 5.3). W każdym roku horyzontu czasowego analizy wykorzystywany jest ten sam model regresyjny, przy czym w przypadku zakończenia terapii, współczynniki odpowiedzi / braku odpowiedzi nie są dalej używane. W analizie probabilistycznej przyjęto, że wszystkie zmienne objaśniające w modelu regresji mają rozkład normalny. Te same równania zastosowano dla populacji podstawowej analizy (podgrupa pacjentów z dawką GKS ≥ 10 mg/d) oraz populacji dodatkowej (populacja zgodna ze wskazaniami rejestracyjnymi).

Model regresji w modelu globalnym wykonano dla kanadyjskiego zestawu użyteczności (*value set*). Na potrzeby adaptacji modelu do warunków polskich, autorzy modelu, dysponując indywidualnymi danymi pacjentów z badań *TULIP-1* i *TULIP-2*, powtórzyli analizę regresji z zastosowaniem polskiego zestawu użyteczności

EQ-5D-5L (Golicki 2019). Parametry modelu regresji dla polskiego zestawu użyteczności przedstawia Tabela 31.

Tabela 31. Parametry modelu regresji dla użyteczności w populacji badania TULIP-1 oraz TULIP-2.

	Współczynnik	SE	p
Model	Regresja liniowa (<i>Linear</i>)	-	-
Wyraz wolny	████	████	████
Średnia wartość wskaźnika SLEDAI w roku	████	████	████
Łagodne/umiarkowane zaostrzenia	████	████	████
Ciężkie zaostrzenia	████	████	████
Wskaźnik odpowiedzi na ANI	████	████	████
Wskaźnik braku odpowiedzi na ANI	████	████	████
Wskaźnik badania TULIP-2	████	████	████
Logarytm (wiek)	████	████	████
BMI (kg/m ²)	████	████	████

5.11.2.2 Użyteczność związana z uszkodzeniem narządów

Ze względu na bardzo niski odsetek pacjentów z uszkodzeniami narządów w badaniach TULIP-1 i TULIP-2 (zob. Tabela 7), model regresji omówiony w Rozdziale 5.11.2.1 nie uwzględnia praktycznie wpływu długookresowych uszkodzeń narządowych związanych z postępowaniem choroby oraz przewlekłego stosowania GKS. W związku z powyższym, w symulacji naliczono oddzielnie utratę użyteczności związaną z wystąpieniem ww. zdarzeń. W przypadku stwierdzenia uszkodzenia narządu u pacjenta, wartość rocznej użyteczności jest iloczynem wartości użyteczności zależnej od charakterystyki pacjenta i aktywności choroby (tj. wyznaczonej w modelu regresji omówionym w Rozdziale 5.11.2.1) oraz dekrementów użyteczności zależnych od grupy objawów wg systemu SDI (Tabela 32). Wartości względnej utraty użyteczności związanej z uszkodzeniem narządów zostały zaczerpnięte z przeglądu literatury wykonanego w ramach analizy NICE dla belimumabu (NICE 2011). Dekreментy użyteczności, naliczane multiplikatywnie jako mnożniki użyteczności bazowych prognozowanych przez równanie regresji HRQoL, są stosowane w pierwszym roku wystąpienia danego rodzaju uszkodzenia oraz w kolejnych latach po pierwszym wystąpieniu zdarzenia. W przypadku, gdy u pacjenta w tym samym roku współwystępuje uszkodzenie wielu narządów, w modelu stosowany jest mnożnik o największym wpływie na użyteczność, tj. o najniższej wartości dekrementu użyteczności spośród występujących zdarzeń.

Saphnelo™ (anifrolumab)

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

Tabela 32. Dekrementy użyteczności związane z uszkodzeniem narządów.

	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	■	■

W probabilistycznej analizie wrażliwości (PSA) przyjęto rozkłady beta dla założeniem SE na poziomie 5% wartości średnich dla każdego dekrementu.

5.12 Parametry kosztowe

W modelu ekonomicznym uwzględniono następujące kategorie kosztów:

- 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.

Saphnelo™ (anifrolumab)

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

Szczegółowe omówienie poszczególnych składowych kosztu całkowitego przedstawiono w kolejnych podrozdziałach.

5.12.1 Koszt jednostkowy leku Saphnelo™ (anifrolumab)

Zgodnie z wnioskowanymi warunkami refundacji produktu leczniczego Saphnelo™ 300 mg, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji (zob. Rozdział 2.5, Tabela 1), kwota refundacji ze strony płatnika publicznego za opakowanie jednostkowe wynosi [REDACTED]

Zgodnie z treścią wnioskowanego programu lekowego oraz charakterystyką produktu leczniczego, zalecana dawka anifrolumabu to 300 mg, podawana co 4 tygodnie w infuzji dożylniej trwającej 30 minut (*APD Saphnelo™ 2022, ChPL Saphnelo™*).

[REDACTED]

W poniższej tabeli przedstawiono jednoroczny koszt leczenia lekiem Saphnelo™ w ramach wnioskowanego programu lekowego, z uwzględnieniem wnioskowanej ceny jednostkowej i zalecanego schematu dawkowania.

Tabela 33. Roczny refundacji produktu leczniczego Saphnelo™ (PPP).

Koszt opakowanie leku Saphnelo™ 300 mg	Dawka na cykl	Liczba dawek na rok		Roczny koszt leku	
		Planowana	Rzeczywista	Planowany	Rzeczywisty
[REDACTED]	300 mg	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Koszt refundacji produktu leczniczego Saphnelo™ podawanego w ramach jednego cyklu 4-tygodniowego wynosi [REDACTED] natomiast koszt pełnorocznego leczenia z uwzględnieniem rzeczywistej liczby przyjmowanych fiolek leku jest równy [REDACTED]. W ramach analizy wrażliwości testowano scenariusz, w którym pacjenci otrzymują planowe dawkowanie leku Saphnelo™.

Saphnelo™ (anifrolumab)

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

5.12.2 Koszt podania leku Saphnelo™ w ramach programu lekowego

Lek Saphnelo™ jest podawany dożylnie w infuzji trwającej 30 minut (*APD Saphnelo™ 2022*). W analizie podstawowej przyjęto, że podanie leku będzie wykonane w warunkach ambulatoryjnych. Założenie to jest uzasadnione faktem, że podanie anifrolumabem jest stosunkowo krótkie oraz nie wymaga intensywnego monitorowania i obserwacji pacjentów po infuzji. Ponadto, zgodnie z danymi NFZ przedstawionymi w raporcie *Stajszczyk 2020*, inne leki stosowane dożylnie w ramach programów reumatologicznych (infliksymab i tocilizumab) są podawane najczęściej w ramach porady ambulatoryjnej (w zakresie od 73% - tocilizumab i infliksymab w programie B.33 do 89% - infliksymab w programie B.36), a warto zaznaczyć, że leki te (zwłaszcza infliksymab) wymagają dłuższej infuzji i wiążą się z większymi wymaganiami dotyczącymi monitorowania i obserwacji po infuzji w porównaniu z anifrolumabem.

W związku z powyższym w analizie podstawowej przyjęto, że w każdym roku leczenia anifrolumabem realizowanych jest 11,54 porad ambulatoryjnych związanych z podaniem leku (zgodnie z rzeczywistą średnią liczbą dawek, zob. Rozdział 5.12.1), rozliczanych świadczeniem: „5.08.07.0000004. Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu” o wycenie jednostkowej 108,16 zł (*NFZ 71/2022 DGL*). Dodatkowo w tabeli przedstawiono koszt wizyt oszacowany w oparciu o planowany schemat dawkowania leku Saphnelo™ (13 podań na rok) testowany w ramach analizy wrażliwości.

Obliczony przy powyższych założeniach rzeczywisty roczny koszt podania leku Saphnelo™ w ramach przyjęcia pacjenta w trybie ambulatoryjnym wynosi 1 248,37 zł (zob. Tabela 34).

Tabela 34. Oszacowanie rocznego kosztu świadczeń związanych z podaniem leku Saphnelo™ (*NFZ 71/2022 DGL*).

Założenie dotyczące trybu podania	Nazwa świadczenia	Koszt jednostkowy świadczenia	Liczba podań na rok		Roczny koszt podania leku	
			Planowana	Rzeczywista	Planowany	Rzeczywisty
Lek podawany w infuzji dożylnej; przyjęto, że pacjent otrzymuje lek w ramach porady ambulatoryjnej	5.08.07.0000004. Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	108,16 zł	13,00	11,54	1 406,08 zł	1 248,37 zł

Biorąc pod uwagę możliwość podania anifrolumabu alternatywnie w ramach hospitalizacji jednodniowej, w ramach analizy wrażliwości testowano scenariusz z założeniem rozliczenia świadczenia „5.08.07.0000003.

Saphnelo™ (anifrolumab)

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

Hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu” o wycenie 486,72 zł za każde podanie leku.

5.12.3 Koszty kwalifikacji do leczenia, diagnostyki i monitorowania leczenia w ramach programu lekowego

W ramach kosztów obsługi programu lekowego uwzględniono koszty kwalifikacji do leczenia w programie oraz koszty badań diagnostycznych, obejmujących badania przy kwalifikacji (przed każdym rozpoczęciem terapii) oraz badania wykonywane w trakcie wizyt monitorujących, zawarte w ryczałcie diagnostycznym.

Zgodnie z zapisami wnioskowanego programu lekowego, pierwszorazowa kwalifikacja pacjenta do leczenia anifrolumabem wymaga uzyskania akceptacji za pośrednictwem aplikacji SMPT przez Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych powoływany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia. W związku z powyższym, wzorem innych programów lekowych z udziałem Zespołu Koordynacyjnych, jednorazowo przed rozpoczęciem leczenia w ramach programu lekowego wymagane jest rozliczenie świadczenia „5.08.07.000009 kwalifikacja do leczenia w programie lekowym oraz weryfikacja jego skuteczności” o wycenie 338 zł (NFZ 71/2022 DGL).

Koszt jednostkowy diagnostyki w ramach wnioskowanego programu przyjęto w oparciu o Katalog ryczałtów za diagnostykę w programach lekowych (NFZ 71/2022 DGL). W tym celu wykonano przegląd zakresów badań diagnostycznych w już istniejących programach reumatologicznych i porównano z proponowanym programem dla anifrolumabu; zidentyfikowano dwa programy lekowe ze zbliżonym zakresem diagnostyki: B.47 oraz B.35 (MZ 21/06/2022)

Tabela 35. Koszt roczny monitorowania leczenia w ramach programów lekowych B.47 i B.35, w przeliczeniu na jednego pacjenta (NFZ 71/2022 DGL)

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Ryczałt roczny	Uwagi
5.08.08.0000044	Diagnostyka w programie leczenia aktywnej postaci łuszczykowego zapalenia stawów (ŁZS)	778,75	Rozliczane proporcjonalnie do liczby miesięcy leczenia pacjenta w programie: - rozliczane jednorazowo raz w roku proporcjonalnie do liczby miesięcy leczenia pacjenta w programie

Saphnelo™ (anifrolumab)

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

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Ryczałt roczny	Uwagi
5.08.08.0000054	Diagnostyka w programie leczenia umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowate	778,75	lub - rozliczane w częściach wykonanych nie więcej niż do kwoty określonej (suma części ryczałtu wykazywanych w ciągu roku daje nie więcej niż 1).

Tabela sporządzona w oparciu o Katalog ryczałtów za diagnostykę w programach lekowych (NFZ 71/2022 DGL)

Pomimo różnic w częstotliwości oraz liczbie poszczególnych świadczeń związanych z kwalifikacją do leczenia oraz monitorowaniem terapii poszczególnymi lekami, ryczałty roczne w ramach programów lekowych B.47 i B. 35 są sobie równe (NFZ 71/2022 DGL). Biorąc ponadto pod uwagę, że zakres diagnostyki dla anifrolumabu we wnioskowanym programie jest zbliżony do aktualnie realizowanych programów B.47 i B.35, przyjęto, że ryczałt roczny obejmujący koszt kwalifikacji oraz monitorowania terapii lekiem Saphnelo™ będzie ustalony na poziomie obecnego ryczałtu w innych programach reumatologicznych, tj. 778,75 zł rocznie.

Podsumowując jednorazowe koszty związane z kwalifikacją do wnioskowanego programu wynoszą 338,00 zł, natomiast roczne koszty związane z monitorowaniem i diagnostyką w programie – 778,75 zł rocznie (zob. Tabela 36).

Tabela 36. Podsumowanie kosztów związanych z podaniem i monitorowaniem leczenia lekiem Saphnelo™ w ramach wnioskowanego programu lekowego.

Rodzaj kosztu	Nazwa świadczenia	Częstość naliczania w modelu	Koszt
Kwalifikacja do programu lekowego	„5.08.07.000009 kwalifikacja do leczenia w programie lekowym oraz weryfikacja jego skuteczności” (NFZ 71/2022 DGL)	Jednorazowo przed kwalifikacją do programu lekowego	338,00 zł
Diagnostyka we wnioskowanym programie lekowym	Nowo utworzone świadczenie: Diagnostyka w programie leczenia aktywnej postaci toczenia rumieniowatego układowego	W każdym roku leczenia w programie	778,75 zł

W modelu nie naliczano 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 w modelu porady ambulatoryjnej związanej z podaniem leku (zob. Rozdział 0).

Saphnelo™ (anifrolumab)

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

5.12.4 Koszty standardowej farmakoterapii SLE (SoC)

Zgodnie z obowiązującymi wytycznymi w ramach najlepszego leczenia podtrzymującego toczenia rumieniowatego układowego uwzględniono następujące kategorie leków (*BAD 2021 EULAR 2019, PTD 2018*):

- Glikokortykosteroidy doustne (GKS);
- Leki przeciwmalaryczne;
- Leki immunosupresyjne.

Uwzględnione grupy leków, stosowane w monoterapii lub skojarzeniu z innymi lekami, stanowią standard farmakoterapii pacjentów z aktywną postacią SLE. W rozważanej populacji chorych możliwe jest stosowanie również innych rodzajów farmakoterapii (np. cyklofosfamidu, immunoglobulin), jednak ze względu na niewielki odsetek stosujących ww. leki oraz fakt, że SoC jest stosowany w obu ramionach leczenia (anifrolumab jest terapią uzupełniającą dodaną do SoC), pominięto koszty innych – poza wskazanymi – kategorii leków jako nieistotne dla wyników inkrementalnych analizy.

Wybór substancji czynnych w obrębie poszczególnych kategorii leków uwzględnionych w leczeniu SoC podyktowany był w pierwszej kolejności rodzajem leczenia jakie otrzymywali pacjenci w ramach badań klinicznych *TULIP-1* oraz *TULIP-2* w ramieniu SoC, a następnie leczenie to zweryfikowano dostępnością leczenia w Polsce – uwzględniono wyłącznie substancje znajdujące się na aktualnej liście leków refundowanych (*MZ 21/06/2022*). Do oszacowania kosztów jednostkowych uwzględnionych substancji czynnych wykorzystano średnie ważone kwoty refundacji miligrama obecnie refundowanych produktów leczniczych, przyjmując jako wagi liczby zrefundowanych jednostek (mg) poszczególnych produktów w okresie od stycznia do grudnia 2021 roku (szczegóły w załączniku 12.4).

Dawkowanie leków przyjęto na podstawie średniego wyjściowego dawkowania leków raportowanego w CSR do badania *TULIP-1*. Wyjątek stanowiły: substancja czynna chlorochina, której dawkowanie przyjęto na podstawie *ChPL Arechin* (w badaniach RCT stosowano inny lek przeciwmalaryczny – hydroksychlorochinę), oraz doustne glikokortykosteroidy, których dawka była symulowana w modelu w oparciu o równania regresji (zob. Rozdział 5.6); szczegóły dotyczące kosztów jednostkowych i dziennego zużycia leków przedstawiono w poniższej tabeli.

Saphnelo™ (anifrolumab)

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

Tabela 37. Koszty leków stosowanych w ramach SoC.

Kategoria leków	Substancja czynna	Koszt	Dzienna dawka	Uwagi
Sterydy doustne	Prednizon	0,045390 zł/mg Oszacowanie własne na podstawie MZ 21/06/2022 i DGL 08/06/2022	Symulowana przy użyciu modelu regresyjnego opracowanego na podstawie danych z TULIP-1 oraz TULIP-2	[REDACTED] Szczegóły oszacowania zob. Tabela 64
Leki przeciwmalariacyjne	Chlorochina	0,001809 zł/mg Oszacowanie własne na podstawie MZ 21/06/2022 i DGL 08/06/2022	250 mg/dzień Dawka podtrzymująca wg ChPL Arechin	[REDACTED]. Wobec czego przyjęto, że w warunkach polskich chorzy dostają inny lek przeciwmalariacyjny- chlorochinę, który jest wskazany w leczeniu toczenia i aktualnie znajduje się na liście leków refundowanych (MZ 21/06/2022) Szczegóły oszacowania zob. Tabela 64
	Azatiopryna	0,009830 zł/mg Oszacowanie własne na podstawie MZ 21/06/2022 i DGL 08/06/2022	Średnia: 100,83 mg/dzień [REDACTED]-1	Szczegóły oszacowania zob. Tabela 64
Leki immunosupresyjne	Metotreksat	iv: 2,625453 zł/mg po: 0,034185 zł/mg średnia iv/po: 1,32982 zł/mg Oszacowanie własne na podstawie MZ 21/06/2022 i DGL 08/06/2022	[REDACTED] Na podst. CSR TULIP-1	[REDACTED] Szczegóły oszacowania zob. Tabela 64
	Mykofenolan	Tabl: 0,002971 zł/mg Proszek: 0,003007 zł/mg Oszacowanie własne na podstawie MZ 21/06/2022 i DGL 08/06/2022	[REDACTED] [REDACTED] 1	[REDACTED] Szczegóły oszacowania zob. Tabela 64

Odsetki chorych którzy [REDACTED] przyjęto zgodnie z CSR do badań TULIP-1/TULIP-2 (CSR TULIP-1/TULIP-2).

Saphnelo™ (anifrolumab)

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

Tabela 38. Udział pacjentów przyjmujących leczenie SoC (CSR TULIP-1/TULIP-2).

Kategoria leków	Odsetek chorych otrzymujących leczenie
Sterydy doustne	Modelowany
Leki przeciwmalaryczne	████
Leki immunosupresyjne, w tym	████
Azatiopryna	████
Metotreksat	████
Mykofenolan	████

W poniższej tabeli podsumowano roczne koszty leczenia podtrzymującego tocznia.

Tabela 39. Roczne koszty leczenia SoC.

Kategoria kosztów	Substancja czynna	Koszt jednostkowy	Dawka	Ilość podań na rok	Udział leczonych chorych	Średni roczny koszt na pacjenta
Sterydy doustne	Koszt modelowany					
Leki przeciwmalaryczne	Chlorochina	0,001809 zł/mg	250 mg/dzień	365	████	████
Leki immunosupresyjne	Azatiopryna	0,009830 zł/mg	████	365	████	████
	Metotreksat	1,329819 zł/mg	████	52	████	████
	Mykofenolan	0,002971 zł/mg	████	365	████	████

Roczny koszt stosowania leków przeciwmalarycznych oraz immunosupresyjnych z perspektywy płatnika publicznego wynosi odpowiednio █████ zł w przeliczeniu na jednego pacjenta z aktywną postacią SLE. Koszty leczenia doustnymi glikokortykosteroidami są zmienne w czasie, w zależności od symulowanego w modelu rocznego zużycia GKS (zob. Rozdział 5.6).

5.12.5 Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

Koszty leczenia epizodu zdarzeń niepożądanych uwzględnionych w modelu (zob. Rozdział 5.9) przedstawia Tabela 40. Źródłem danych o kosztach jednostkowych były wyceny świadczeń szpitalnych NFZ oraz założenia własne. Przedstawione koszty są ponoszone w całości przez płatnika publicznego.

Saphnelo™ (anifrolumab)

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

Tabela 40. Koszt leczenia jednego epizodu zdarzeń niepożądanych.

Zdarzenie niepożądane	Założenie odnośnie świadczeń związanych z leczeniem zdarzenia niepożądanego	Koszt jednostkowy świadczenia
Pótpasiec	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	[REDAKOWANE] D48 ZAPALENIE PŁUC BEZ PW https://statystyki.nfz.gov.pl , data dostępu 28.03.2022 r. (dane na 2020 r.)	2 364,41 zł
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	Leczenie wchodzi w skład hospitalizacji lub wizyty ambulatoryjnej związanej z podaniem leku.	0,00 zł
Reakcja w miejscu infuzji	Leczenie wchodzi w skład hospitalizacji lub wizyty ambulatoryjnej związanej z podaniem leku.	0,00 zł

Koszty zdarzeń niepożądanych naliczono u odsetka pacjentów, u których wystąpiły poszczególne rodzaje AEs podczas stosowania porównywanych interwencji (szczegóły: Rozdział 5.9, Tabela 25).

5.12.6 Koszty związane z aktywnością choroby (leczenie zaostrzeń SLE)

Wykorzystanie zasobów opieki zdrowotnej jest oparte na wynikach modelu regresyjnego opracowanego na podstawie danych z badań *TULIP-1* i *TULIP-2*. Model wykorzystuje oddzielne modele regresji do przewidywania liczby wizyt u specjalistów, wizyt w ramach podstawowej opieki zdrowotnej (POZ), wizyt na oddziałach ratunkowych (SOR), oraz średniej liczby hospitalizacji i długości pobytu w szpitalu. Częstości wizyt lekarskich oraz hospitalizacji są uzależnione od stopnia aktywności choroby. Każdy model regresji zawiera wyraz wolny oraz zmienne niezależne dla wskaźnika aktywności choroby (kryteria SLEDAI), rodzaju zaostrzeń (ciężkie / inne niż ciężkie) i uszkodzenia narządów (wg SDI). Wartość zmiennej dla SDI jest równa 0 dla wszystkich pacjentów w celu uniknięcia podwójnego naliczania kosztów uszkodzeń narządów (uwzględnionych oddzielnie w modelu; zob. Rozdział 5.12.7). Równania te zostały zatem wykorzystane do uchwycenia zużycia zasobów związanego z samą aktywnością choroby. Liczbę świadczeń (wizyt, hospitalizacji) symulowano przy użyciu modelu regresji ujemnej dwumianowej, natomiast średnią liczbę dni hospitalizacji – przy użyciu modelu regresji liniowej (zob. Tabela 41).

Saphnelo™ (anifrolumab)

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

Tabela 41. Parametry modelu regresji dla wykorzystanych zasobów opieki zdrowotnej na podstawie indywidualnych danych pacjentów z populacji łącznej badań TULIP-1 i TULIP-2.

	Współczynnik	SE	P
Wizyty specjalistyczne			
Model	Regresja ujemna dwumianowa	-	-
Wyraz wolny	■	■	■
Na 1 jednostkę w skali SLEDAI	■	■	■
Na 1 jednostkę w skali SDI	■	■	■
Na nieciężkie zaostrzenie	■	■	■
Na ciężkie zaostrzenie	■	■	■
Podstawowa opieka zdrowotna			
Model	Regresja ujemna dwumianowa	-	-
Wyraz wolny	■	■	■
Na 1 jednostkę w skali SLEDAI	■	■	■
Na 1 jednostkę w skali SDI	■	■	■
Na nieciężkie zaostrzenie	■	■	■
Na ciężkie zaostrzenie	■	■	■
Wizyty w szpitalnym oddziale ratunkowym			
Model	Regresja ujemna dwumianowa	-	-
Wyraz wolny	■	■	■
Na 1 jednostkę w skali SLEDAI	■	■	■
Na 1 jednostkę w skali SDI	■	■	■
Na nieciężkie zaostrzenie	■	■	■
Na ciężkie zaostrzenie	■	■	■
Hospitalizacja			
Model	Regresja ujemna dwumianowa	-	-
Wyraz wolny	■	■	■
Na 1 jednostkę w skali SLEDAI	■	■	■
Na 1 jednostkę w skali SDI	■	■	■
Na nieciężkie zaostrzenie	■	■	■
Na ciężkie zaostrzenie	■	■	■
Długość hospitalizacji [dni]			
Model	Regresja liniowa (<i>Linear</i>)	-	-

Saphnelo™ (anifrolumab)

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

	Współczynnik	SE	P
Wyraz wolny	■	■	■
Na 1 jednostkę w skali SLEDAI	■	■	■
Na 1 jednostkę w skali SDI	■	■	■
Na nieciężkie zaostrzenie	■	■	■
Na ciężkie zaostrzenie	■	■	■

W probabilistycznej analizie wrażliwości założono, że każda ze zmiennych w tych równaniach ma rozkład normalny przy użyciu błędów standardowych równań przedstawionych w powyższej tabeli.

Koszt wizyty specjalistycznej

Koszt jednostkowy wizyty specjalistycznej, w ramach której możliwe jest przepisanie leków i rozliczenie diagnostyki związanej z leczeniem zaostrzenia SLE, przyjęto na poziomie wyceny świadczenia „W12 Świadczenia specjalistycznego 2-go typu” (kod świadczenia: 5.30.00.0000012) z katalogu AOS (NFZ 61/2022/DSOZ) równy 75 zł.

Koszt porady z zakresu podstawowej opieki zdrowotnej

Średni koszt porady z zakresu podstawowej opieki zdrowotnej w analizie podstawowej oszacowano zgodnie z metodologią przyjętą w raporcie EY 2017, obliczając – na podstawie danych NFZ – stosunek kosztu kapitacji w świadczeniach lekarza POZ ogółem do liczby porad lekarza udzielonych w ramach kapitacji ogółem. Ogólny koszt kapitacji oszacowano jako iloczyn obowiązującej kapitacyjnej stawki rocznej (178,80 zł; NFZ 79/2022/DSOZ) oraz liczby osób objętych opieką lekarza podstawowej opieki zdrowotnej (32,2 mln osób wg UR NFZ 3/2022), natomiast liczbę udzielonych porad przez lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej zaczerpnięto z UR NFZ 3/2022 (112,1 mln w 2021 r.). Oszacowana na tej podstawie średnia wartość porady POZ wynosi 51,34 zł (zob. Tabela 42).

Tabela 42. Średni koszt porady lekarza POZ

Źródło	Parametr	Wartość
NFZ 79/2022/DSOZ	Świadczenia lekarza POZ – stawka kapitacyjną od 01.10.2021 r.	178,80 zł
UR NFZ 3/2022	Liczba osób objętych opieką lekarza podstawowej opieki zdrowotnej uwzględniająca czynniki mające wpływ na wysokość otrzymywanej stawki kapitacyjnej	32 193 940

Saphnelo™ (anifrolumab)

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

Źródło	Parametr	Wartość
UR NFZ 3/2022	Liczba wykonanych porad (udzielone świadczenia) przez lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej	112 116 469
	Średni koszt porady lekarza POZ	51,34 zł (= 171 x 32 193 940 / 112 116 469)

Ze względu na fakt, że wizyty u lekarza POZ rozliczane są w ramach stawki kapitacyjnej, której wartość z definicji nie zależy od liczby zrealizowanych wizyt, akceptowalne wydaje się również podejście zakładające zerowy koszt wizyty u lekarza pierwszego kontaktu. Założenie to nie odzwierciedla jednak realnych kosztów finansowania świadczeń jak również faktu, że wzrost liczby wykonanych świadczeń może wpływać na przyszłą wycenę stawki kapitacyjnej. Niemniej jednak, wariant z pominięciem kosztów świadczeń w ramach POZ przetestowano w ramach analizy scenariuszy.

Koszt wizyty w szpitalnym oddziale ratunkowym

Zgodnie z zarządzeniem Prezesa NFZ w sprawie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie: świadczenia w szpitalnym oddziale ratunkowym oraz w zakresie: świadczenia w izbie przyjęć finansowanie świadczeń udzielanych w SOR odbywa się w oparciu o stawkę ryczałtu dobowego (R), którego wysokość stanowi suma trzech składowych zgodnie ze wzorem: $R = S + R_s + R_f$, gdzie S to stawka bazowa, R_s to składowa ryczałtu za strukturę a R_f to składowa ryczałtu za funkcję (NFZ 50/2022/DSM).

Stawka bazowa i składowa ryczałtu za strukturę są niezależne od liczby wykonanych świadczeń, natomiast składowa ryczałtu za funkcję jest określana jest według poniższego wzoru, z uwzględnieniem liczby pacjentów zakwalifikowanych do odpowiedniej kategorii stanu zdrowia pacjenta, na podstawie wykonanych procedur medycznych określonych w załączniku nr 3 do zarządzenia oraz wag poszczególnych kategorii:

$$R_f = \frac{a}{l_d} \times \sum_{i=1}^b P_i \times W_i,$$

gdzie: a - stawka za punkt (w SOR przyjmuje się wartość 1 zł),

Saphnelo™ (anifrolumab)

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

l_d - liczba dni w okresie przyjętym do kalkulacji (do kalkulacji przyjmuje się okres zawierający dane sprawozdawcze z pełnych 12 miesięcy, a w przypadku ich braku, do obliczeń przyjmuje się dane sprawozdawcze z minimum 3 kolejnych miesięcy),

P_i - liczba pacjentów zakwalifikowanych do odpowiedniej kategorii stanu zdrowia pacjenta

W_i - waga odpowiedniej kategorii (Tabela 43).

Przedstawiony sposób kalkulacji składowej ryczałtu oznacza, że udzielenie świadczenia w zakresie SOR jednemu pacjentowi powoduje zwiększenie ryczałtu za funkcję w skali okresu rozliczeniowego o wartość równą wadze odpowiedniej kategorii stanu zdrowia pacjenta. W związku z powyższym, wagi W_i można traktować jako wiarygodne przybliżenie kosztu wizyty na SOR z perspektywy płatnika publicznego. Zakres świadczeń udzielanych pacjentom uprawniający do zakwalifikowania pacjenta do odpowiedniej kategorii przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 43. Kategorie stanu zdrowia pacjenta na SOR (NFZ 50/2022/DSM).

Kategoria	Zakres świadczeń udzielanych pacjentom	Waga
I	Ocena stanu pacjenta (triage), podstawowa diagnostyka (badania laboratoryjne- pakiet podstawowy, EKG), porada lekarska, opieka pielęgnarska, farmakoterapia	97
II	Rozszerzona diagnostyka (badania laboratoryjne- pakiet dodatkowy, RTG przeglądowe, USG), konsultacja, małe zabiegi	259
III	Rozszerzona diagnostyka obrazowa, monitorowanie podstawowych czynności życiowych, farmakoterapia (dożylna, dożypikowa), mały zabieg operacyjny w trybie ambulatoryjnym, badanie inwazyjne (nakłucie lędźwiowe, nakłucie jam ciała), inne badania dodatkowe	357
IV	Czynności związane z podtrzymaniem funkcji życiowych, rozszerzona diagnostyka, prowadzenie infuzji dożylnych, endoskopia, resuscytacja (ALS z użyciem urządzeń mechanicznych)	562
V	Jednodniowa hospitalizacja pacjenta w SOR- monitorowanie funkcji życiowych, rozszerzona diagnostyka obrazowa (angiotomografia, trauma scan, TK w znieczuleniu ogólnym u dzieci)	904
VI	Jednodniowa hospitalizacja pacjenta na stanowisku IT- monitorowanie funkcji życiowych pacjenta wg karty wzmożonego nadzoru- stanowiącej odpowiednio załącznik nr 8 i 9 do zarządzenia, monitoring, sztuczna wentylacja, farmakoterapia, dalsza diagnostyka, damage control	1 055

Na podstawie wykazu procedur medycznych wg ICD-9 / świadczeń wykonywanych w szpitalnym oddziale ratunkowym dla danej kategorii stanu pacjenta (załącznik 3 do NFZ 50/2022/DSM) przyjęto, że pacjenci z zaostrzeniem SLE będą najczęściej kwalifikowani do kategorii II, obejmującej m.in. procedurę „99.23. Wstrzyknięcie sterydów” lub kategorii III, obejmującej m.in. procedurę „99.97904. Farmakoterapia dożylna”. W związku

Saphnelo™ (anifrolumab)

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

z powyższym, w analizie podstawowej do oszacowania kosztu wizyty w SOR przyjęto średnią wartość wag dla kategorii II (259 zł) oraz III (357 zł), równą 308 zł.

Koszt hospitalizacji

Koszty zaostżeń leczonych szpitalnie przyjęto na poziomie średniej ważonej wartości jednostek hospitalizacji w 2020 roku w grupach JGP:

- H96CE Układowe choroby tkanki łącznej > 65 r.ż.,
- H96CF Układowe choroby tkanki łącznej < 66 r.ż.,
- H96D Układowe choroby tkanki łącznej > 3 dni,

jako wagę przyjęto liczbę hospitalizacji dla wskazania obejmującego toczeń wg ICD-10 (M32.9, M32.8, M32.1) (<https://statystyki.nfz.gov.pl/>).

Tabela 44. Średnia wartość hospitalizacji związanej z zaostżeniem.

Grupa JGP	Mediana długości hospitalizacji	Liczba hospitalizacji związanych z rozpoznaniem toczenia		Średnia wartość jednostek hospitalizacji
		ICD-10	Liczba	
H96CE Układowe choroby tkanki łącznej > 65 r.ż.	4	M32.9 Nieokreślony toczeń rumieniowaty układowy	80	2 623,92 zł
		M32.8 Inne postacie toczenia rumieniowatego układowego	78	
H96CF Układowe choroby tkanki łącznej < 66 r.ż.	3	M32.9 Nieokreślony toczeń rumieniowaty układowy	769	2 342,41 zł
		M32.8 Inne postacie toczenia rumieniowatego układowego	678	
		M32.1 Toczeń rumieniowaty układowy z zajęciem narządów Choroba Libman-Sacksa (I39.-*)	98	
H96D Układowe choroby tkanki łącznej > 3 dni	7	M32.9 Nieokreślony toczeń rumieniowaty układowy	449	5 497,57 zł
		M32.8 Inne postacie toczenia rumieniowatego układowego	333	
Średnia wartość jednostek hospitalizacji				771,39 zł/dzień ¹ 3 806,17 zł/pobyt ²

¹ Średni ważony dzienny koszt hospitalizacji (waga: mediana długości hospitalizacji);

² Średni ważony koszt hospitalizacji (waga: liczba hospitalizacji).

Oszacowany na podstawie danych ze *Statystyk NFZ* średni koszt hospitalizacji pacjenta z toczeniem, u którego wystąpiło zaostżenie wynosi 3 806,17 zł – jest on niezależny od długości hospitalizacji, natomiast średni koszt hospitalizacji w przeliczeniu na osobodzień wyniósł 771,39 zł. W celu zachowania spójności ze sposobem

Saphnelo™ (anifrolumab)

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

kalkulacji kosztów hospitalizacji w modelu, opartym na symulowanym w modelu regresji czasem pobytu, do oszacowania kosztu hospitalizacji w analizie podstawowej wykorzystano średni dzienny koszt hospitalizacji. Mając jednak na uwadze, że w warunkach polskich jednostką rozliczeniową w systemie JGP stanowi łączny pobyt (do określonego limitu) a nie osobodzień, w ramach analizy scenariuszy przyjmowano stały koszt hospitalizacji w wysokości 3 806,17 zł niezależnie od liczby dni pobytu na oddziale.

W podsumowaniu rozdziału zestawiono tabelarycznie koszty jednostkowe świadczeń związanych z leczeniem zaostrzeń SLE.

Tabela 45. Jednostkowe koszty leczenia zaostrzeń.

Kategoria kosztu	Koszt jednostkowy w przeliczeniu na pacjenta
Wizyta specjalistyczna	75 zł/wizyta
Wizyta u lekarza podstawowej opieki zdrowotnej	51,34 zł/wizyta
Wizyta w szpitalnym oddziale ratunkowym	308 zł/wizyta
Hospitalizacja związana z leczeniem zaostrzeń	771,39 zł/dzień

Roczne koszty świadczeń u każdego pacjenta obliczano jako sumę iloczynów kosztów jednostkowych świadczeń (Tabela 45) oraz zużycia poszczególnych rodzajów świadczeń prognozowanego poprzez modele regresji (Tabela 41).

5.12.7 Koszt leczenia uszkodzeń narządów

Do oszacowania kosztów hospitalizacji związanych z leczeniem uszkodzeń narządów wykorzystano jednostkowe koszty hospitalizacji raportowane w statystykach NFZ oraz dane dotyczące częstości hospitalizacji związanych z uszkodzeniem poszczególnych układów w pierwszym i kolejnych latach leczenia, zaczerpnięte z danych dotyczących kohorty Toronto Lupus Cohort dostępnych w modelu globalnym wnioskodawcy.

Średni koszt hospitalizacji przyjęto analogicznie jak w rozdziale 5.12.6, obliczając średnią ważoną wartość jednostek hospitalizacji w 2020 roku w grupach JGP H96CE, H96CF i H96D Układowe choroby tkanki łącznej > 3 dni, gdzie jako wagę przyjęto liczbę hospitalizacji dla wskazania obejmującego toczeń wg ICD-10 (M32.9, M32.8, M32.1) (<https://statystyki.nfz.gov.pl>). Średni koszt hospitalizacji związany z leczeniem uszkodzeń narządów oszacowany na 3 806,17 zł. Roczne koszty leczenia uszkodzeń w podziale na pierwszy i kolejne lata przedstawiono w tabeli poniżej.

Saphnelo™ (anifrolumab)

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

Tabela 46. Oszacowanie kosztów hospitalizacji związanych z leczeniem uszkodzeń narządów.

Układ	Udział chorych z hospitalizacją		Koszt jednostkowy hospitalizacji	
	w pierwszym roku	w kolejnych latach	w pierwszym roku	w kolejnych latach
Układ mięśniowo-szkieletowy	■	■	■	■
Wzrok	■	■	■	■
Układ sercowo-naczyniowy	■	■	■	■
Objawy neuropsychiatryczne	■	■	■	■
Skóra	■	■	■	■
Układ pokarmowy	■	■	■	■
Nerki	■	■	■	■
Naczynia obwodowe	■	■	■	■
Płuca	■	■	■	■
Cukrzyca	■	■	■	■
Przedwczesna niewydolność gonad	■	■	■	■
Nowotwory złośliwe	■	■	■	■

Powyższe koszty naliczono u pacjentów, u których wystąpił dany rodzaj uszkodzenia; modelowanie czasu do wystąpienia uszkodzeń omówiono w Rozdziale 5.7.

6 Walidacja modelu

6.1 Walidacja wewnętrzna modelu

Walidację wewnętrzną modelu przeprowadzono w celu ujawnienia ewentualnych błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą modelu, z zastosowaniem standardowych procedur:

- Testowania wyników przy użyciu zerowych i skrajnych wartości
- Testowania powtarzalności wyników przy identycznych wartości wejściowych
- Analizy kodu programu (poprawności formuł obliczeniowych wprowadzonych w arkuszu Microsoft Excel®).

Dodatkowy element walidacji wewnętrznej stanowiła jednokierunkowa analiza wrażliwości, w ramach której sprawdzano, czy przy założeniu skrajnych wartości pojedynczych parametrów w obrębie zdefiniowanego zakresu wartości uzyskuje się oczekiwany kierunek zmian kosztów i wyników zdrowotnych. W każdym wariancie

Saphnelo™ (anifrolumab)

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

analizy wrażliwości wpływ zmiany parametru na koszty i efekty był logicznie uzasadniony. Szczegółowe wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w Rozdziale 8.2.

6.2 Walidacja zewnętrzna

W ramach walidacji zewnętrznej porównano projekcje modelu ekonomicznego dotyczące uszkodzenia narządów z wynikami długookresowymi pacjentów z kohorty Toronto Lupus Cohort (badanie *Urowitz 2021*), odnalezionymi w ramach niesystematycznego przeglądu. Wyniki związane z uszkodzeniem narządów stanowią główną miarę długookresowej progresji choroby, w związku z czym są najbardziej odpowiednie do walidacji długookresowych projekcji uzyskanych na drodze modelowania.

Celem badania *Urowitz 2021* była ocena związku między aktywności choroby na uszkodzenia narządów w okresie 5 lat u pacjentów z aktywnym toczniem rumieniowatym układowym (SLE) pomimo standardowej opieki. Analizie poddano pacjentów z aktywnym SLE (SLEDAI-2K) ≥ 6 z kohorty Toronto Lupus Clinic, oceniając metodami analizy przeżycia czas do uszkodzenia narządów.

Tabela 47. Wyniki walidacji zewnętrznej: projekcje modelu ekonomicznego.

Punkt czasowy	% pacjentów z uszkodzeniem narządów (SDI > 0)		nowi pacjenci z uszkodzeniem narządów (SDI > 0) vs baseline		
	<i>Urowitz 2021</i>	model ekonomiczny *	<i>Urowitz 2021</i>	model ekonomiczny	różnica (model vs TLC)
wyjściowo	32,5%	39,9%	-	-	
po 1 roku	35,6%	45,1%	3,1%	5,3%	2,2%
po 3 latach	46,1%	53,2%	13,6%	13,3%	-0,3%
po 5 latach	53,1%	59,4%	20,6%	19,6%	-1,0%

* % pacjentów z SDI>0 spośród tych, którzy dożyli danego roku

Wyjściowy odsetek pacjentów z uszkodzeniem narządów (SDI>0) był nieco niższy w kohorcie badania *Urowitz 2021* (32,5% vs 39,9%, różnica 7 p.p.); zbliżona różnica utrzymywała się po 1, 3 i 5 latach (różnica 6-9 p.p.). Wzrost odsetka chorych z SDI>0 względem stanu wyjściowego wyniósł w kohorcie TLC kolejno 4, 14 i 21% po 1, 3 i 5 latach i był zbliżony do otrzymanego w modelu (odpowiednio 5, 13 i 20%). Na tej podstawie można uznać, że długookresowe projekcje modelu ekonomicznego w zestawieniu z rzeczywistymi wynikami z dużej kohorty chorych na SLE są realistyczne.

Saphnelo™ (anifrolumab)

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

6.3 Walidacja konwergencji

Walidację konwergencji przeprowadzono w celu porównania z innymi modelami dotyczącymi tego samego problemu zdrowotnego. W tym celu wykonano systematyczne wyszukiwanie innych badań farmakoekonomicznych dotyczących zastosowania anifrolumabu we wskazaniu aktywnej postaci toczenia rumieniowatego układowego (Rozdział 3, str. 21). W wyniku wyszukiwania nie zidentyfikowano żadnej analizy ekonomicznej spełniającej kryteria włączenia do przeglądu, w związku z czym przeprowadzenie walidacji konwergencji nie było możliwe.

7 Zestawienie parametrów modelu

7.1 Analiza podstawowa

Tabelaryczne zestawienie parametrów (danych wejściowych) modelu ekonomicznego w podstawowym wariancie analizy przedstawia Tabela 48.

Tabela 48. Zestawienie parametrów – analiza podstawowa.

Parametr	Wartość	Źródło/założenie
Parametry ogólne		
Perspektywa analizy	Perspektywa płatnika publicznego	AOTMiT 2016
Horyzont czasowy	Dożywotni (80 lat)	Założenie własne
Długość cyklu modelu	1 rok (52 tyg.)	Założenie własne
Roczna stopa dyskonta dla kosztów	5,0%	AOTMiT 2016
Roczna stopa dyskonta dla efektów	3,5%	AOTMiT 2016
Próg opłacalności technologii medycznych	166 758 zł/QALY	Trzykrotność PKB na jednego mieszkańca w latach 2017-2019
Charakterystyka wyjściowa populacji docelowej		
Wiek pacjentów	Parametr w postaci rozkładu: parametry rozkładu – Tabela 5	Populacja łączna badań TULIP-1 i TULIP-2
Udział kobiet	Parametr w postaci rozkładu: parametry rozkładu – Tabela 5	Populacja łączna badań TULIP-1 i TULIP-2
Udział rasy czarnej	Parametr w postaci rozkładu: parametry rozkładu – Tabela 5	Populacja łączna badań TULIP-1 i TULIP-2
Udział rasy azjatyckiej	Parametr w postaci rozkładu: parametry rozkładu – Tabela 5	Populacja łączna badań TULIP-1 i TULIP-2

Saphnelo™ (anifrolumab)

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

Parametr	Wartość	Źródło/założenie
Udział innych ras (nie białej)	Parametr w postaci rozkładu: parametry rozkładu – Tabela 5	Populacja łączna badań <i>TULIP-1</i> i <i>TULIP-2</i>
Odsetek chorych, którzy palili papierosy w przeszłości	Parametr w postaci rozkładu: parametry rozkładu – Tabela 5	Populacja łączna badań <i>TULIP-1</i> i <i>TULIP-2</i>
Odsetek chorych z nadciśnieniem	Parametr w postaci rozkładu: parametry rozkładu – Tabela 5	Populacja łączna badań <i>TULIP-1</i> i <i>TULIP-2</i>
Masa ciała	Parametr w postaci rozkładu: parametry rozkładu – Tabela 5	Populacja łączna badań <i>TULIP-1</i> i <i>TULIP-2</i>
Wzrost	Parametr w postaci rozkładu: parametry rozkładu – Tabela 5	Populacja łączna badań <i>TULIP-1</i> i <i>TULIP-2</i>
Czas od diagnozy	Parametr w postaci rozkładu: parametry rozkładu – Tabela 5	Populacja łączna badań <i>TULIP-1</i> i <i>TULIP-2</i>
Wartość SLEDAI-2K	Parametr w postaci rozkładu: parametry rozkładu – Tabela 5	Populacja łączna badań <i>TULIP-1</i> i <i>TULIP-2</i>
Poziom cholesterolu	Parametr w postaci rozkładu: parametry rozkładu – Tabela 5	Populacja łączna badań <i>TULIP-1</i> i <i>TULIP-2</i>
Wyjściowa wartość i częstość uszkodzeń narządów wg wskaźnika SDI	Parametr w postaci rozkładu: parametry rozkładu – Tabela 7 Tabela 5	Populacja łączna badań <i>TULIP-1</i> i <i>TULIP-2</i>
Parametry dotyczące efektywności klinicznej		
Prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi po pierwszym roku leczenia anifrolumabem	Parametr w postaci rozkładu: parametry rozkładu – Tabela 11	Według kryteriów SLEDAI Dane łączne z badań <i>TULIP-1</i> i <i>TULIP-2</i>
Częstość zaostrzeń w pierwszym roku	Modele regresji ujemnej dwumianowej: parametry modeli – Tabela 12, Tabela 13	Dane łączne z badań <i>TULIP-1</i> i <i>TULIP-2</i>
Częstość zaostrzeń w kolejnych latach	Modele regresji logistycznej (występowanie zaostrzeń) oraz modele regresji Poissona (liczba zaostrzeń pod warunkiem wystąpienia zaostrzenia): – Tabela 14, Tabela 15, Tabela 16, Tabela 17	Dane z populacji <i>Toronto Lupus Cohort</i>
Zmiana wartości wskaźnika SLEDAI-2K w pierwszym roku	Model regresji liniowej: parametry modelu – Tabela 18	Dane łączne z badań <i>TULIP-1</i> i <i>TULIP-2</i>
Zmiana wartości wskaźnika SLEDAI-2K w kolejnych latach	Model regresji liniowej: parametry modelu – Tabela 19	Dane z populacji <i>Toronto Lupus Cohort</i>
Zużycie GKS w pierwszym roku	Model regresji liniowej: parametry modelu – Tabela 20	Dane łączne z badań <i>TULIP-1</i> i <i>TULIP-2</i>
Zużycie GKS w kolejnych latach	Model regresji logistycznej (stosowanie GKS) oraz model regresji Poissona (dawka GKS pod warunkiem stosowania GKS): parametry modeli – Tabela 21, Tabela 22	Dane z populacji <i>Toronto Lupus Cohort</i>

Saphnelo™ (anifrolumab)

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

Parametr	Wartość	Źródło/założenie
Czas do wystąpienia uszkodzeń narządów	Parametryczne modele regresji (oddzielne dla 12 grup narządowych wg systemu SDI): parametry modeli – Tabela 23	Dane z populacji <i>Toronto Lupus Cohort</i>
Wartość wskaźnika SDI w momencie wystąpienia uszkodzenia narządu	Zmienna tabelaryczna – Tabela 24	Dane z populacji <i>Toronto Lupus Cohort</i>
Roczne prawdopodobieństwo kontynuacji leczenia po pierwszym roku	Parametr w postaci rozkładu: parametry rozkładu – Tabela 11	Zgodnie z prawdopodobieństwem uzyskania odpowiedzi po pierwszym roku leczenia
Roczne prawdopodobieństwo zakończenia leczenia w kolejnych latach (2+)	13,9%	Na podstawie badania <i>MUSE</i>
Roczna częstość występowania działań niepożądanych w ramieniu anifrolumabu	Półpasiec: 6,1% Poważne zakażenie: 4,8% Poważna reakcje związane z wlewem/nadwrażliwością: 15,0%	Dane łączne z badań <i>TULIP-1</i> i <i>TULIP-2</i>
Roczna częstość występowania działań niepożądanych w ramieniu SoC	Półpasiec: 0,6% Poważne zakażenie: 5,5% Poważna reakcje związane z wlewem/nadwrażliwością: 0,0%	Dane łączne z badań <i>TULIP-1</i> i <i>TULIP-2</i>
Użyteczności stanów zdrowia		
Użyteczności związane z aktywnością choroby	Model regresji liniowej: parametry modelu – Tabela 31	Dane łączne z badań <i>TULIP-1</i> i <i>TULIP-2</i>
Redukcja użyteczności z powodu uszkodzeń narządów	Zmienna tabelaryczna – Tabela 32	Na podst. <i>NICE 2011</i>
Parametry kosztowe i dotyczące zużycia zasobów		
Cena zbytu netto opakowania leku Saphnelo	██████████	Dane od Wnioskodawcy
Koszt za miligram substancji (leczenie standardowe)	Prednizon: 0,045390 zł/mg Chlorochina: 0,001809 zł/mg Azatiopryna: 0,009830 zł/mg Metotreksat iv/po: 1,329819 zł/mg Mykofenolan tabl.: 0,002971 zł/mg Mykofenolan proszek: 0,003007 zł/mg	<i>MZ 21/06/2022</i> (ceny jednostkowe); <i>DGL 08/06/2022</i> (udziały sprzedażowe)
Średnia dawka leków (leczenie standardowe)	Chlorochina: 250 mg/dobę Azatiopryna: 100,83 mg/dobę Metotreksat: 15,18 mg/tydzień Mykofenolan: 1 430 mg/dobę	<i>TULIP-1; ChPL Arechin</i>
Odsetek pacjentów otrzymujących leczenie przeciwmalaryczne	██████████	Populacja łączna badań <i>TULIP-1</i> i <i>TULIP-2</i>

Saphnelo™ (anifrolumab)

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

Parametr	Wartość	Źródło/założenie
Odsetek pacjentów otrzymujących leczenie immunosupresyjne	[REDAKOWANE]	Populacja łączna badań TULIP-1 i TULIP-2
Jednostkowy koszt podania anifrolumabu	108,16 zł	Zgodnie z wyceną świadczenia „5.08.07.0000004. Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu” NFZ 71/2022 DGL
Roczny koszt monitorowania i leczenia w ramach wnioskowanego programu lekowego	778,75 zł	Założenie własne (NFZ 71/2022 DGL)
Kwalifikacja do programu lekowego	338,00 zł	Zgodnie z wyceną świadczenia „5.08.07.0000009 kwalifikacja do leczenia w programie lekowym oraz weryfikacja jego skuteczności” NFZ 71/2022 DGL
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych	Półpasiec: 2 558,33 zł	Zgodnie z wyceną grupy (2020 r.): J46 DUŻE CHOROBY INFEKCYJNE SKÓRY https://statystyki.nfz.gov.pl , data dostępu 28.03.2022 r.
	Poważne zakażenie: 2 364,41 zł	Zgodnie z wyceną grupy (2020 r.): D48 ZAPALENIE PŁUC BEZ PW https://statystyki.nfz.gov.pl , data dostępu 28.03.2022 r.
	Poważna reakcje związane z wlewem/nadwrażliwością: 0 zł	Leczenie wchodzi w skład hospitalizacji lub wizyty ambulatoryjnej związanej z podaniem leku.
	Reakcje związane z wlewem/nadwrażliwością: 0 zł	
	Reakcja w miejscu infuzji: 0 zł	
Koszt świadczeń związanych z leczeniem zaostżeń	Koszt wizyty specjalistycznej: 75,00 zł	Zgodnie z wyceną świadczenia „W12 Świadczenia specjalistycznego 2-go typu” NFZ 61/2022/DSOZ
	Koszt porady lekarza POZ: 51,34 zł	Oszacowanie na podstawie: NFZ 79/2022/DSOZ, UR NFZ 3/2022
	Koszt wizyty na SOR: 308,00 zł	Oszacowanie na podstawie NFZ 50/2022/DSM
	Średni koszt hospitalizacji: 771,39 zł/dzień	Średnia wartość hospitalizacji z grup (https://statystyki.nfz.gov.pl/): H96CE Układowe choroby tkanki łącznej > 65 r.ż. H96CF Układowe choroby tkanki łącznej < 66 r.ż. H96D Układowe choroby tkanki łącznej > 3 dni

Saphnelo™ (anifrolumab)

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

Parametr	Wartość	Źródło/założenie
Roczna liczba świadczeń związanych z leczeniem zaostrzeń	Modele regresji ujemnej dwumianowej (częstość wizyt specjalistycznych, porad POZ, wizyt na SOR, hospitalizacji) oraz model regresji liniowej (długość hospitalizacji): parametry modeli – Tabela 41	Dane łączne z badań TULIP-1 i TULIP-2
Koszt leczenia uszkodzeń narządów	Parametr w formie tabelarycznej (Tabela 46)	Częstość uszkodzeń narządów przyjęto na podstawie danych z kohorty TLC dostępnych w modelu globalnym Koszt hospitalizacji oszacowano na podstawie średniej wartości hospitalizacji z grup (https://statystyki.nfz.gov.pl/ , dane z 2020 r.): H96CE Układowe choroby tkanki łącznej > 65 r.ż. H96CF Układowe choroby tkanki łącznej < 66 r.ż. H96D Układowe choroby tkanki łącznej > 3 dni

7.2 Jednokierunkowa analiza wrażliwości

Poniższa tabela przedstawia wybrane parametry testowane w analizie jednokierunkowej (OWSA, z ang. *One-Way Sensitivity Analysis*). W modelu elektronicznym uwzględniono łącznie 40 parametrów, przy czym dla przejrzystości analizy w wersji tekstowej opisano piętnaście parametrów o największym wpływie na wartość inkrementalnego wskaźnika kosztów-użyteczności (tj. warianty z największą różnicą między wskaźnikami ICUR przy minimalnej i maksymalnej wartości testowanego parametru). Jako że większość parametrów była zadana rozkładami prawdopodobieństwa, szczegółowe wartości parametrów przyjętych w OWSA przedstawiono wyłącznie w wersji elektronicznej modelu (zakładka „*Analysis Values*”).

Tabela 49. Parametry uwzględnione w jednokierunkowej analizie wrażliwości (OWSA).

Scenariusz	Wartość w analizie podstawowej	Wariant minimalny	Wariant maksymalny	Źródło oszacowania zmienności
Dyskontowanie kosztów	5,0%	0,0%	n.d.	Założenie własne na podstawie AOTMiT 2016
Dyskontowanie efektów	3,5%	0,0%	5,0%	Założenie własne na podstawie AOTMiT 2016
Udział kobiet	Parametr w postaci rozkładu: parametry rozkładu – Tabela 5	Parametr w postaci rozkładu: parametry rozkładu w arkuszu „ <i>Analysis Values</i> ”	Parametr w postaci rozkładu: parametry rozkładu w arkuszu „ <i>Analysis Values</i> ”	Założenie własne: przyjęcie wartości dolnej/górnej granicy 95% CI

Saphnelo™ (anifrolumab)

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

Scenariusz	Wartość w analizie podstawowej	Wariant minimalny	Wariant maksymalny	Źródło oszacowania zmienności
Wiek pacjentów	Parametr w postaci rozkładu: parametry rozkładu – Tabela 5	Parametr w postaci rozkładu: parametry rozkładu w arkuszu „Analysis Values”	Parametr w postaci rozkładu: parametry rozkładu w arkuszu „Analysis Values”	Założenie własne: przyjęcie wartości dolnej/górnej granicy 95% CI
Wyjściowy wskaźnik SLEDAI < 8	Parametr w postaci rozkładu: parametry rozkładu – Tabela 5	Parametr w postaci rozkładu: parametry rozkładu w arkuszu „Analysis Values”	Parametr w postaci rozkładu: parametry rozkładu w arkuszu „Analysis Values”	Dane łączne z badań TULIP-1 i TULIP-2 dla podgrupy SLEDAI < 8
Wyjściowa wartość wskaźnika SDI: objawy neuropsychiatryczne	Parametr w postaci rozkładu: parametry rozkładu – Tabela 7	Parametr w postaci rozkładu: parametry rozkładu w arkuszu „Analysis Values”	Parametr w postaci rozkładu: parametry rozkładu w arkuszu „Analysis Values”	Założenie własne: przyjęcie wartości dolnej/górnej granicy 95% CI
Wyjściowa wartość wskaźnika SDI: nerki	Parametr w postaci rozkładu: parametry rozkładu – Tabela 7	Parametr w postaci rozkładu: parametry rozkładu w arkuszu „Analysis Values”	Parametr w postaci rozkładu: parametry rozkładu w arkuszu „Analysis Values”	Założenie własne: przyjęcie wartości dolnej/górnej granicy 95% CI
Wyjściowa wartość wskaźnika SDI: układ sercowo-naczyniowy	Parametr w postaci rozkładu: parametry rozkładu – Tabela 7	Parametr w postaci rozkładu: parametry rozkładu w arkuszu „Analysis Values”	Parametr w postaci rozkładu: parametry rozkładu w arkuszu „Analysis Values”	Założenie własne: przyjęcie wartości dolnej/górnej granicy 95% CI
Wyjściowa wartość wskaźnika SDI: naczynia obwodowe	Parametr w postaci rozkładu: parametry rozkładu – Tabela 7	Parametr w postaci rozkładu: parametry rozkładu w arkuszu „Analysis Values”	Parametr w postaci rozkładu: parametry rozkładu w arkuszu „Analysis Values”	Założenie własne: przyjęcie wartości dolnej/górnej granicy 95% CI
Wyjściowa wartość wskaźnika SDI: układ mięśniowo-szkieletowy	Parametr w postaci rozkładu: parametry rozkładu – Tabela 7	Parametr w postaci rozkładu: parametry rozkładu w arkuszu „Analysis Values”	Parametr w postaci rozkładu: parametry rozkładu w arkuszu „Analysis Values”	Założenie własne: przyjęcie wartości dolnej/górnej granicy 95% CI
Odpowiedź na terapię anifrolumabem	Parametr w postaci rozkładu: parametry rozkładu – Tabela 11	Parametr w postaci rozkładu: parametry rozkładu w arkuszu „Analysis Values”	Parametr w postaci rozkładu: parametry rozkładu w arkuszu „Analysis Values”	Założenie własne: przyjęcie wartości dolnej/górnej granicy 95% CI
Średnia wartość wskaźnika SDI	Parametr w postaci rozkładu: parametry rozkładu – Tabela 18	Parametr w postaci rozkładu: parametry rozkładu w arkuszu „Analysis Values”	Parametr w postaci rozkładu: parametry rozkładu w arkuszu „Analysis Values”	Założenie własne: przyjęcie wartości dolnej/górnej granicy 95% CI
Standaryzowany współczynnik umieralności	Parametr w postaci rozkładu: parametry rozkładu – Tabela 26	Parametr w postaci rozkładu: parametry rozkładu w arkuszu „Analysis Values”	Parametr w postaci rozkładu: parametry rozkładu w arkuszu „Analysis Values”	Założenie własne: przyjęcie wartości dolnej/górnej granicy 95% CI
Użyteczności związane z uszkodzeniem narządów w kolejnych latach	Parametr w postaci rozkładu: parametry rozkładu – Tabela 31, Tabela 32	Parametr w postaci rozkładu: parametry rozkładu w arkuszu „Analysis Values”	Parametr w postaci rozkładu: parametry rozkładu w arkuszu „Analysis Values”	Założenie własne: przyjęcie wartości dolnej/górnej granicy 95% CI

Saphnelo™ (anifrolumab)

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

Scenariusz	Wartość w analizie podstawowej	Wariant minimalny	Wariant maksymalny	Źródło oszacowania zmienności
Wyjściowy wskaźnik SLEDAI \geq 10	Parametr w postaci rozkładu: parametry rozkładu – Tabela 5	Parametr w postaci rozkładu: parametry rozkładu w arkuszu „Analysis Values”	Parametr w postaci rozkładu: parametry rozkładu w arkuszu „Analysis Values”	Dane łączne z badań TULIP-1 i TULIP-2 dla podgrupy SLEDAI \geq 10

7.3 Analiza scenariuszy

Oprócz analizy jednokierunkowej przeprowadzono także analizę wielokierunkową (scenariuszową), w której przyjęto alternatywne założenia, bądź modyfikowano jednocześnie wartości kilku parametrów. Scenariusze dobrano w taki sposób, aby każdy z nich pozwolił na eksplorację wpływu poczynionych kluczowych założeń modelowania.

Tabela 50. Scenariuszowa (wielokierunkowa) analiza wrażliwości.

Lp.	Scenariusz	Założenia w wariantach podstawowym	Założenia w analizie wrażliwości	Źródło oszacowania zmienności
S.1	Bez dyskontowania kosztów i efektów	<u>Stopy dyskonta</u> Koszty: 5,0% Efekty: 3,5%	<u>Stopy dyskonta</u> Koszty: 0,0% Efekty: 0,0%	Założenie własne w oparciu o AOTMiT 2016
S.2	Dyskontowania efektów na tym samym poziomie co koszty	<u>Stopy dyskonta</u> Efekty: 3,5%	<u>Stopy dyskonta</u> Efekty: 5,0%	Założenie własne w oparciu o AOTMiT 2016
S.3	Ocena odpowiedzi wg BICLA	SLEDAI-2K	BICLA	Ocena wpływu zmiany wskaźnika do oceny odpowiedzi na leczenie w 52 tygodniu
S.4	Dane kliniczne z badania TULIP-1	Dane łączne z badań TULIP-1 i TULIP-2	Dane źródłowe z badania TULIP-1	Ocena wpływu na wyniki analizy ekonomicznej wykorzystania danych z pojedynczych RCT
S.5	Dane kliniczne z badania TULIP-2		Dane źródłowe z badania TULIP-2	
S.6	Koszt podania anifrolumabu	108,16 zł	486,72 zł	Założenie własne – ze względu na formę podania anifrolumabu rozliczane świadczeniem „hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu” NFZ 71/2022/DGL
S.7	Koszt hospitalizacji	771,39 zł/dzień hospitalizacji	3 806,17 zł/hospitalizację (niezależnie od długości pobytu)	Założenie własne- alternatywny sposób oszacowania kosztu hospitalizacji
S.8	Koszt wizyty POZ	51,34 zł	0 zł	Założenie własne – pominięcie kosztu POZ w związku z

Saphnelo™ (anifrolumab)

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

Lp.	Scenariusz	Założenia w wariantcie podstawowym	Założenia w analizie wrażliwości	Źródło oszacowania zmienności
				rozliczaniem poprzez stawkę kapitałową
S.9	Zanikanie efektu terapii ¹	Brak zanikania efektu terapii	Odpowiedź na leczenie utrzymuje się przez 15 lat, a następnie przez 10 lat liniowo zanika (=0)	Na podstawie danych dotyczących zanikania efektu leczenia lekami biologicznymi u pacjentów z innymi chorobami reumatologicznymi (Rozdział 5.5.2 str. 43)
S.10	Ryzyko uszkodzeń narządów i śmiertelność	Dane rzeczywiste z populacji <i>Toronto Lupus Cohort</i>	Dane rzeczywiste z populacji <i>John Lupus Cohort</i>	Alternatywne dane z kohorty <i>John Lupus Cohort</i> – zestaw danych wykorzystanych w opracowaniu NICE dla belimumabu (NICE 2011)
S.11	Źródło danych klinicznych oraz skala stosowana do oceny odpowiedzi	Dane łączne z badań <i>TULIP-1</i> i <i>TULIP-2</i> , ocena odpowiedzi na leczenie za pomocą skali SLE-DAI-2K	Dane kliniczne z badania <i>TULIP-1</i> , ocena odpowiedzi na leczenie za pomocą skali BICLA	W badaniu <i>TULIP-1</i> skala BICLA była bardziej czułą metodą oceny odpowiedzi na leczenie w 52 tyg. (AKL <i>Saphnelo</i> [™] 2022)
S.12	Dawkowanie leku <i>Saphnelo</i> [™]	Uwzględnienie rzeczywistego zużycia leku <i>Saphnelo</i> [™] na podstawie danych z badania <i>TULIP-1/TULIP-2</i>	Uwzględnianie planowanego dawkowania leku <i>Saphnelo</i> [™]	Dawkowanie zgodne z planowanym dawkowaniem z ChPL <i>Saphnelo</i> [™] oraz wnioskowanym programem lekowym

¹ z ang. *Treatment waning*

7.4 Probabilistyczna analiza wrażliwości

Wykorzystany model ekonomiczny jest modelem probabilistycznym opartym na mikrosymulacji, tj. serii powtórzeń modelu dla odpowiednio dużej liczby losowo wygenerowanych, indywidualnych profili (pacjentów). W związku z powyższym probabilistyczna analiza wrażliwości wymagała przeprowadzenia dwuwymiarowej symulacji Monte Carlo, w której pierwszy poziom stanowiła zmienność wyników indywidualnych pacjentów (niepewność pierwszego rzędu), a drugi – niepewność oszacowań parametrów modelu (niepewność drugiego rzędu). Oznacza to, że całkowita liczba powtórzeń modelu w analizie PSA jest równa iloczynowi prób mikrosymulacji w pojedynczej analizie oraz powtórzeń analizy PSA.

Probabilistyczną analizę wrażliwości przeprowadzono z użyciem 500 powtórzeń PSA dla 5 000 pacjentów (profilów). Innymi słowy, wykonano 500 powtórzeń mikrosymulacji z udziałem każdorazowo 5 000 indywidualnych pacjentów, przy czym każda mikrosymulacja wносиła do PSA pojedynczy zestaw wyników (średnich kosztów i wyników zdrowotnych), a w każdym z 500 powtórzeń PSA losowano nowy zestaw parametrów z zadanych rozkładów (niepewność drugiego rodzaju). Należy zaznaczyć, że użycie w pojedynczym powtórzeniu mniejszej

Saphnelo[™] (anifrolumab)

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

liczby prób mikrosymulacji ($n = 5\,000$) niż w analizie podstawowej i jednokierunkowej AW ($n = 10\,000$) prowadzi do zwiększenia wariacji w wynikach PSA, przy czym zabieg ten był podyktowany dużą czasochłonnością obliczeń (łączna liczba symulowanych pacjentów w PSA wynosi $500 \times 5\,000 = 2\,500\,000$). Przeprowadzone testy zbieżności wykazały jednak, że wyniki są wystarczająco stabilne dla 5 000 prób mikrosymulacji oraz 500 powtórzeń PSA.

Zestawienie tabelaryczne rozkładów probabilistycznych przypisanych wybranym parametrom modelu przedstawiono w arkuszu programu Microsoft Excel zawierającym model elektroniczny przy pomocy którego dokonywano obliczeń, stanowiący załącznik do analizy ekonomicznej (zakładka 'Analysis Values').

8 Wyniki analizy ekonomicznej

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego odpowiedzialnego za finansowanie świadczeń opieki zdrowotnej (Narodowy Fundusz Zdrowia). Ze względu na nieistotny wpływ wydatków ponoszonych przez pacjentów na koszty inkrementalne (farmakoterapia standardowa współfinansowana przez świadczeniobiorców jest stosowana przez całe życie w obu ramionach leczenia) odstąpiono od przeprowadzenia obliczeń z perspektywy łączonej płatnika oraz pacjentów, uznając ją za tożsamą z perspektywą płatnika publicznego.

Wszystkie wyniki przedstawiono (o ile nie wskazano inaczej) w przeliczeniu na pojedynczego pacjenta, w horyzoncie dożywotnym, z uwzględnieniem rekomendowanych przez AOTMiT rocznych stóp dyskontowych, odpowiednio 5% dla ponoszonych w trakcie leczenia kosztów oraz 3,5% dla osiągniętych efektów zdrowotnych.

Wyniki zawarte w niniejszym rozdziale dotyczą podstawowej populacji analizy ekonomicznej, tj. podgrupy pacjentów stosujących wysokie dawki kortykosteroidów ($> 7,5$ mg/dobę w przeliczeniu na prednizon). Wyniki dodatkowego wariantu analizy dla szerszej populacji rejestracyjnej (opartej na danych z populacji ITT badań TULIP-1 i TULIP-2) przedstawiono w załączniku 12.8.

8.1 Analiza podstawowa

8.1.1 Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych

Zestawienie średnich dyskontowanych kosztów, łącznie i w podziale na wyróżnione kategorie, dla porównywanych strategii leczenia SLE w horyzoncie dożywotnim przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 51. Zestawienie kosztów osiągniętych w modelu (analiza podstawowa).

Kategoria kosztów	Anifrolumab + SoC	SoC	Inkrementalne koszty
Koszty lekowe	████████	██	████████
SoC	████████	████████	████████
Koszty administracji	████████	██	████████
Koszt kwalifikacji, diagnostyki i monitorowania leczenia w ramach programu lekowego	████████	██	████████
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	████████	████████	████████
Koszty związane z leczeniem zaostrzeń	████████	████████	██
Koszty leczenia uszkodzeń narządów	████████	████████	████████
Łączne koszty	████████	████████	████████

Łączne koszty inkrementalne wynikające z dodania anifrolumabu do standardowej farmakoterapii SLE (SoC) wynoszą ██████████ na jednego pacjenta. Wydatki inkrementalne są w znaczącej części generowane przez koszty lekowe anifrolumabu, wynoszące ██████████ w horyzoncie dożywotnim.

Tabela 52 przedstawia zestawienie efektów zdrowotnych osiągniętych w modelu po pierwszym roku leczenia (zgodnie z horyzontem badań RCT), a Tabela 53 – wyniki symulacji w horyzoncie dożywotnim.

Tabela 52. Zestawienie efektów zdrowotnych osiągniętych w modelu – po 52 tygodniach (analiza podstawowa).

Kategoria efektów	Anifrolumab + SoC	SoC	Inkrementalny efekt
Udział pacjentów z odpowiedzią	██	██	████████
Średnia zmiana wartości wskaźnika SLEDAI	██	██	████████
Odsetek pacjentów z zaostrzeniami łagodnymi/umiarkowanymi	██	████████	████████
Średnia liczba zaostrzeń łagodnych/umiarkowanych	██	██	████████

Saphnelo™ (anifrolumab)

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

Kategoria efektów	Anifrolumab + SoC	SoC	Inkrementalny efekt
Odsetek pacjentów z ciężkimi zaostrzeniami	■	■	■
Średnia liczba ciężkich zaostrzeń	■	■	■
Średnie zużycie GKS (mg/doba)	■	■	■
Uzyskany efekt w postaci lat życia	■	■	■
Uzyskany efekt w postaci QALY	■	■	■

Tabela 53. Zestawienie efektów zdrowotnych osiągniętych w modelu – horyzont dożywotni (analiza podstawowa).

Kategoria efektów	Anifrolumab + SoC	SoC	Inkrementalny efekt
Średnie zużycie GKS (mg/dobę)	■	■	■
AMS (ostatnia obserwacja)	■	■	■
Skumulowana częstość uszkodzenia narządu ¹			
Wzrok	■	■	■
Objawy neuropsychiatryczne	■	■	■
Nerki	■	■	■
Płuca	■	■	■
Układ sercowo-naczyniowy	■	■	■
Naczynia obwodowe	■	■	■
Układ pokarmowy	■	■	■
Układ mięśniowo-szkieletowy	■	■	■
Skóra	■	■	■
Przedwczesna niewydolność gonad	■	■	■
Cukrzyca	■	■	■
Nowotwory złośliwe	■	■	■
Uzyskany efekt w postaci lat życia	■	■	■
Uzyskany efekt w postaci QALY	■	■	■

¹ odsetek nie obejmuje pacjentów z wcześniej istniejącym uszkodzeniem narządów na początku badania

Dodanie anifrolumabu do SoC prowadzi do uzyskania dodatkowo

■ w ramieniu komparatora).

Co warto podkreślić, terapia anifrolumabem prowadzi do przedłużenia życia pacjentów, co widoczne jest w inkrementalnym efekcie w postaci dodatkowych lat życia (■ po uwzględnieniu dyskontowania).

Saphnelo™ (anifrolumab)

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

8.1.2 Wyniki analizy kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności

Tabela 54 przedstawia wyniki analizy podstawowej (CUA dla zyskanych QALY i CEA dla zyskanych lat życia).

Tabela 54. Wyniki analizy CUA i CEA: anifrolumab + SoC vs SoC (analiza podstawowa).

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

Dodanie anifrolumabu do standardowego leczenia SLE wiąże się z dodatkowymi kosztami dla płatnika publicznego w wysokości ██████████ na jednego pacjenta. Głównym źródłem dodatkowych wydatków w ramieniu ocenianej technologii są koszty lekowe refundacji leku Saphnelo™ ██████████

Leczenie uzupełniające anifrolumabem jest interwencją o wyższej skuteczności w porównaniu do stosowania wyłącznie leczenia standardowego. Inkrementalny dyskontowany efekt zdrowotny wynikający z dołączenia produktu Saphnelo™ do SoC oszacowano na ██████████ w przeliczeniu na jednego pacjenta.

Wartość wskaźnika ICUR w analizie podstawowej wynosi ██████████ i znajduje się powyżej progu opłacalności dla technologii medycznych w Polsce (166 758 zł/QALY). Koszt uzyskania dodatkowego roku życia oszacowano na ██████████

8.1.3 Wyniki analizy progowej

Analizę progową dla ceny wnioskowanej technologii przeprowadzono zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją (*MZ 08/01/2021*), obliczając cenę zbytu netto jednostkowego opakowania produktu leczniczego Saphnelo™, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikający z zastąpienia komparatora jest równy wysokości progu kosztowej efektywności technologii medycznej w Polsce, ustalonego na poziomie trzykrotności produktu krajowego brutto *per capita* (166 758 zł/QALY).

Saphnelo™ (anifrolumab)

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

Wyznaczoną cenę progową (urzędową zbytu i hurtową brutto) produktu Saphnelo™ przedstawia Tabela 55.

Tabela 55. Wyniki analizy progowej: anifrolumab + SoC vs SoC (analiza podstawowa).

Opakowanie jednostkowe	Progowa cena zbytu netto	Progowa cena hurtowa brutto ¹⁾
Saphnelo™ 300 mg	██████████	██████████

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

Obliczona progowa cena hurtowa brutto ██████████ od limitu finansowania wynikającego z zaproponowanych przez Wnioskodawcę warunków refundacji leku Saphnelo.

8.2 Analiza wrażliwości

W celu oszacowania wpływu przyjętych założeń, a także niepewności wyznaczenia parametrów modelu ekonomicznego przeprowadzono rozległą analizę wrażliwości (AW), która składała się z:

- Jednokierunkowej analizy wrażliwości (OWSA),
- Scenariuszowej analizy wrażliwości,
- Probabilistycznej analizy wrażliwości (PSA).

AW przeprowadzono dla analizy kosztów-użyteczności (CUA). W kolejnych dwóch rozdziałach przedstawiono wyniki przeprowadzonych obliczeń.

Testowane parametry w ramach analizy jednokierunkowej, a także scenariusze analizy wielokierunkowej przedstawiono odpowiednio w Rozdziałach 7.2 i 7.3. Numeracja wariantów w obecnym rozdziale pokrywa się z tą przedstawioną wcześniej.

8.2.1 Jednokierunkowa analiza wrażliwości

W poniższych tabelach przedstawiono wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości

Tabela 56. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości: anifrolumab + SoC vs SoC (wartości maksymalne testowanych parametrów).

Parametr	Anifrolumab + SoC			SoC		Anifrolumab + SoC vs SoC				Cena progowa Saphnelo™ 300 mg	
	łączne koszty	Lekowe	QALY	łączne koszty	QALY	Inkrementalne koszty	Inkrementalne QALY	ICUR	Zmiana vs AP	CZN	CHB
Analiza podstawowa (AP)	██████	██████	██	██████	██	██████	██	██████	█	██████	██████
Dyskontowanie kosztów	██████	██████	██	██████	██	██████	██	██████	██	██████	██████
Dyskontowanie efektów	██████	██████	██	██████	██	██████	██	██████	██	██████	██████
Udział kobiet	██████	██████	██	██████	██	██████	██	██████	██	██████	██████
Wiek pacjentów	██████	██████	██	██████	██	██████	██	██████	██	██████	██████
Wyjściowy wskaźnik SLE-DAI < 8	██████	██████	██	██████	██	██████	██	██████	██	██████	██████
Wyjściowa wartość wskaźnika SDI: objawy neuropsychiatryczne	██████	██████	██	██████	██	██████	██	██████	██	██████	██████
Wyjściowa wartość wskaźnika SDI: nerki	██████	██████	██	██████	██	██████	██	██████	██	██████	██████
Wyjściowa wartość wskaźnika SDI: układ sercowo-naczyniowy	██████	██████	██	██████	██	██████	██	██████	██	██████	██████
Wyjściowa wartość wskaźnika SDI: naczynia obwodowe	██████	██████	██	██████	██	██████	██	██████	██	██████	██████

Saphnelo™ (anifrolumab)

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

Parametr	Anifrolumab + SoC			SoC		Anifrolumab + SoC vs SoC				Cena progowa Saphnelo™ 300 mg	
	łącznie koszty	Lekowe	QALY	łącznie koszty	QALY	Inkrementalne koszty	Inkrementalne QALY	ICUR	Zmiana vs AP	CZN	CHB
Wyjściowa wartość wskaźnika SDI: układ mięśniowo-szkieletowy	██████	██████	██	██████	██	██████	██	██████	██	██████	██████
Odpowiedź na terapię anifrolumabem	██████	██████	██	██████	██	██████	██	██████	██████	██████	██████
Średnia wartość wskaźnika SDI	██████	██████	██	██████	██	██████	██	██████	██	██████	██████
Standaryzowany współczynnik umieralności	██████	██████	██	██████	██	██████	██	██████	██	██████	██████
Użyteczności związane z uszkodzeniem narządów w kolejnych latach	██████	██████	██	██████	██	██████	██	██████	██	██████	██████
Wyjściowy wskaźnik SLE-DAI ≥ 10	██████	██████	██	██████	██	██████	██	██████	██	██████	██████

Tabela 57. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości: anifrolumab + SoC vs SoC (wartości minimalne testowanych parametrów).

Parametr	Anifrolumab + SoC			SoC		Anifrolumab + SoC vs SoC				Cena progowa Saphnelo™ 300 mg	
	łącznie koszty	Lekowe	QALY	łącznie koszty	QALY	Inkrementalne koszty	Inkrementalne QALY	ICUR	Zmiana vs AP	CZN	CHB
Analiza podstawowa (AP)	██████	██████	██	██████	██	██████	██	██████	█	██████	██████
Dyskontowanie kosztów	██████	██████	██	██████	██	██████	██	██████	██████	██████	██████
Dyskontowanie efektów	██████	██████	██	██████	██	██████	██	██████	██████	██████	██████
Udział kobiet	██████	██████	██	██████	██	██████	██	██████	██████	██████	██████

Saphnelo™ (anifrolumab)

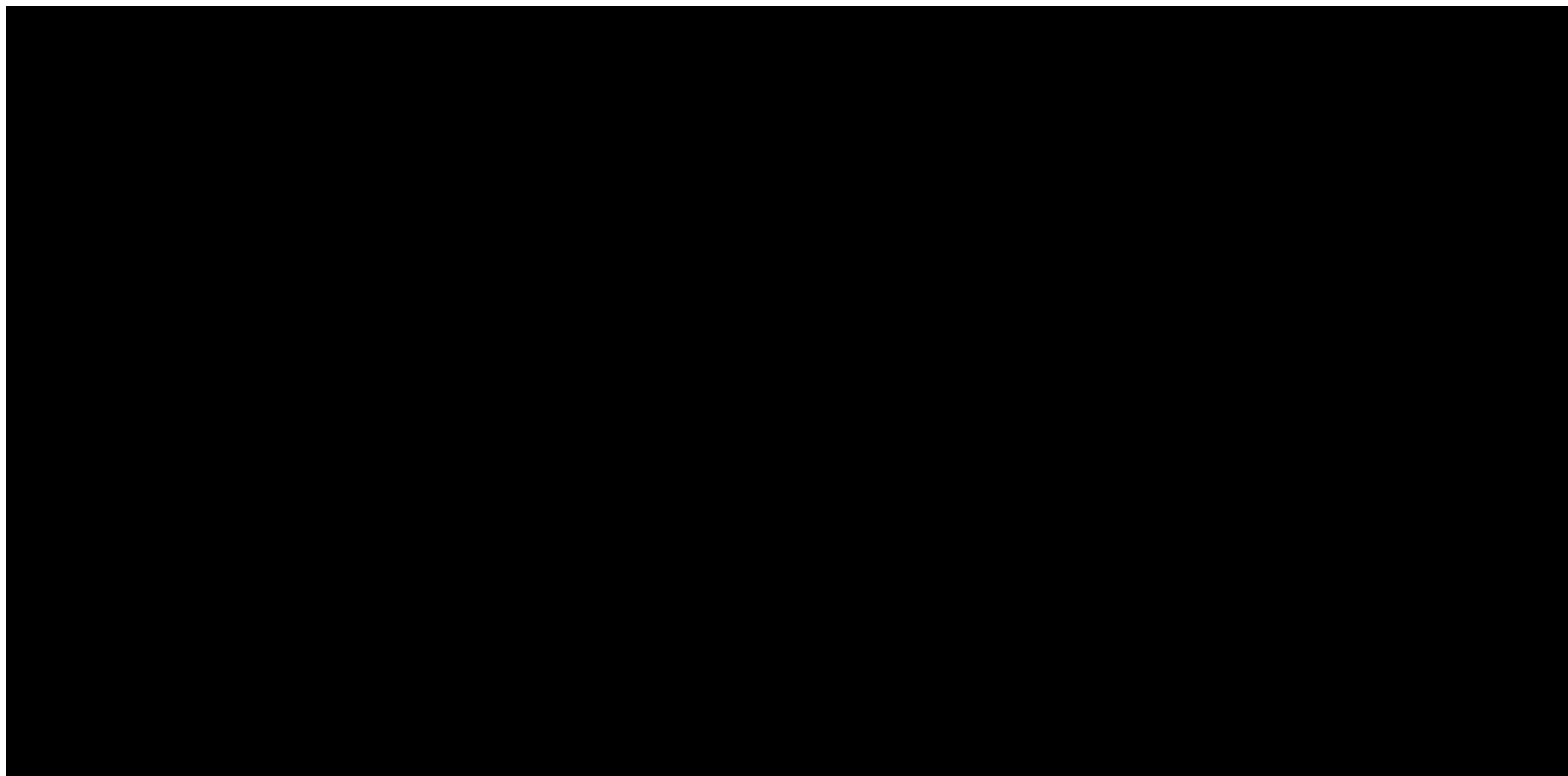
w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

Parametr	Anifrolumab + SoC			SoC		Anifrolumab + SoC vs SoC				Cena progowa Saphnelo™ 300 mg	
	Łączne koszty	Lekowe	QALY	Łączne koszty	QALY	Inkrementalne koszty	Inkrementalne QALY	ICUR	Zmiana vs AP	CZN	CHB
Wiek pacjentów	██████	██████	██	██████	██	██████	██	██████	██	██████	██████
Wyjściowy wskaźnik SLE-DAI < 8	██████	██████	██	██████	██	██████	██	██████	██	██████	██████
Wyjściowa wartość wskaźnika SDI: objawy neuropsychiatryczne	██████	██████	██	██████	██	██████	██	██████	██	██████	██████
Wyjściowa wartość wskaźnika SDI: nerki	██████	██████	██	██████	██	██████	██	██████	██	██████	██████
Wyjściowa wartość wskaźnika SDI: układ sercowo-naczyniowy	██████	██████	██	██████	██	██████	██	██████	██	██████	██████
Wyjściowa wartość wskaźnika SDI: naczynia obwodowe	██████	██████	██	██████	██	██████	██	██████	██	██████	██████
Wyjściowa wartość wskaźnika SDI: układ mięśniowo-szkieletowy	██████	██████	██	██████	██	██████	██	██████	██	██████	██████
Odpowiedź na terapię anifrolumabem	██████	██████	██	██████	██	██████	██	██████	██	██████	██████
Średnia wartość wskaźnika SDI	██████	██████	██	██████	██	██████	██	██████	██	██████	██████
Standaryzowany współczynnik umieralności	██████	██████	██	██████	██	██████	██	██████	██	██████	██████
Użyteczności związane z uszkodzeniem narządów w kolejnych latach	██████	██████	██	██████	██	██████	██	██████	██	██████	██████

Saphnelo™ (anifrolumab)

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

Wykres 4. Zakres zmienność wartości ICUR w ramach kierunkowej analizy wrażliwości.



Saphnelo™ (anifrolumab)

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

8.2.2 Scenariuszowa analiza wrażliwości

W poniższych tabelach przedstawiono wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości. Szczegółowy opis założeń poszczególnych scenariuszy analizy wrażliwości przedstawiono w Rozdziale 7.2 (str. 86).

Tabela 58. Wyniki analizy deterministycznej: anifrolumab + SoC vs SoC.

Scenariusz	Anifrolumab + SoC			SoC		Anifrolumab + SoC vs SoC			Cena progowa Saphnelo™ 300 mg		
	Łączne koszty	Lekowe	QALY	Łączne koszty	QALY	Inkrementalne koszty	Inkrementalne QALY	ICUR	Zmiana vs AP	CZN	CHB
AP	██████	██████	██	██████	██	██████	██	██████	I	██████	██████
S.1	██████	██████	██	██████	██	██████	██	██████	██	██████	██████
S.2	██████	██████	██	██████	██	██████	██	██████	██	██████	██████
S.3	██████	██████	██	██████	██	██████	██	██████	██	██████	██████
S.4	██████	██████	██	██████	██	██████	██	██████	██	██████	██████
S.5	██████	██████	██	██████	██	██████	██	██████	██	██████	██████
S.6	██████	██████	██	██████	██	██████	██	██████	██	██████	██████
S.7	██████	██████	██	██████	██	██████	██	██████	██	██████	██████
S.8	██████	██████	██	██████	██	██████	██	██████	██	██████	██████
S.9	██████	██████	██	██████	██	██████	██	██████	██	██████	██████
S.10	██████	██████	██	██████	██	██████	██	██████	██	██████	██████
S.11	██████	██████	██	██████	██	██████	██	██████	██	██████	██████
S.12	██████	██████	██	██████	██	██████	██	██████	██	██████	██████

Saphnelo™ (anifrolumab)

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

Część testowanych w ramach scenariuszowej analizy wrażliwości założeń miała umiarkowany wpływ na wyniki analizy ekonomicznej. Dwa scenariusze o największym wpływie na wartość wskaźnika ICUR to kolejno scenariusz bez dyskontowania kosztów i efektów () oraz scenariusz, w którym przyjęto tylko badanie *TULIP-1* jako źródło danych klinicznych i jednocześnie ocenę odpowiedzi na leczenie za pomocą skali BICLA ().

Żaden z testowanych wariantów nie doprowadził do zmiany wnioskovania – anifrolumab pozostaje terapią o wyższej skuteczności i wyższym całkowitym koszcie w porównaniu do leczenia SoC, przy czym wartość wskaźnika ICUR przekracza próg opłacalności (167 tys. zł/QALY).

8.2.3 Probabilistyczna analiza wrażliwości (PSA)

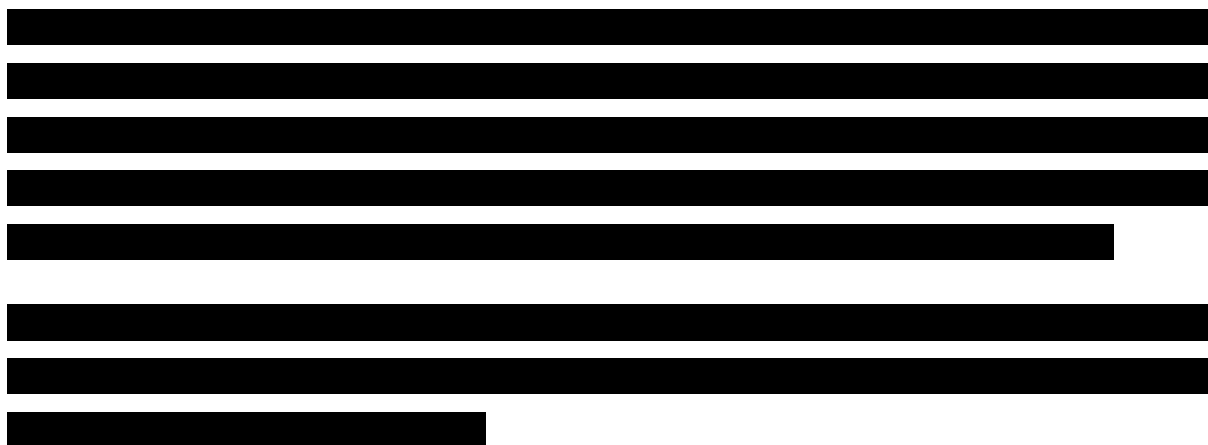
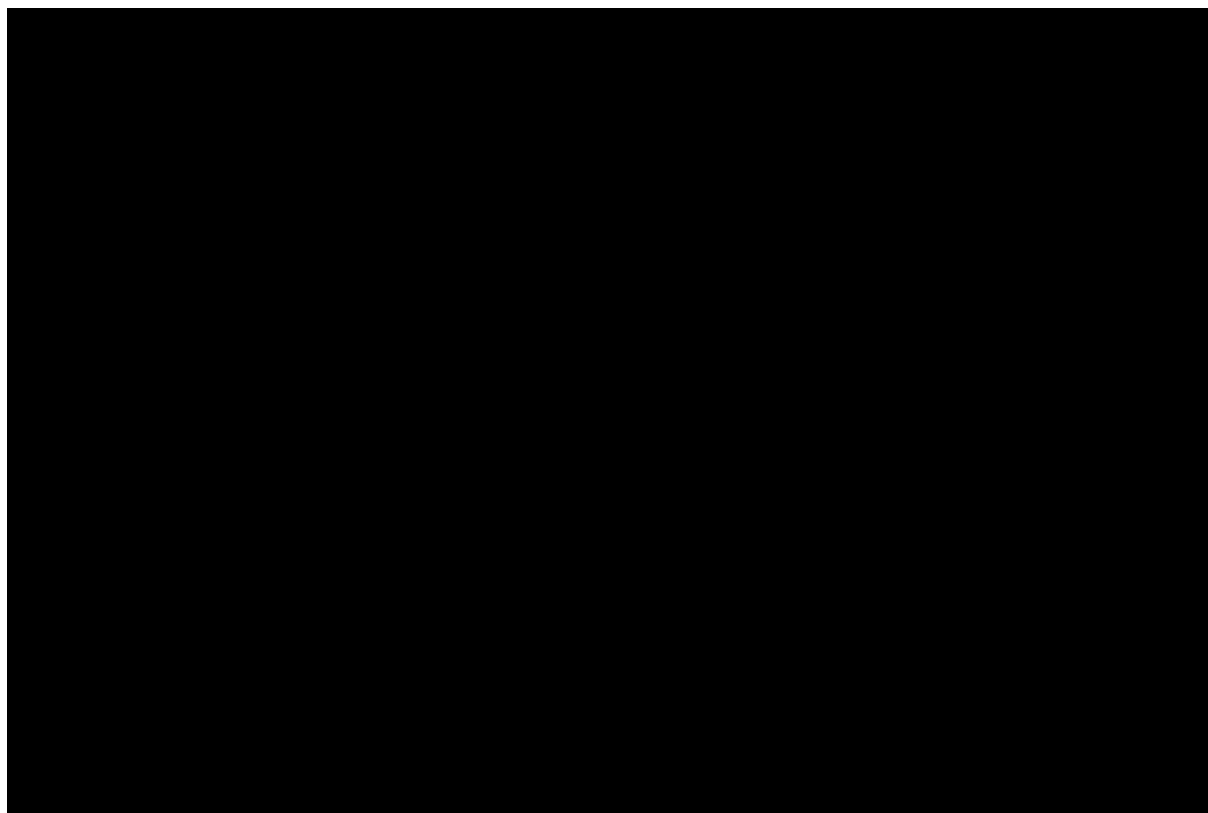
Wartości średnie kosztów i wyników zdrowotnych uzyskane w 500 powtórzeniach PSA (z których każda składała się z mikrosymulacji 5 000 pacjentów) zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 59. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości: anifrolumab + SoC vs SoC.

Kategoria	Anifrolumab + SoC	SoC	Wyniki inkrementalne
Koszty całkowite			
Lata życia			
Lata życia skorygowane o jakość			

Niepewność wyników modelu zobrazowano również w postaci graficznej za pomocą wykresu rozrzutu wyników (z ang. *scatterplot*), na którym każdy punkt, odpowiadający pojedynczej iteracji modelu umieszczono w płaszczyźnie koszt – użyteczność przedstawia różnicę całkowitych kosztów oraz wyników zdrowotnych (QALY) między ocenianą interwencją a komparatorem.

Wykres 5. Wykres rozrzutu inkrementalnych wyników probabilistycznej analizy wrażliwości; ANI vs SoC.



Saphnelo™ (anifrolumab)

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

Wykres 6. Krzywa prawdopodobieństwa kosztów-efektywności: anifrolumab + SoC vs SoC.



9 Ograniczenia analizy

Poniżej przedstawiono wybrane ograniczenia analizy, które uznano za szczególnie istotne:

Ocena efektywności leczenia

- 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:

Saphnelo™ (anifrolumab)

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

- o W badaniu TULIP jako pierwszorzędowy punkt końcowy oceniano odpowiedź na leczenie anifrolumabem po 52 tygodniach, co jest zgodne z wnioskowanym programem lekowym (pierwotna ocena odpowiedzi na leczenie wykonywana po 6-12 miesiącach leczenia). W badaniach TULIP u pacjentów otrzymujących anifrolumab wykazano oczekiwaną odpowiedź na leczenie w postaci poprawy stanu chorego według wskaźników aktywności choroby oraz idące za tym zmniejszenie dawki GKS do $\leq 7,5$ mg na dobę. Wczesniejsze analizy wykazały związek między stosowaniem glikokortykosteroidów w leczeniu aktywnej postaci SLE a zwiększonym ryzykiem uszkodzenia narządów. Aby ocenić długotrwały wpływ terapii, w kolejnych latach horyzontu czasowego analizy wyniki modelowano za pomocą równań regresji opracowanych w oparciu o dane z kohorty Toronto Lupus Center (TLC). We wszystkich latach horyzontu, do projekcji czasu do wystąpienia uszkodzeń narządów i czasu do wystąpienia zgonu wykorzystano modele regresji oparte na danych z kohorty TLC. [REDACTED]

- o 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 umiarkowości w starszych grupach wiekowych. W związku z tym, do obliczeń wykorzystano wyniki odnalezione w publikacji *Bernatsky 2006*, zawierającej wyniki wielośrodkowego 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.

- W analizie podstawowej założono, że efekt stosowania anifrolumabu utrzymuje się tak długo jak długo pacjenci pozostają na leczeniu. Dostępne dane rzeczywiste z badania *MUSE* dowodzą trwałości efektu stosowania ocenianej technologii przez okres co najmniej trzech lat, w związku z czym przyjęte założenie jest obciążone niepewnością. Z drugiej strony, długookresowa obserwacja z rzeczywistej praktyki stosowania leków biologicznych w innych wskazaniach reumatycznych i chorobach tkanki łącznej wskazuje, że efekt stosowania leczenia biologicznych utrzymuje się przez okres powyżej 10 lat. W analizie scenariuszy przetestowano wariant ze stopniowym zanikaniu efektu anifrolumabu po 14 latach leczenia; uzyskana wartość ICUR nie była istotnie wyższa (<1%) od oszacowania podstawowego.

Zgodność populacji włączonej do analizy z populacją wnioskowaną

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 (*APD Saphnelo™ 2022*). 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 toczniem 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
- 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

Saphnelo™ (anifrolumab)

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

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.

Kryteria oceny odpowiedzi na leczenie SLE

W modelu ekonomicznym odpowiedź na leczenie definiowano wg pojedynczego kryterium (SLEDAI-2K w analizie podstawowej) oraz BICLA w analizie scenariuszy). Kryteria uzyskania adekwatnej odpowiedzi przyjęte we wnioskowanym programie lekowym są bardziej złożone i obejmują spełnienie co najmniej jednego spośród kryteriów SRI-4 (obejmującej SLEDAI-2K) lub BICLA lub uzyskanie niskiej aktywności LLDAS lub zmniejszenie liczby ciężkich rzutów choroby. 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 efekty 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).

Saphnelo™ (anifrolumab)

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

10 Dyskusja

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w celu oceny opłacalności ekonomicznej zastosowania anifrolumabu (produkt leczniczy Saphnelo™ 300 mg) w leczeniu dorosłych chorych z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania GKS w dawce 7,5 mg/dobę oraz co najmniej dwóch leków spośród rekomendowanych dla danej postaci klinicznej w ramach leczenia standardowego. Głównym źródłem danych dla modelu farmakoekonomicznego było rejestracyjne, randomizowane badania kliniczne III fazy *TULIP-1* oraz *TULIP-2*. Jako podstawowy komparator w analizie kosztów-użyteczności przyjęto leczenie standardowe, dla którego jako reprezentatywną przyjęto farmakoterapię doustnymi glikokortykosteroidami, lekami immunosupresyjnymi oraz przeciwmalarycznymi.

Analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywotnim, przyjmując perspektywę płatnika publicznego uwzględniając rekomendowane przez AOTMiT stopy dyskontowania wynoszące 3,5% rocznie dla efektów klinicznych oraz 5% rocznie dla kosztów.

W analizie kosztów uwzględniono główne kategorie bezpośrednich kosztów medycznych ponoszonych w przebiegu leczenia SLE: 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 specyficznych dla porównywanych interwencji oraz koszty związane z leczeniem zaostrzeń SLE i uszkodzeń narządów.

W analizie podstawowej, wartość wskaźnika ICUR [redacted]; koszt uzyskania dodatkowego roku życia był nieco niższy [redacted]). Na wynik ten składa się inkrementalny koszt w wysokości [redacted] oraz inkrementalny efekt zdrowotny równy [redacted]. Deterministyczna analiza wrażliwości – jednokierunkowa i scenariuszowa – wskazała na względną stabilność wyników modelu w tym sensie, że w każdym wariancie AW dodanie anifrolumabu do SoC było strategią [redacted]. Parametrami o największym wpływie na oszacowanie wskaźnika ICUR w analizie jednokierunkowej były: prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie oraz stopa dyskontowania efektów zdrowotnych. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości nie odbiegają znacząco od wyników analizy podstawowej, choć uśredniony inkrementalny efekt zdrowotny anifrolumabu w PSA był nieco niższy niż w analizie podstawowej ([redacted]).

Saphnelo™ (anifrolumab)

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

Mocną stroną analizy jest wykorzystanie jednego źródła danych (rejestracyjne badania RCT dla anifrolumabu) dla większości kluczowych parametrów modelu: skuteczności klinicznej, zużycia zasobów, użyteczności stanów zdrowia, częstości zdarzeń niepożądanych, charakterystyki wyjściowej pacjentów. Co warte podkreślenia, autorzy modelu globalnego dysponowali danymi z poziomu indywidualnych pacjentów, co umożliwiło skonstruowanie złożonych modeli regresji uwzględniających wpływ wielu predyktorów na wyniki oraz powiązanie różnych parametrów modelu (np. uzależnienie użyteczności i zużycia zasobów od statusu odpowiedzi i charakterystyki klinicznej). Niemniej jednak, jak w większości modeli uwzględniających horyzont dożywności, 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 zbliżone wyniki ([REDACTED]).

W ramach przeprowadzonego systematycznego przeglądu literatury mającego na celu znalezienie analiz ekonomicznych nie zidentyfikowano żadnej analizy ekonomicznej dla ocenianej interwencji spełniającej kryteria włączenia do przeglądu, w związku z czym przeprowadzenie walidacji konwergencji nie było możliwe (Rozdział 3, str.21).

11 Wnioski końcowe

Przeprowadzona analiza ekonomiczna wykazała, że dodanie anifrolumabu do standardowej farmakoterapii SLE (SoC) jest interwencją skuteczniejszą i bardziej kosztowną od stosowania wyłącznie SoC. Inkrementalny wskaźnik kosztów-użyteczności (ICUR), wynosi [REDACTED] w analizie podstawowej i przekracza ok. dwukrotnie ustawowy próg opłacalności kosztowej dla technologii medycznych w Polsce.

Standardy opieki nad chorymi na SLE, które w największym stopniu zależne są od nasilenia objawów choroby, nie zmieniły się w bardzo radykalny sposób na przestrzeni ostatnich 60 lat. U pacjentów z chorobą o cięższym przebiegu niezbędne jest zastosowanie GKS, które w wybranych przypadkach kojarzone są z konwencjonalnymi lekami immunosupresyjnymi, takimi jak mykofenolan mofetylu, azatiopryna, cyklofosfamid. Pomimo, iż aktualnie wytyczne praktyki klinicznej wskazują, że leczenie SLE powinno prowadzić do uzyskania remisji lub niskiej aktywności choroby oraz zapobieganie zaostrzeniom z użyciem najniższych skutecznych dawek GKS (Fanouriakis 2019) wciąż u około 70% chorych pomimo osiągnięcia

Saphnelo™ (anifrolumab)

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

wstępnej remisji lub małej aktywności choroby dochodzi do jej zaostrzenia. W tej grupie pacjentów, do zapewnienia adekwatnej kontroli choroby konieczne jest więc ponowne eskalowanie dawki GKS. Należy przy tym pamiętać, że skuteczność terapii SLE przy użyciu GKS jest często uzyskiwana kosztem poważnych działań niepożądanych glikokortykosteroidoterapii, powikłań infekcyjnych mało wybiórczej immunosupresji i indukowanej lekami toksyczności narządowej. Odpowiedzią na tą wysoce niezaspokojoną potrzebę kliniczną jest umożliwienie polskim pacjentom dostępu do terapii produktem leczniczym Saphnelo™. Anifrolumab jest przeciwciałem monoklonalnym z klasy immunoglobulin G1 kappa (IgG1κ) specyficznym podjednostki 1 receptora dla interferonów typu 1 (IFNAR1). Ponadto anifrolumab blokuje działanie także kilku innych IFN typu I (IFN-α, IFN-β i IFN-ω) zaangażowanych w patogenezę SLE (Kaplon 2022).

Saphnelo™ (anifrolumab)

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

12 Załączniki

12.1 Wkład autorów w opracowanie raportu

Tabela 60. Autorzy analizy ekonomicznej.

Autorzy	Udział w opracowaniu raportu
[REDACTED]	bieżące konsultacje korekta i formatowanie tekstu ocena jakości i ostateczna weryfikacja raportu
[REDACTED]	modelowanie, w tym dostosowanie modelu do warunków polskich opis metodyki analizy przeprowadzenie obliczeń i opis wyników przygotowanie oraz przeprowadzenie analizy wrażliwości opis ograniczeń analizy, dyskusja
[REDACTED]	korekta i formatowanie tekstu
[REDACTED]	przegląd systematyczny analiz ekonomicznych przegląd systematyczny użyteczności
[REDACTED]	bieżące konsultacje korekta i formatowanie tekstu ocena jakości raportu i ostateczna weryfikacja raportu

12.2 Parametry krzywych parametrycznych do danych dotyczących uszkodzeń narządów

Tabela 61. Wartości kryteriów statystycznych dopasowania krzywych czasu do zdarzenia względem uszkodzeń narządów (AIC).

Rozkład/ Uszkodzenia narządów	Układ sercowo- naczyniowy	Cukrzyca	Układ pokarmowy	Przedwczesna niewydolność gonad	Nowotwory złośliwe	Układ mięśniowo- szkieletowy	Objawy neurop- sychiatryczne	Wzrok	Płuca	Naczynia obwodowe	Nerki	Skóra	Śmiertelność
Log- logistyczny	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Weibulla	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Gompertza	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Wykładniczy	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Log-normalny	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Gamma	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Uogólniony gamma	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Tabela 62. Wartości kryteriów statystycznych dopasowania krzywych czasu do zdarzenia względem uszkodzeń narządów (BIC).

Rozkład/ Uszkodzenia narządów	Układ sercowo- naczyniowy	Cukrzyca	Układ pokarmowy	Przedwczesna niewydolność gonad	Nowotwory złośliwe	Układ mięśniowo- szkieletowy	Objawy neurop- sychiatryczne	Wzrok	Płuca	Naczynia obwodowe	Nerki	Skóra	Śmiertelność
Log-logi- styczny	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Weibulla	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Gompertza	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Wykładniczy	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Log-normalny	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Saphnelo™ (anifrolumab)

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

Rozkład/ Uszkodzenia narządów	Układ sercowo- naczyniowy	Cukrzyca	Układ pokarmowy	Przedwczesna niewydolność gonad	Nowotwory złośliwe	Układ mięśniowo- szkieletowy	Objawy neurop- sychiatryczne	Wzrok	Płuca	Naczynia obwodowe	Nerki	Skóra	Śmiertelność
Gamma	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Uogólniony gamma	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Saphnelo™ (anifrolumab)

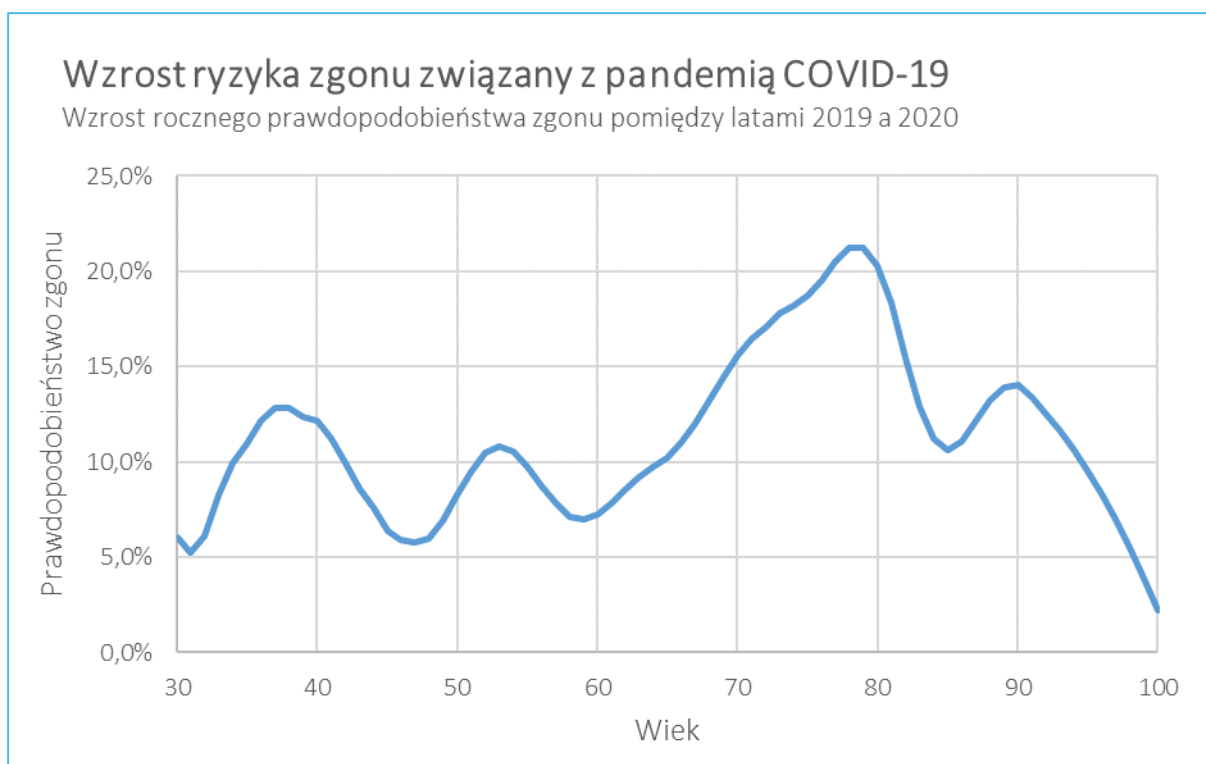
w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

12.3 Śmiertelność w populacji ogólnej

W ramach analizy korzystano z danych dotyczących ryzyka zgonu w danym wieku, stratyfikowanych ze względu na płeć, publikowanych przez Główny Urząd Statystyczny w ramach tablic statystycznych. Na potrzeby modelu ekonomicznego zdecydowano się korzystać z danych za 2019 rok (*GUS 2020*).

Na dzień sporządzania analizy dostępne były już dane dotyczące prognoz trwania życia na rok 2020 (*GUS 2021*), jednakże ze względu na pandemię koronawirusa COVID-19 w tym roku zaobserwowano znaczny wzrost śmiertelności, który przełożył się również na istotne skrócenie prognozowanego czasu dalszego przeżycia oraz wzrost prawdopodobieństw zgonu szczególnie wśród osób w wieku 70-82 lat, u których prawdopodobieństwo zgonu wzrosło o ponad 15% względem poprzedniego roku (zob. Wykres 7, poniżej). Wykorzystywanie danych z roku 2020 wiązałoby się zatem z przyjęciem założenia, że efekt pandemii jest trwały i nadmieralność spowodowana zachorowaniem na koronawirusa będzie utrzymywać się również w przyszłych latach. Założenie takie uznano za nierealistyczne i w analizie podstawowej zdecydowano się korzystać z danych dotyczących śmiertelności za 2019 rok.

Wykres 7. Wpływ pandemii COVID-19 na ryzyko zgonu w Polsce.



Dane za 2019 rok, wykorzystane w ramach analizy przedstawiono w poniższej tabeli.

Saphnelo™ (anifrolumab)

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

Tabela 63. Roczne ryzyko zgonu (stratyfikacja ze względu na wiek oraz płeć).

Wiek	Mężczyźni	Kobiety	Wiek	Mężczyźni	Kobiety
18	0,0006	0,0002	61	0,0175	0,0074
19	0,0007	0,0002	62	0,0191	0,0081
20	0,0008	0,0002	63	0,0208	0,0088
21	0,0008	0,0002	64	0,0226	0,0096
22	0,0009	0,0002	65	0,0244	0,0104
23	0,0009	0,0002	66	0,0263	0,0114
24	0,0010	0,0002	67	0,0280	0,0124
25	0,0010	0,0003	68	0,0298	0,0135
26	0,0010	0,0003	69	0,0316	0,0147
27	0,0011	0,0003	70	0,0334	0,0160
28	0,0012	0,0003	71	0,0355	0,0175
29	0,0012	0,0003	72	0,0378	0,0192
30	0,0013	0,0003	73	0,0403	0,0211
31	0,0014	0,0004	74	0,0431	0,0231
32	0,0015	0,0004	75	0,0463	0,0254
33	0,0016	0,0004	76	0,0498	0,0278
34	0,0017	0,0005	77	0,0537	0,0304
35	0,0018	0,0005	78	0,0581	0,0334
36	0,0019	0,0006	79	0,0633	0,0371
37	0,0020	0,0006	80	0,0695	0,0419
38	0,0021	0,0007	81	0,0767	0,0479
39	0,0023	0,0007	82	0,0854	0,0556
40	0,0025	0,0008	83	0,0951	0,0646
41	0,0027	0,0009	84	0,1052	0,0744
42	0,0029	0,0010	85	0,1153	0,0845
43	0,0032	0,0011	86	0,1252	0,0947
44	0,0035	0,0013	87	0,1350	0,1050
45	0,0039	0,0014	88	0,1452	0,1156
46	0,0043	0,0016	89	0,1562	0,1271
47	0,0048	0,0018	90	0,1684	0,1396
48	0,0053	0,0020	91	0,1822	0,1539
49	0,0058	0,0022	92	0,1968	0,1691
50	0,0064	0,0024	93	0,2123	0,1853

Saphnelo™ (anifrolumab)

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

Wiek	Mężczyźni	Kobiety	Wiek	Mężczyźni	Kobiety
51	0,0070	0,0026	94	0,2286	0,2025
52	0,0077	0,0029	95	0,2458	0,2207
53	0,0084	0,0032	96	0,2638	0,2398
54	0,0092	0,0035	97	0,2827	0,2599
55	0,0101	0,0039	98	0,3023	0,2809
56	0,0112	0,0043	99	0,3227	0,3028
57	0,0123	0,0049	100	0,3438	0,3255
58	0,0135	0,0054	-	-	-
59	0,0148	0,0061	-	-	-
60	0,0161	0,0067	-	-	-

12.4 Oszacowanie kosztów jednostkowych standardowej farmakoterapii (SoC)

Tabela 64. Oszacowanie kosztu jednostkowego substancji czynnych stosowanych w ramach SoC (MZ 21/06/2022, DGL 08/06/2022).

Nazwa handlowa	Liczba zrefundowanych opakowań (DGL 08/06/2022)	Liczba zrefundowanych mg	Kwota refundacji NFZ za opakowanie (MZ 21/06/2022)
Metotreksat doustny			
Methotrexat-Ebewe, tabl., 5 mg	47 646	11 911 500	8,54
Methotrexat-Ebewe, tabl., 10 mg	64 562	32 281 000	17,1
Trexan Neo, tabl., 2.5 mg	23 130	5 782 500	8,54
Trexan Neo, tabl., 10 mg	13 767	13 767 000	34,18
Średni ważony koszt za mg			0,034184577 zł/mg
Metotreksat dożylny			
Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	75	563	19,07
Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	296	8 880	85,88
Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	472	28 290	168,71
Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	580	5 800	26,49

Saphnelo™ (anifrolumab)

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

Nazwa handlowa	Liczba zrefundowanych opakowań (DGL 08/06/2022)	Liczba zrefundowanych mg	Kwota refundacji NFZ za opakowanie (MZ 21/06/2022)
Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	734	29 340	114,25
Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	2 599	207 930	222,37
Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	906	11 325	33,92
Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	395	5 925	41,34
Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	1 551	93 060	168,71
Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	9 916	1 189 905	327,28
Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	1 059	18 533	48,76
Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	295	5 900	56,19
Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	1 386	110 860	222,37
Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	9 328	1 492 520	432,21
Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	255	5 738	63,61
Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	344	8 600	71,03
Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	1 180	118 000	274,82
Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	7 353	1 470 600	537,15
Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	27	810	85,88
Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	201	24 120	327,28
Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	331	79 320	642,08
Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 20 mg/ml	204	1 530	19,07
Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 20 mg/ml	645	19 350	85,11
Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 20 mg/ml	3 554	142 140	112,43

Saphnelo™ (anifrolumab)

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

Nazwa handlowa	Liczba zrefundowanych opakowań (DGL 08/06/2022)	Liczba zrefundowanych mg	Kwota refundacji NFZ za opakowanie (MZ 21/06/2022)
Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 20 mg/ml	12 081	724 830	165,99
Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 20 mg/ml	12 425	993 960	218,73
Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 20 mg/ml	8 940	894 025	270,28
Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 20 mg/ml	400	48 000	321,85
Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	3 353	301 732	241,54
Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	11 300	1 355 990	317,9
Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	38 398	6 911 625	470,61
Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	31 001	7 440 240	623,3
Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	25 420	7 626 045	775,99
Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	3 680	552 012	394,08
Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	3 784	794 604	546,71
Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	1 585	427 882	699,34
Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	368	121 578	851,97
Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	1 538	553 680	956,86
Namaxir, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 7,5 mg	1 000	30 000	77,96
Namaxir, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 10 mg	4 900	195 980	104,61
Namaxir, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 15 mg	14 048	842 880	158,51
Namaxir, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 20 mg	12 013	961 040	212,73
Namaxir, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 25 mg	7 601	760 100	265,75
Namaxir, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 30 mg	79	9 480	319,35

Saphnelo™ (anifrolumab)

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

Nazwa handlowa	Liczba zrefundowanych opakowań (DGL 08/06/2022)	Liczba zrefundowanych mg	Kwota refundacji NFZ za opakowanie (MZ 21/06/2022)
Methofill SD, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 15 mg	6 835	820 200	344,92
Methofill SD, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 20 mg	5 742	918 700	384,31
Methofill SD, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 25 mg	4 370	873 950	477,27
Methofill SD, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 30 mg	145	34 800	570,23
Średni ważony koszt za mg			2,625453262 zł/mg
Mykofenolan mofetylu w tabletkach			
Mycophenolate mofetil Sandoz 250 mg kapsułki twarde, kaps. twarde, 250 mg	1 646	41 150 000	73,7
Myfenax, kaps. twarde, 250 mg	11 501	287 525 000	74,27
Myfenax, tabl. powł., 500 mg	60 605	1 515 125 000	74,27
CellCept, tabl., 500 mg	81 424	2 035 600 000	74,27
CellCept, kaps. twarde, 250 mg	17 779	444 475 000	74,27
Mycophenolate mofetil Sandoz 500 mg tabletki powlekane, tabl. powł., 500 mg	19 003	475 075 000	74,27
Mycofit, tabl. powł., 500 mg	67 898	1 697 450 000	74,27
Mycofit, kaps. twarde, 250 mg	7 783	194 575 000	74,27
Średni ważony koszt za mg			0,00297066 zł/mg
Mykofenolan mofetylu zawiesina doustna			
CellCept, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 1 g/5 ml	1 781	62 335 000	105,26
Średni ważony koszt za mg			0,003007429 zł/mg
Cyklosporyna w tabletkach			
Sandimmun Neoral, kaps. miękkie, 25 mg	5 058	6 322 500	63,74
Sandimmun Neoral, kaps. miękkie, 50 mg	7 806	19 515 000	130,67
Sandimmun Neoral, kaps. miękkie, 100 mg	3 726	18 630 000	264,54
Sandimmun Neoral, kaps. miękkie, 10 mg	1 098	658 800	28,93
Cyclaid, kaps. miękkie, 25 mg	5 678	7 097 500	63,74
Cyclaid, kaps. miękkie, 50 mg	8 385	20 962 500	130,67
Cyclaid, kaps. miękkie, 100 mg	7 865	39 325 000	264,54
Equoral, kaps. elastyczne, 25 mg	27 664	34 580 000	63,74
Equoral, kaps. elastyczne, 50 mg	50 894	127 235 000	130,67
Equoral, kaps. elastyczne, 100 mg	43 092	215 460 000	264,54

Saphnelo™ (anifrolumab)

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

Nazwa handlowa	Liczba zrefundowanych opakowań (DGL 08/06/2022)	Liczba zrefundowanych mg	Kwota refundacji NFZ za opakowanie (MZ 21/06/2022)
Średni ważony koszt za mg			0,052494769 zł/mg
Cyklosporyna w formie roztworu doustnego			
Sandimmun Neoral, roztwór doustny, 100 mg/ml	1 097	5 485 000	307,44
Equoral, roztwór doustny, 100 mg/ml	2 863	14 315 000	307,44
Średni ważony koszt za mg			0,061488000 zł/mg
Takrolimus			
Advagraf, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 0.5 mg	19 866	297 990	53,17
Advagraf, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 1 mg	59 794	1 793 820	109,54
Advagraf, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 5 mg	18 040	2 706 000	560,5
Prograf, kaps. twarde, 1 mg	210 440	6 313 200	109,54
Prograf, kaps. twarde, 5 mg	6 383	957 450	560,5
Advagraf, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 3 mg	33 312	2 998 080	335,02
Prograf, kaps. twarde, 0.5 mg	57 843	867 645	53,17
Envarsus, tabl. o przedł. uwalnianiu, 0.75 mg	12 917	290 633	117,59
Envarsus, tabl. o przedł. uwalnianiu, 1 mg	6 421	192 630	157,86
Envarsus, tabl. o przedł. uwalnianiu, 1 mg	5 129	461 610	479,97
Envarsus, tabl. o przedł. uwalnianiu, 4 mg	5 164	619 680	628,9
Dailiport, kaps. o przedł. uwalnianiu twarde, 1 mg	47	1 410	88,51
Dailiport, kaps. o przedł. uwalnianiu twarde, 5 mg	23	3 450	412,94
Dailiport, kaps. o przedł. uwalnianiu twarde, 0.5 mg	17	255	45,38
Dailiport, kaps. o przedł. uwalnianiu twarde, 3 mg	9	810	251,49
Dailiport, kaps. o przedł. uwalnianiu twarde, 2 mg	20	1 200	170,75
Średni ważony koszt za mg			3,818408828 zł/g
Azatiopryna			
Azathioprine VIS, tabl., 50 mg	113 079	282 697 500	23,93
Azathioprine VIS, tabl., 50 mg	11 297	16 945 500	13,08
Imuran, tabl. powł., 50 mg	59 037	295 185 000	50,7
Średni ważony koszt za mg			0,0098296 zł/mg
Chlorochina			
Arechin, tabl., 250 mg	163 803	1 228 522 500	13,57
Średni ważony koszt za mg			0,00180933 zł/mg

Saphnelo™ (anifrolumab)

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

Nazwa handlowa	Liczba zrefundowanych opakowań (DGL 08/06/2022)	Liczba zrefundowanych mg	Kwota refundacji NFZ za opakowanie (MZ 21/06/2022)
Metyloprednizolon			
Solu-Medrol, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 500 mg	511	255 500	29,36
Solu-Medrol, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1000 mg	1 226	1 226 000	61,92
Meprelon, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/infuzji, 1000 mg	532	532 000	61,92
Depo-Medrol, zawiesina do wstrzykiwań, 40 mg/ml	255 961	10 238 440	7,35
Średni ważony koszt za mg			0,168601122 zł/mg
Metyloprednizolon (tabletki)			
Metypred, tabl., 4 mg	1 218 624	146 234 880	4,83
Metypred, tabl., 16 mg	156 719	75 225 120	25,27
Medrol, tabl., 4 mg	26 808	3 216 960	4,83
Medrol, tabl., 16 mg	2 685	2 148 000	31,43
Meprelon, tabl., 8 mg	18 738	4 497 120	12
Meprelon, tabl., 4 mg	39 512	4 741 440	4,83
Meprelon, tabl., 16 mg	1 354	649 920	21,64
Średni ważony koszt za mg			0,044379038 zł/mg
Prednizolon			
Encortolon, tabl., 5 mg	15 959	1 595 900	5,58
Predasol, tabl., 20 mg	3 363	1 345 200	30,83
Średni ważony koszt za mg			0,065530757 zł/mg
Prednizon			
Encorton, tabl., 10 mg	332 021	66 404 200	8,64
Encorton, tabl., 20 mg	220 417	88 166 840	19,41
Encorton, tabl., 5 mg	201 083	20 108 300	2,72
Encorton, tabl., 5 mg	162 350	81 174 900	24,27
Encorton, tabl., 1 mg	23 084	461 680	0
Średni ważony koszt za mg			0,045390 zł/mg

Saphnelo™ (anifrolumab)

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

12.5 Kierunkowa analiza wrażliwości – efekt w postaci lat życia

Tabela 65. Wyniki kierunkowej analizy wrażliwości: anifrolumab + SoC vs SoC (wartości maksymalne) – efekt w postaci lat życia.

Scenariusz	Anifrolumab			SoC		Anifrolumab + SoC vs SoC				Cena progowa Saphnelo™ 300 mg	
	łączne koszty	Lekowe	QALY	łączne koszty	QALY	Inkrementalne koszty	Inkrementalne QALY	ICUR	Zmiana vs AP	CZN	CHB
Analiza podstawowa (AP)	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Dyskontowanie kosztów	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Dyskontowanie efektów	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Udział kobiet	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Wiek pacjentów	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Wyjściowy wskaźnik SLE-DAI < 8	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Wyjściowa wartość wskaźnika SDI: objawy neuropsychiatryczne	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Wyjściowa wartość wskaźnika SDI: nerki	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Wyjściowa wartość wskaźnika SDI: układ sercowo-naczyniowy	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Wyjściowa wartość wskaźnika SDI: naczynia obwodowe	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████

Saphnelo™ (anifrolumab)

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

Scenariusz	Anifrolumab			SoC		Anifrolumab + SoC vs SoC				Cena progowa Saphnelo™ 300 mg	
	łącznie koszty	Lekowe	QALY	łącznie koszty	QALY	Inkrementalne koszty	Inkrementalne QALY	ICUR	Zmiana vs AP	CZN	CHB
Wyjściowa wartość wskaźnika SDI: układ mięśniowo-szkieletowy	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Odpowiedź na terapię anifrolumabem	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Średnia wartość wskaźnika SDI	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Standaryzowany współczynnik umieralności	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Użyteczności związane z uszkodzeniem narządów w kolejnych latach	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Wyjściowy wskaźnik SLE-DAI ≥ 10	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████

Tabela 66. Wyniki kierunkowej analizy wrażliwości: anifrolumab + SoC vs SoC (wartości minimalne) – efekt w postaci lat życia.

Scenariusz	Anifrolumab			SoC		Anifrolumab + SoC vs SoC				Cena progowa Saphnelo™ 300 mg	
	łącznie koszty	Lekowe	QALY	łącznie koszty	QALY	Inkrementalne koszty	Inkrementalne QALY	ICUR	Zmiana vs AP	CZN	CHB
Analiza podstawowa (AP)	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Dyskontowanie kosztów	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Dyskontowanie efektów	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Udział kobiet	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████

Saphnelo™ (anifrolumab)

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

Scenariusz	Anifrolumab			SoC		Anifrolumab + SoC vs SoC				Cena progowa Saphnelo™ 300 mg	
	Łączne koszty	Lekowe	QALY	Łączne koszty	QALY	Inkrementalne koszty	Inkrementalne QALY	ICUR	Zmiana vs AP	CZN	CHB
Wiek pacjentów											
Wyjściowy wskaźnik SLE-DAI < 8											
Wyjściowa wartość wskaźnika SDI: objawy neuropsychiatryczne											
Wyjściowa wartość wskaźnika SDI: nerki											
Wyjściowa wartość wskaźnika SDI: układ sercowo-naczyniowy											
Wyjściowa wartość wskaźnika SDI: naczynia obwodowe											
Wyjściowa wartość wskaźnika SDI: układ mięśniowo-szkieletowy											
Odpowiedź na terapię anifrolumabem											
Średnia wartość wskaźnika SDI											
Standaryzowany współczynnik umieralności											

Saphnelo™ (anifrolumab)

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

Scenariusz	Anifrolumab			SoC		Anifrolumab + SoC vs SoC				Cena progowa Saphnelo™ 300 mg	
	Łączne koszty	Lekowe	QALY	Łączne koszty	QALY	Inkrementalne koszty	Inkrementalne QALY	ICUR	Zmiana vs AP	CZN	CHB
Użyteczności związane z uszkodzeniem narządów w kolejnych latach	██████	██████	████	██████	████	██████	████	██████	████	██████	██████
Wyjściowy wskaźnik SLEDAI ≥ 10	██████	██████	████	██████	████	██████	████	██████	████	██████	██████

Saphnelo™ (anifrolumab)

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

12.6 Parametry modelu specyficzne dla populacji rejestracyjnej (analiza dodatkowa)

Tabela 67. Wyjściowa częstość i udział uszkodzeń narządów wg wskaźnika SDI (populacja łączna TULIP-1 i TULIP-2).

Grupa objawów	Wynik 0	Wynik 1	Wynik 2	Wynik 3	Wynik 4
Wzrok	████████	████████	████████	█	█
Objawy neuropsychiatryczne	████████	████████	████████	████████	████████
Nerki	████████	████████	█	█	█
Płuca	████████	████████	█	█	█
Układ sercowo-naczyniowy	████████	████████	████████	█	█
Naczynia obwodowe	████████	████████	█	█	█
Układ pokarmowy	████████	████████	█	█	█
Układ mięśniowo-szkieletowy	████████	████████	████████	████████	█
Skóra	████████	████████	████████	█	█
Przedwczesna niewydolność gonad	████████	████████	█	█	█
Cukrzyca	████████	████████	█	█	█
Nowotwory złośliwe	████████	████████		█	█

Tabela 68: Rozkład pacjentów z odpowiedzią na leczenie wg skali SLEDAI-2K po 52 tygodniach leczenia (populacja łączna TULIP-1 i TULIP-2).

Odpowiedź w skali SLEDAI	Liczba chorych	Chorzy z odpowiedzią		Probabilistyczna analiza wrażliwości (PSA): rozkład beta	
		Liczba	Prawdopodobieństwo	Alfa	Beta
poprawa o co najmniej 4 punkty	█	█	█	█	█
poprawa o co najmniej 5 punkty	█	█	█	█	█
poprawa o co najmniej 6 punkty	█	█	█	█	█
poprawa o co najmniej 7 punkty	█	█	█	█	█
poprawa o co najmniej 8 punkty	█	█	████████	█	█
poprawa o co najmniej 9 punkty	█	█	████████	█	█
poprawa o co najmniej 10 punkty	█	█	████████	█	█
poprawa o co najmniej 11 punkty	█	█	████████	█	█
poprawa o co najmniej 12 punkty	█	█	████████	█	█
poprawa o co najmniej 13 punkty	█	█	████████	█	█
poprawa o co najmniej 14 punkty	█	█	████████	█	█
poprawa o co najmniej 15 punkty	█	█	█	█	█

Saphnelo™ (anifrolumab)

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

Odpowiedź w skali SLEDAI	Liczba chorych	Chorzy z odpowiedzią		Probabilistyczna analiza wrażliwości (PSA): rozkład beta	
		Liczba	Prawdopodobieństwo	Alfa	Beta
poprawa o co najmniej 16 punkty	█	█	█	█	█
poprawa o co najmniej 17 punkty	█	█	█	█	█
poprawa o co najmniej 18 punkty	█	█	█	█	█
poprawa o co najmniej 19 punkty	█	█	█	█	█
poprawa o co najmniej 20 punkty	█	█	█	█	█
poprawa o co najmniej 21 punkty	█	█	█	█	█
poprawa o co najmniej 22 punkty	█	█	█	█	█
poprawa o co najmniej 23 punkty	█	█	█	█	█
poprawa o co najmniej 24 punkty	█	█	█	█	█
poprawa o co najmniej 25 punkty	█	█	█	█	█
poprawa o co najmniej 26 punkty	█	█	█	█	█
poprawa o co najmniej 27 punkty	█	█	█	█	█
poprawa o co najmniej 28 punkty	█	█	█	█	█
poprawa o co najmniej 29 punkty	█	█	█	█	█
poprawa o co najmniej 30 punkty	█	█	█	█	█
poprawa o co najmniej 31 punkty	█	█	█	█	█
poprawa o co najmniej 32 punkty	█	█	█	█	█
łącznie	█	█			

Tabela 69. Parametry modelu regresji dla ciężkiego zaostrzenia SLE od wartości wyjściowej do oceny odpowiedzi wg skali SLEDAI po 52 tygodniach (populacja łączna TULIP-1 i TULIP-2).

	Współczynnik	SE	p
Model	█	█	
Wyraz wolny	█	█	█
Wyjściowa wartość wskaźnika SLEDAI-2K	█	█	█
Wskaźnik odpowiedzi na ANI	█	█	█
Wskaźnik braku odpowiedzi na ANI	█	█	█
Wskaźnik badania TULIP-2	█	█	█
Parametr rozproszenia	█	█	

Tabela 70. Parametry modelu regresji dla łagodnego / umiarkowanego zaostrzenia SLE od wartości wyjściowej do oceny odpowiedzi wg skali SLEDAI po 52 tygodniach (populacja łączna TULIP-1 i TULIP-2).

	Współczynnik	SE	p
Model	██████████		
Wyraz wolny	████	████	████
Wyjściowa wartość wskaźnika SLEDAI-2K	████	████	████
Wskaźnik odpowiedzi na ANI	████	████	████
Wskaźnik braku odpowiedzi na ANI	████	████	████
Wskaźnik badania TULIP-2	████	████	████
Parametr rozproszenia	████	████	

Tabela 71. Dane wyjściowe dla zmiany wartości wskaźnika SLEDAI-2K od stanu początkowego do oceny odpowiedzi wg skali SLEDAI-2K po 52 tygodniach (populacja łączna TULIP-1 i TULIP-2).

	Współczynnik	SE	p
Model	██████████		
Wyraz wolny	████	████	████
Łagodne/umiarkowane zaostrzenia	████	████	████
Ciężkie zaostrzenia	████	████	████
Wyjściowa wartość SLEDAI-2K	████	████	████
Wskaźnik odpowiedzi na ANI	████	████	████
Wskaźnik braku odpowiedzi na ANI	████	████	████
Wskaźnik badania TULIP-2	████	████	████

Tabela 72. Parametry modelu regresji dla średniego dziennego zużycia GKS w pierwszych 52 tygodniach (populacja łączna TULIP-1 i TULIP-2).

	Współczynnik	SE	p
Model	██████████		
Wyraz wolny	████	████	████
Wskaźnik odpowiedzi na ANI	████	████	████
Wskaźnik braku odpowiedzi na ANI	████	████	████
Średnia wartość wskaźnika SLEDAI-2K	████	████	████
Łagodne/umiarkowane zaostrzenia	████	████	████
Ciężkie zaostrzenia	████	████	████
Wskaźnik badania TULIP-2	████	████	████

Saphnelo™ (anifrolumab)

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

12.7 Dane z kohorty JHC (*Johns Hopkins Lupus*) - analiza scenariuszy

W analizie scenariuszowej, modele regresji opracowane w oparciu o dane z analizy kohortowej JHC (*Johns Hopkins Lupus*) dla belimumabu vs SoC (do oceny NICE; *NICE 2016*), zostały wykorzystane do symulacji czynników związanych z aktywnością SLE w ocenie po roku obserwacji (dane takie nie były dostępne dla modeli opracowanych w oparciu o dane z analizy kohortowej *Toronto Lupus*). Przeprowadzono również ocenę długoterminową wpływu aktywności choroby na uszkodzenia narządów oraz

Wyjściowa charakterystyka demograficzno-kliniczna

Tabela 73. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do analizy *John Hopkins Lupus Cohort* (ocena efektywności belimumabu vs SoC, przeprowadzona dla NICE).

Charakterystyka	Wartość
Całkowita liczba pacjentów	█
Liczba i odsetek kobiet	██████████
Udział rasy czarnej	██████████
Udział rasy białej	██████████
Średni wiek w momencie diagnozy	██████████
Średni wiek w momencie włączenia do badania	██████████
Średni czas trwania choroby od momentu włączenia do badania	██████████
Średni wynik oceny odpowiedzi wg skali SLEDAI (przy pierwszej wizycie)	██████████
Średnia dawka GKS (przy pierwszej wizycie)	██████████

Roczna zmiana wartości wskaźnika SLEDAI (≥ 2 lat)

Tabela 74. Oszacowanie rocznej zmiany wartości wskaźnika SLEDAI w okresie ≥ 2 lat od rozpoczęcia badania; pacjenci leczeni SoC; w oparciu o dane z analizy JHC.

Model	Współczynnik	SE
Wyraz wolny	█	██████████
Wartość wskaźnika SLEDAI w poprzednim roku	██████████	██████████
Płeć męska	██████████	██████████
Rasa czarna	██████████	██████████
Logarytm (wiek)	██████████	██████████

Zaostrzenia (*flares*): ocena długoterminowa (≥ 2 lat)

Tabela 75. Ocena liczby tygodni występowania zaostrzeń SLE o nasileniu łagodnym lub umiarkowanym w ciągu roku, w okresie ≥ 2 lat od rozpoczęcia badania; ocena w oparciu o dane zbiorcze z badań TULIP-1 i TULIP-2.

	Współczynnik	SE
Model	Regresja ujemna dwumianowa	
Wyraz wolny	■	■
Wartość wskaźnika SLEDAI na początku roku	■	■
Parametr rozproszenia	■	■

Tabela 76. Ocena liczby tygodni występowania zaostrzeń SLE o nasileniu ciężkim w ciągu roku, w okresie ≥ 2 lat od rozpoczęcia badania; ocena w oparciu o dane zbiorcze z badań TULIP-1 i TULIP-2.

	Współczynnik	SE
Model	Regresja ujemna dwumianowa	
Wyraz wolny	■	■
Wartość wskaźnika SLEDAI na początku roku	■	■
Parametr rozproszenia	■	■

Zużycie GKS (≥ 2 lat)

W tabeli poniżej przedstawiono oszacowania dotyczące średniej dziennej dawki GKS u pacjentów otrzymujących odpowiednio: SoC, anifrolumab lub belimumab, w okresie ≥ 2 lat od rozpoczęcia badania. Do modelowania wykorzystano regresję liniową.

Tabela 77. Oszacowanie średniej dziennej dawki GKS w okresie ≥ 2 lat od rozpoczęcia badania; pacjenci leczeni SoC, anifrolumabem lub belimumabem; w oparciu o dane z analizy JHC.

	Współczynnik	SE
Model	Regresja liniowa	
Wyraz wolny	■	■
Wartość wskaźnika SLEDAI w poprzednim roku	■	■

Saphnelo™ (anifrolumab)

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

Długookresowa ocena ryzyka uszkodzenia narządów

Tabela 78. Częstość uszkodzeń narządów według wskaźnika SDI (dane z analizy JHC).

Grupa objawów	Średnia wartość SDI
Wzrok	■
Objawy neuropsychiatryczne	■
Nerki	■
Płuca	■
Układ sercowo-naczyniowy	■
Naczynia obwodowe	■
Układ pokarmowy	■
Układ mięśniowo-szkieletowy	■
Skóra	■
Przedwczesna niewydolność gonad	■
Cukrzyca	■
Nowotwory złośliwe	■

Tabela 79. Modele przeżycia, kohorta *Johns Hopkins Lupus*; z uwzględnieniem częstości uszkodzeń narządów według wskaźnika SDI u pacjentów z SLE.

	Układ sercowo-naczyniowy	Cukrzyca	Układ pokarmowy	Nowotwory złośliwe	Układ mięśniowo-szkieletowy	Objawy neuropsychiatryczne	Wzrok	Naczynia obwodowe	Przedwczesna niewydolność gonad	Płuca	Nerki	Skóra
Model	Log-logistyczny	Wykładniczy	Wykładniczy	Wykładniczy	Log-logistyczny	Weibulla	Log-logistyczny	Wykładniczy	Wykładniczy	Gompertza	Wykładniczy	Log-logistyczny
Charakterystyki pacjentów												
Płeć męska				■								
Rasa czarna		■										
Wiek w momencie diagnozy	■			■	■							
Palenie papierosów w przeszłości								■				■
Poziom cholesterolu				■		■			■		■	
Nadciśnienie	■					■		■				
AAP										■		
LAP								■				
Logarytm (wiek)		■				■	■	■		■		
Logarytm (czas trwania SLE)	■			■	■							
Charakterystyki zmieniające się pod wpływem leczenia												

Saphnelo™ (anifrolumab)

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

	Układ sercowo-naczyniowy	Cukrzyca	Układ pokarmowy	Nowotwory złośliwe	Układ mięśniowo-szkieletowy	Objawy neuropsychiatryczne	Wzrok	Naczynia obwodowe	Przedwczesna niewydolność gonad	Płuca	Nerki	Skóra
Średnia wartość wskaźnika SLEDAI	■		■		■	■	■	■		■	■	■
CAPD	■	■	■		■		■		■			■
Charakterystyki i grupy objawów uszkodzeń narządów mierzone podczas ostatniej wizyty												
Wartości wskaźników SLICC/ACR				■	■	■				■		
Nerki	■											
Cukrzyca (ocena na poprzedniej wizycie)	■											
Dodatkowe parametry												
Wartość stała (constant)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Dodatkowy parametr (dla modeli innych niż wykładniczy)	■				■	■	■			■		■

Saphnelo™ (anifrolumab)

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

Ryzyko zgonu w wyniku SLE

Tabela 80. Model regresji przeżycia (Weibulla) dla rocznego ryzyka zgonu na podstawie kohorty JHC.

Zmienna objaśniająca	Współczynnik regresji
Charakterystyki ogólne pacjentów z SLE	
Rasa czarna	■
Wiek w momencie diagnozy	■
Poziom cholesterolu	■
Obecność infekcji podczas bieżącej wizyty	■
Charakterystyki zmieniające się pod wpływem SLE	
AMS	■
CAPD (mg/miesiąc)	■
Charakterystyki i grupy objawów uszkodzeń narządów mierzone podczas ostatniej wizyty	
Nerki	■
Układ mięśniowo-szkieletowy (ocena na poprzedniej wizycie)	■
Naczynia obwodowe (ocena na poprzedniej wizycie)	■
Układ pokarmowy (ocena na poprzedniej wizycie)	■
Cukrzyca (ocena na poprzedniej wizycie)	■
Nowotwory złośliwe (ocena na poprzedniej wizycie)	■
Dodatkowe parametry	
Wartość stała (<i>constant</i>)	■
Dodatkowy parametr rozkładu Weibulla	■

12.8 Wyniki analizy w populacji rejestracyjnej

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki analizy dodatkowej dla populacji rejestracyjnej tj. Zgodnie z *ChPL Saphnelo™* produkt leczniczy 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. Dodatkowo populacja rejestracyjna odpowiada populacji ITT z badań *TULIP-1* i *TULIP-2*.

12.8.1 Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych

Zestawienie średnich dyskontowanych kosztów, łącznie i w podziale na wyróżnione kategorie, dla porównywanych strategii leczenia SLE w horyzoncie dożywotnym przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 81. . Zestawienie kosztów osiągniętych w modelu (analiza dodatkowa w populacji rejestracyjnej).

Kategoria kosztów	Anifrolumab + SoC	SoC	Inkrementalne koszty
Koszty lekowe	██████	██	██████
SoC	██████	██████	██
Koszty administracji	██████	██	██████
Koszt kwalifikacji, diagnostyki i monitorowania leczenia w ramach programu lekowego	██████	██	██████
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	██████	██████	██
Koszty związane z leczeniem zaostrzeń	██████	██████	██
Koszty leczenia uszkodzeń narządów	██████	██████	██
Łączne koszty	██████	██████	██████

Łączne koszty inkrementalne wynoszą ██████. Wydatki inkrementalne są w znaczącej części generowane przez koszty lekowe anifrolumabu, wynoszące ██████ w horyzoncie dożywotnym.

Tabela 82 przedstawia zestawienie efektów zdrowotnych osiągniętych w modelu po pierwszym roku leczenia (zgodnie z horyzontem badań RCT), a Tabela 83 – wyniki symulacji w horyzoncie dożywotnym.

Tabela 82. Zestawienie efektów zdrowotnych osiągniętych w modelu – po 52 tygodniach (analiza dodatkowa w populacji rejestracyjnej).

Kategoria efektów	Anifrolumab + SoC	SoC	Inkrementalny efekt
Udział pacjentów z odpowiedzią	██	██	██
Średnia zmiana wartości wskaźnika SLEDAI	██	██	██
Udział pacjentów z nieciężkimi zaostrzeniami	██	██	██

Saphnelo™ (anifrolumab)

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

Kategoria efektów	Anifrolumab + SoC	SoC	Inkrementalny efekt
Średnia liczba nieciężkich zaostrzeń	■	■	■
Udział pacjentów z ciężkimi zaostrzeniami	■	■	■
Średnia liczba ciężkich zaostrzeń	■	■	■
Średnie zużycie GKS (mg/doba)	■	■	■
Uzyskany efekt w postaci lat życia	■	■	■
Uzyskany efekt w postaci QALY	■	■	■

Tabela 83. Zestawienie efektów zdrowotnych osiągniętych w modelu – horyzont dożywotni (analiza dodatkowa w populacji rejestracyjnej).

Kategoria efektów	Anifrolumab + SoC	SoC	Inkrementalny efekt
Średnie zużycie GKS (mg/dobę)	■	■	■
AMS (ostatnia obserwacja)	■	■	■
Skumulowana częstość uszkodzenia narządu ¹			
Wzrok	■	■	■
Objawy neuropsychiatryczne	■	■	■
Nerki	■	■	■
Płuca	■	■	■
Układ sercowo-naczyniowy	■	■	■
Naczynia obwodowe	■	■	■
Układ pokarmowy	■	■	■
Układ mięśniowo-szkieletowy	■	■	■
Skóra	■	■	■
Przedwczesna niewydolność gonad	■	■	■
Cukrzyca	■	■	■
Nowotwory złośliwe	■	■	■
Uzyskany efekt w postaci lat życia	■	■	■
Uzyskany efekt w postaci QALY	■	■	■

¹ odsetek nie obejmuje pacjentów z wcześniej istniejącym uszkodzeniem narządów na początku badania

Dodanie anifrolumabu do SoC prowadzi do uzyskania

Co warto podkreślić, terapia anifrolumabem prowadzi do przedłużenia życia pacjentów, co widoczne jest w inkrementalnym efekcie w postaci dodatkowych lat życia

Saphnelo™ (anifrolumab)

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

12.8.2 Wyniki analizy kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności

Tabela 84 przedstawia wyniki analizy dodatkowej w populacji rejestracyjnej (CUA dla zyskanych QALY i CEA dla zyskanych lat życia).

Tabela 84. Wyniki analizy CUA i CEA: anifrolumab + SoC vs SoC (analiza dodatkowa w populacji rejestracyjnej).

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

Zastąpienie standardowego leczenia objawowego leczeniem anifrolumabem wiąże się z dodatkowymi kosztami dla płatnika publicznego w wysokości ██████████. Głównym źródłem wydatków są koszty leków refundacji leku Saphnelo™ ██████████

Leczenie uzupełniające anifrolumabem jest interwencją o wyższej skuteczności w porównaniu do stosowania wyłącznie leczenia standardowego. Inkrementalny dyskontowany efekt zdrowotny wynikający z dołączenia produktu Saphnelo™ do SoC oszacowano na ██████████ w przeliczeniu na jednego pacjenta.

Wartość wskaźnika ICUR w analizie podstawowej dla populacji rejestracyjnej wynosi ██████████ (166 758 zł/QALY). Koszt uzyskania dodatkowego roku życia oszacowano na ██████████

12.8.3 Wyniki analizy progowej

Wyznaczoną cenę progową (urzędową zbytu i hurtową brutto) produktu Saphnelo™ przedstawia Tabela 85.

Saphnelo™ (anifrolumab)

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

Tabela 85. Wyniki analizy progowej: anifrolumab + SoC vs SoC (analiza dodatkowa w populacji rejestracyjnej).

Opakowanie	Progowa cena zbytu netto	Progowa cena hurtowa brutto ¹⁾
Saphnelo™ 300 mg	■	■

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

Saphnelo™ (anifrolumab)

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

Spis Tabel

Tabela 1. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Saphnelo™	20
Tabela 2. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Saphnelo™ – <i>Pubmed</i>	23
Tabela 3. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Saphnelo™ – <i>Embase</i>	23
Tabela 4. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Saphnelo™ – <i>Cochrane Library</i>	23
Tabela 5. Charakterystyka wyjściowa modelowanej populacji (<i>TULIP-1</i> , <i>TULIP-2</i>).....	33
Tabela 6. Porównanie charakterystyka wyjściowa populacji docelowej z badań <i>TULIP-1</i> , <i>TULIP-2</i> oraz z Toronto Lupus Cohort.....	33
Tabela 7. Wyjściowa częstość i udział uszkodzeń narządów wg wartości wskaźnika SDI (połączona kohorta badań <i>TULIP-1</i> i <i>TULIP-2</i> – podgrupa pacjentów z dawką GKS ≥ 10 mg/d).....	34
Tabela 8. Udział pacjentów otrzymujących SoC w populacji łącznej <i>TULIP-1</i> oraz <i>TULIP-2</i>).....	34
Tabela 9. Udział pacjentów otrzymujących SoC w populacji TLC (SLEDAI ≥ 6).....	35
Tabela 10. Kryteria odpowiedzi na leczenie wg SLEDAI-2K i BICLA w badaniach <i>TULIP-1</i> oraz <i>TULIP-2</i>	36
Tabela 11. [REDACTED].....	37
Tabela 12. Parametry modelu regresji dla ciężkiego zaostrzenia SLE od wartości wyjściowej do oceny odpowiedzi wg skali SLEDAI po 52 tygodniach (połączona kohorta badań <i>TULIP-1</i> i <i>TULIP-2</i> – podgrupa pacjentów z dawką GKS ≥ 10 mg/d).....	39
Tabela 13. Parametry modelu regresji dla łagodnego / umiarkowanego zaostrzenia SLE od wartości wyjściowej do oceny odpowiedzi wg skali SLEDAI po 52 tygodniach (połączona kohorta badań <i>TULIP-1</i> i <i>TULIP-2</i> – podgrupa pacjentów z dawką GKS ≥ 10 mg/d).....	39
Tabela 14. Parametry modelu regresji dla wystąpienia zaostrzenia SLE w kolejnych latach (kohorta <i>Toronto Lupus</i>).....	40
Tabela 15. Parametry modelu regresji dla łagodnego/ umiarkowanego zaostrzenia SLE w bieżącym roku (liczba zaostrzeń > 0) (kohorta <i>Toronto Lupus</i>).....	40
Tabela 16. Parametry modelu regresji dla wystąpienia ciężkiego zaostrzenia SLE w kolejnych latach (kohorta <i>Toronto Lupus</i>).....	41
Tabela 17. Parametry modelu regresji dla ciężkiego zaostrzenia SLE w bieżącym roku (liczba zaostrzeń > 0) (kohorta <i>Toronto Lupus</i>).....	41
Tabela 18. Dane wyjściowe dla zmiany wartości wskaźnika SLEDAI-2K od stanu początkowego do oceny odpowiedzi wg skali SLEDAI-2K po 52 tygodniach ([REDACTED]).....	42
Tabela 19. Parametry modelu regresji zmiany wartości wskaźnika SLEDAI-2K w kolejnych latach na podstawie danych z kohorty TLC.....	43
Tabela 20. Parametry modelu regresji dla średniego dziennego zużycia GKS w pierwszych 52 tygodniach (połączona kohorta badań <i>TULIP-1</i> i <i>TULIP-2</i> – podgrupa pacjentów z dawką GKS ≥ 10 mg/d).....	44

Saphnelo™ (anifrolumab)

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

Tabela 21. Parametry modelu regresji dla zużycia GKS w kolejnych latach w populacji TLC.	45
Tabela 22. Parametry modelu regresji dla zużycia GKS w kolejnych latach dla pacjentów przyjmujących GKS w populacji TLC.	45
Tabela 23. Parametry modelu regresji dotyczące uszkodzeń u pacjentów z SLE w okresie obserwacji (kohorta <i>Toronto Lupus</i>).	48
Tabela 24. Wyjściowa średnia wartość wskaźnika SDI (populacja TLC).	50
Tabela 25. Roczne prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń niepożądanych w populacji łącznej <i>TULIP-1</i> i <i>TULIP-2</i>	52
Tabela 26. Standaryzowane współczynniki śmiertelności wg wieku w populacji chorych na SLE.	53
Tabela 27. Model regresji przeżycia dla rocznego ryzyka zgonu na podstawie kohorty TLC.	54
Tabela 28. Kryteria włączenia publikacji do przeglądu systematycznego użyteczności związanych z przebiegiem tocznia rumieniowatego układowego (SLE).	56
Tabela 29. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (przez Pubmed): użyteczności związane z przebiegiem leczenia SLE.	57
Tabela 30. Zestawienie użyteczności przedstawionych w badaniach włączonych do przeglądu badań użyteczności.	59
Tabela 31. Parametry modelu regresji dla użyteczności w populacji badania <i>TULIP-1</i> oraz <i>TULIP-2</i>	64
Tabela 32. Dekreenty użyteczności związane z uszkodzeniem narządów.	65
Tabela 33. Roczny refundacji produktu leczniczego Saphnelo™ (PPP).	66
Tabela 34. Oszacowanie rocznego kosztu świadczeń związanych z podaniem leku Saphnelo™ (<i>NFZ 71/2022 DGL</i>).	67
Tabela 35. Koszt roczny monitorowania leczenia w ramach programów lekowych B.47 i B.35, w przeliczeniu na jednego pacjenta (<i>NFZ 71/2022 DGL</i>)	68
Tabela 36. Podsumowanie kosztów związanych z podaniem i monitorowaniem leczenia lekiem Saphnelo™ w ramach wnioskowanego programu lekowego.	69
Tabela 37. Koszty leków stosowanych w ramach SoC.	71
Tabela 38. Udział pacjentów przyjmujących leczenie SoC (<i>CSR TULIP-1/TULIP-2</i>).	72
Tabela 39. Roczne koszty leczenia SoC.	72
Tabela 40. Koszt leczenia jednego epizodu zdarzeń niepożądanych.	73
Tabela 41. Parametry modelu regresji dla wykorzystanych zasobów opieki zdrowotnej na podstawie indywidualnych danych pacjentów z populacji łącznej badań <i>TULIP-1</i> i <i>TULIP-2</i>	74
Tabela 42. Średni koszt porady lekarza POZ.	75
Tabela 43. Kategorie stanu zdrowia pacjenta na SOR (<i>NFZ 50/2022/DSM</i>).	77
Tabela 44. Średnia wartość hospitalizacji związanej z zaostrzeniem.	78
Tabela 45. Jednostkowe koszty leczenia zaostrzeń.	79
Tabela 46. Oszacowanie kosztów hospitalizacji związanych z leczeniem uszkodzeń narządów.	80

Saphnelo™ (anifrolumab)

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

Tabela 47. Wyniki walidacji zewnętrznej: projekcje modelu ekonomicznego.	81
Tabela 48. Zestawienie parametrów – analiza podstawowa.	82
Tabela 49. Parametry uwzględnione w jednokierunkowej analizie wrażliwości (OWSA).	86
Tabela 50. Scenariuszowa (wielokierunkowa) analiza wrażliwości.	88
Tabela 51. Zestawienie kosztów osiągniętych w modelu (analiza podstawowa).	91
Tabela 52. Zestawienie efektów zdrowotnych osiągniętych w modelu – po 52 tygodniach (analiza podstawowa).	91
Tabela 53. Zestawienie efektów zdrowotnych osiągniętych w modelu – horyzont dożywotni (analiza podstawowa).	92
Tabela 54. Wyniki analizy CUA i CEA: anifrolumab + SoC vs SoC (analiza podstawowa).	93
Tabela 55. Wyniki analizy progowej: anifrolumab + SoC vs SoC (analiza podstawowa).	94
Tabela 56. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości: anifrolumab + SoC vs SoC (wartości maksymalne testowanych parametrów).	95
Tabela 57. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości: anifrolumab + SoC vs SoC (wartości minimalne testowanych parametrów).	96
Tabela 58. Wyniki analizy deterministycznej: anifrolumab + SoC vs SoC.	100
Tabela 59. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości: anifrolumab + SoC vs SoC.	101
Tabela 60. Autorzy analizy ekonomicznej.	110
Tabela 61. Wartości kryteriów statystycznych dopasowania krzywych czasu do zdarzenia względem uszkodzeń narządów (AIC).	111
Tabela 62. Wartości kryteriów statystycznych dopasowania krzywych czasu do zdarzenia względem uszkodzeń narządów (BIC).	111
Tabela 63. Roczne ryzyko zgonu (stratyfikacja ze względu na wiek oraz płeć).	114
Tabela 64. Oszacowanie kosztu jednostkowego substancji czynnych stosowanych w ramach SoC (MZ 21/06/2022, DGL 08/06/2022).	115
Tabela 65. Wyniki kierunkowej analizy wrażliwości: anifrolumab + SoC vs SoC (wartości maksymalne) – efekt w postaci lat życia.	121
Tabela 66. Wyniki kierunkowej analizy wrażliwości: anifrolumab + SoC vs SoC (wartości minimalne) – efekt w postaci lat życia.	122
Tabela 67. Wyjściowa częstość i udział uszkodzeń narządów wg wskaźnika SDI (populacja łączna TULIP-1 i TULIP- 2).	125
Tabela 68: Rozkład pacjentów z odpowiedzią na leczenie wg skali SLEDAI-2K po 52 tygodniach leczenia (populacja łączna TULIP-1 i TULIP-2).	125
Tabela 69. Parametry modelu regresji dla ciężkiego zaostrzenia SLE od wartości wyjściowej do oceny odpowiedzi wg skali SLEDAI po 52 tygodniach (populacja łączna TULIP-1 i TULIP-2).	126
Tabela 70. Parametry modelu regresji dla łagodnego / umiarkowanego zaostrzenia SLE od wartości wyjściowej do oceny odpowiedzi wg skali SLEDAI po 52 tygodniach (populacja łączna TULIP-1 i TULIP-2).	127

Saphnelo™ (anifrolumab)

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

Tabela 71. Dane wyjściowe dla zmiany wartości wskaźnika SLEDAI-2K od stanu początkowego do oceny odpowiedzi wg skali SLEDAI-2K po 52 tygodniach (populacja łączna <i>TULIP-1</i> i <i>TULIP-2</i>).	127
Tabela 72. Parametry modelu regresji dla średniego dziennego zużycia GKS w pierwszych 52 tygodniach (populacja łączna <i>TULIP-1</i> i <i>TULIP-2</i>).	127
Tabela 73. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do analizy <i>John Hopkins Lupus Cohort</i> (ocena efektywności belimumabu vs SoC, przeprowadzona dla NICE).	128
Tabela 74. Oszacowanie rocznej zmiany wartości wskaźnika SLEDAI w okresie ≥ 2 lat od rozpoczęcia badania; pacjenci leczeni SoC; w oparciu o dane z analizy JHC.	128
Tabela 75. Ocena liczby tygodni występowania zaostrzeń SLE o nasileniu łagodnym lub umiarkowanym w ciągu roku, w okresie ≥ 2 lat od rozpoczęcia badania; ocena w oparciu o dane zbiorcze z badań <i>TULIP-1</i> i <i>TULIP-2</i>	129
Tabela 76. Ocena liczby tygodni występowania zaostrzeń SLE o nasileniu ciężkim w ciągu roku, w okresie ≥ 2 lat od rozpoczęcia badania; ocena w oparciu o dane zbiorcze z badań <i>TULIP-1</i> i <i>TULIP-2</i>	129
Tabela 77. Oszacowanie średniej dziennej dawki GKS w okresie ≥ 2 lat od rozpoczęcia badania; pacjenci leczeni SoC, anifrolumabem lub belimumabem; w oparciu o dane z analizy JHC.	129
Tabela 78. Częstość uszkodzeń narządów według wskaźnika SDI (dane z analizy JHC).	130
Tabela 79. Modele przeżycia, kohorta <i>Johns Hopkins Lupus</i> ; z uwzględnieniem częstości uszkodzeń narządów według wskaźnika SDI u pacjentów z SLE.	131
Tabela 80. Model regresji przeżycia (Weibulla) dla rocznego ryzyka zgonu na podstawie kohorty JHC.	133
Tabela 81. Zestawienie kosztów osiągniętych w modelu (analiza dodatkowa w populacji rejestracyjnej).	134
Tabela 82. Zestawienie efektów zdrowotnych osiągniętych w modelu – po 52 tygodniach (analiza dodatkowa w populacji rejestracyjnej).	134
Tabela 83. Zestawienie efektów zdrowotnych osiągniętych w modelu – horyzont dożywności (analiza dodatkowa w populacji rejestracyjnej).	135
Tabela 84. Wyniki analizy CUA i CEA: anifrolumab + SoC vs SoC (analiza dodatkowa w populacji rejestracyjnej).	136
Tabela 85. Wyniki analizy progowej: anifrolumab + SoC vs SoC (analiza dodatkowa w populacji rejestracyjnej).	137

Spis Wykresów

Wykres 1. Diagram opisujący proces wyszukiwania analiz ekonomicznych dla anifrolumabu (produkt leczniczy Saphnelo).	24
Wykres 2. Rozkład średniego czasu do zakończenia leczenia anifrolumabem (analiza podstawowa).	51
Wykres 3. Diagram opisujący proces wyszukiwania: użyteczności związane z przebiegiem SLE.	58
Wykres 4. Zakres zmienność wartości ICUR w ramach kierunkowej analizy wrażliwości.	99
Wykres 5. Wykres rozrzutu inkrementalnych wyników probabilistycznej analizy wrażliwości; ANI vs SoC.	102

Saphnelo™ (anifrolumab)

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

Wykres 6. Krzywa prawdopodobieństwa kosztów-efektywności: anifrolumab + SoC vs SoC.....	103
Wykres 7. Wpływ pandemii COVID-19 na ryzyko zgonu w Polsce.....	113

Saphnelo™ (anifrolumab)

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

Piśmiennictwo

- AKL 2022** *Saphnelo™* [redacted] Analiza kliniczna: Saphnelo (anifrolumab) w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia. Aestimo s.c. Kraków, 2022.
- Al Sawah 2015** Al Sawah S, Zhang X, Zhu B, et al. Effect of corticosteroid use by dose on the risk of developing organ damage over time in systemic lupus erythematosus-the Hopkins Lupus Cohort. *Lupus Sci Med.* 2015;2(1):e000066.
- AOTMiT 060/2013** Rekomendacja nr 82/2013 z dnia 8 lipca 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Benlysta (belimumab), proszek do sporządzania koncentratu do roztworu do infuzji, 120 mg, kod EAN 5909990881123; Benlysta (belimumab), proszek do sporządzania koncentratu do roztworu do infuzji, 400 mg, kod EAN 5909990881130 w ramach programu lekowego: „Leczenie aktywnej postaci toczenia rumieniowatego układowego (SLE) przy wykorzystaniu substancji czynnej belimumab”.
- Dostęp on-line pod adresem: <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2012-2015?id=871>
- Data ostatniego dostępu: 11.04.2022 r.
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0. Warszawa, sierpień 2016.
- APD 2022** *Saphnelo™* [redacted], Analiza problemu decyzyjnego: Saphnelo (anifrolumab) w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia. Aestimo s.c. Kraków, 2022.
- Bernatsky 2006** Bernatsky S, Boivin JF, Joseph L, et al. Mortality in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2006;54(8):2550-2557.
- Bexelius 2013** Bexelius C, Wachtmeister K, Skare P, Jönsson L, Vollenhoven R van. Drivers of cost and health-related quality of life in patients with systemic lupus erythematosus (SLE): a Swedish nationwide study based on patient reports. *Lupus.* 2013;22(8):793-801. doi:10.1177/0961203313491849
- CADTH 2017** CADTH. Guidelines for the economic evaluation of health technologies: Canada. 4th ed. Ottawa: CADTH; March 2017.
- Chatham 2021** Chatham WW, Furie R, Saxena A, et al. Long-Term Safety and Efficacy of Anifrolumab in Adults With Systemic Lupus Erythematosus: Results of a Phase II Open-Label Extension Study. *Arthritis Rheumatol.* 2021;73(5):816-825.
- ChPL 2022** *Saphnelo™* Charakterystyka Produktu Leczniczego Saphnelo™ z dnia 21.02.2022 r., opublikowana na stronie EMA. Dostęp on-line pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/saphnelo>
- Data ostatniego dostępu: 11.04.2022 r.
- DGL 08/06/2022** Informacja o wielkości kwoty refundacji i pozostałych parametrów określonych w ustawie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za rok 2021 r.
- <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8218.html>
- EY 2017** Koszty POChP w Polsce. Opracowanie przygotowane przez Ernst & Young na zlecenie GSK Services Sp. z o.o. Luty 2017.

Saphnelo™ (anifrolumab)

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

- Dostęp on-line pod adresem: https://assets.ey.com/content/dam/ey-sites/ey-com/en_pl/topics/eat/pdf/03/ey-raport-ey-koszty-poch.pdf
- Fanouriakis 2019 (EULAR 2019)** Fanouriakis A, Kostopoulou M, Alunno A, et al. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2019;78(6):736-745.
- Fanouriakis 2020 (EULAR/ERA-EDTA 2019)** Fanouriakis A, Kostopoulou M, Cheema K, Anders HJ, Aringer M, Bajema I, Boletis J, Frangou E, Houssiau FA, Hollis J, Karras A, Marchiori F, Marks SD, Moroni G, Mosca M, Parodis I, Praga M, Schneider M, Smolen JS, Tesar V, Trachana M, van Vollenhoven RF, Voskuyl AE, Teng YKO, van Leew B, Bertsias G, Jayne D, Boumpas DT. 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. *Ann Rheum Dis.* 2020 Jun;79(6):713-723.
- FDA 2021** U.S. Food and Drug Administration. Biologics License Application. r Saphnelo™ (anifrolumab-fnia). Dostęp on-line pod adresem: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/applletter/2021/761123Orig1s000ltr.pdf
Data ostatniego dostępu: 08.04.2022 r.
- Golicki 2019** Golicki D, Jakubczyk M, Graczyk K, Niewada M. Valuation of EQ-5D-5L Health States in Poland: the First EQ-VT-Based Study in Central and Eastern Europe. *Pharmacoeconomics.* 2019 Sep;37(9):1165-1176. doi: 10.1007/s40273-019-00811-7. PMID: 31161586; PMCID: PMC6830402.
- Gomez 2020** Gomez A, Soukka S, Johansson P, et al. Use of Antimalarial Agents Is Associated with Favourable Physical Functioning in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *JCM.* 2020;9(6):1813. doi:10.3390/jcm9061813
- Gordon 2018 (BSR 2018)** Gordon C, Amisshah-Arthur MB, Gayed M, et al. The British Society for Rheumatology guideline for the management of systemic lupus erythematosus in adults. *Rheumatology (Oxford).* 2018;57(1):e1-e45.
- GUS 2020** Trwanie życia w 2019 r. Analizy Statystyczne. Główny Urząd Statystyczny Dostęp on-line: https://stat.gov.pl/files/gfx/portalinformacyjny/pl/defaultaktualnosci/5470/2/14/1/trwanie_zycia_2020.pdf
Data oststniego dostępu: 29.06.2022 r.
- GUS 2021** Trwanie życia w zdrowiu w 2020 r. Dostęp on-line: <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-zdrowiu-w-2020-r-,5,1.html>
Data ostatniego dostępu: 29.06.2022 r.
- Harrison 2012** Harrison MJ, Ahmad Y, Haque S, et al. Construct and Criterion Validity of the Short Form-6D Utility Measure in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *J Rheumatol.* 2012;39(4):735-742. doi:10.3899/jrheum.110648
- Heijke 2020** Heijke R, Björk M, Frodlund M, McDonald L, Alemao E, Sjöwall C. Relationship between remission, disease activity and patient-reported outcome measures in patients with recent-onset systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2020;29(6):625-630. doi:10.1177/0961203320912338
- Kaplon 2022** Kaplon H, Chenoweth A, Crescioli S, Reichert JM. Antibodies to watch in 2022. *MAbs.* 2022;14(1):2014296.
- KDIGO 2021** KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline For The Management Of Glomelural Dideases. *Kidney International* 2021; 100: S1–S276
Dostęp on-line pod adresem: <https://www.kidney-international.org/action/showPdf?pii=S0085-2538%2821%2900562-7>
Data ostatniego dostępu: 21.02.2022 r.

Saphnelo™ (anifrolumab)

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

- Keystone 2013** Keystone EC, van der Heijde D, Kavanaugh A, et al. Clinical, functional, and radiographic benefits of longterm adalimumab plus methotrexate: final 10-year data in longstanding rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2013;40(9):1487-1497.
- Manzi 2021** Manzi S, Furie R, Morand E, Tanaka Y, Abreu G, Lindholm C, Tummala R. SLE Treatment History and Anifrolumab Efficacy by Baseline Standard Therapies in Patients with SLE from 2 Phase 3 Trials. ACR Convergence 2021, ABSTRACT NUMBER: 1739
- Murphy 2013** Murphy DR, Klein RW, Smolen LJ, Klein TM, Roberts SD. Using Common Random Numbers in Health Care Cost-Effectiveness Simulation Modeling. *Health Serv Res.* 2013;48(4):1508-1525. doi:10.1111/1475-6773.12044
- Murray 2021** Murray K, Turk M, Alammari Y, et al. Long-term remission and biologic persistence rates: 12-year real-world data. *Arthritis Res Ther.* 2021;23(1):25.
- MZ 08/01/2021** 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, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
- MZ 21/06/2022** Obwieszczenie z dnia 21 czerwca 2022 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2022 roku.
- NFZ 79/2022/DSOZ** ZARZĄDZENIE NR 79/2022/DSOZ PREZESA NARODOWEGO FUNDUSZU ZDROWIA z dnia 29 czerwca 2022 r. w sprawie warunków zawarcia i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju podstawowa opieka zdrowotna.
- NFZ 50/2022/DSM** Zarządzenie NR 50/2022/DSM Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 14 kwietnia 2022 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie świadczenia w szpitalnym oddziale ratunkowym oraz w zakresie świadczenia w izbie przyjęć
- NFZ 61/2022/DSOZ** Zarządzenie Nr 61/2022/DSOZ z dnia 06-05-2022 w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna.
- NFZ 71/2022 DGL** Zarządzenie Nr 71/2022/DGL z dnia 01-06-2022 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe.
- NICE 2013** National Institute for Health and Care Excellence. Guide to the methods of technology appraisal 2013. Guide to the methods of technology appraisal 2013. Published April 2013.
- NICE 2021; NICE 2016, NICE 2011** NICE. Belimumab for treating active autoantibody-positive systemic lupus erythematosus. Technology appraisal guidance [TA752]. Dostęp on-line pod adresem: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta752>
Data ostatniego dostępu: 11.04.2021 r.
- O’Kane 2021 (BAD 2021)** O’Kane D, McCourt C, Meggitt S, D’Cruz DP, Orteu CH, Benton E, Wahie S, Utton S, Hashme M, Mohd Mustapa MF, Exton LS; British Association of Dermatologists’ Clinical Standards Unit. British Association of Dermatologists guidelines for the management of people with cutaneous lupus erythematosus 2021. *Br J Dermatol.* 2021;185(6):1112-1123.
- Parodis 2019** Parodis I, Lopez Benavides AH, Zickert A, et al. The Impact of Belimumab and Rituximab on Health-Related Quality of Life in Patients With Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Care Res.* 2019;71(6):811-821. doi:10.1002/acr.23718

- Petri 2014** Petri M, Bechtel B, Dennis G, et al. Burden of corticosteroid use in patients with systemic lupus erythematosus: Results from a Delphi panel. *Lupus*. 2014;23(10):1006-1013.
- Shah 2013** Shah M, Chaudhari S, McLaughlin T, et al. Cumulative Burden of Oral Corticosteroid Adverse Effects and the Economic Implications of Corticosteroid Use in Patients With Systemic Lupus Erythematosus. *Clin Ther*. 2013;35(4):486-497.
- Shi 2021** Shi Y, Li M, Liu L, et al. Relationship between disease activity, organ damage and health-related quality of life in patients with systemic lupus erythematosus: A systemic review and meta-analysis. *Autoimmunity Reviews*. 2021;20(1):102691. doi:10.1016/j.autrev.2020.102691
- Stajszczyk 2020** Stajszczyk M., Władysiuk M., Rutkowski J. Leczenia chorób zapalnych stawów w Polsce. Wpływ zniesienia ograniczeń czasu leczenia oraz optymalizacji dawkowania w programach lekowych na budżet płatnika publicznego. CEESTAHC / Polskie Towarzystwo Reumatologiczne, Kraków, 2020.
- Strand 2013** Strand V, Galateanu C, Pushparajah D, et al. Limitations of current treatments for systemic lupus erythematosus: a patient and physician survey. *Lupus*. 2013;22(8):819-826. doi:10.1177/0961203313492577
- Stull 2022** Stull D, O'Quinn S, Williams B, et al. Causal cascade of direct and indirect effects of anifrolumab on patient-reported outcomes: structural equation modelling of two Phase 3 trials. *Rheumatology*. Published online March 11, 2022:keac138. doi:10.1093/rheumatology/keac138
- UR NFZ 3/2022** Uchwała Nr 3/2022/IV Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 16 marca 2022 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2021 r.
- Urowitz 2021** Urowitz MB, Gladman DD, Ibanez D, et al. Effect of Disease Activity on Organ Damage Progression in Systemic Lupus Erythematosus: University of Toronto Lupus Clinic Cohort. *J Rheumatol*. 2021;48(1):67-73.
- Ustawa 2011** Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696; tekst jednolity z dnia 13 stycznia 2022 r. Dz.U. 2022 poz. 463)
- Weinblatt 2011** Weinblatt ME, Bathon JM, Kremer JM, et al. Safety and efficacy of etanercept beyond 10 years of therapy in North American patients with early and longstanding rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63(3):373-382.
- Wollenhaupt 2019** Wollenhaupt J, Lee EB, Curtis JR, et al. Safety and efficacy of tofacitinib for up to 9.5 years in the treatment of rheumatoid arthritis: final results of a global, open-label, long-term extension study. *Arthritis Res Ther*. 2019;21(1):89.
- Woźniacka 2018 (PTD 2018)** Woźniacka A, Sysa-Jędrzejowska A, Reich A, Szepietowski J, Błaszczyk M, Lis-Święty A, Wojas-Pelc A, Krasowska D, Maj J, Rudnicka L. Cutaneous lupus erythematosus. Diagnostic and therapeutic recommendations of the Polish Dermatological Society. *Przegl Dermatol* 2018; 105: 244-263.
- Zhang 2019** Zhang L, Geng S, Qian L, et al. Multidisciplinary care in patients with systemic lupus erythematosus: a randomized controlled trial in China. *Int J Clin Pharm*. 2019;41(5):1247-1255. doi:10.1007/s11096-019-00870-y