

## Liečivo anifrolumab (Saphnelo) ako prídavná liečba u dospelých pacientov s aktívnym systémovým lupus erythematosus napriek štandardnej liečbe.

### Hodnotenie zdravotníckej technológie

#### Zrýchlené hodnotenie lieku

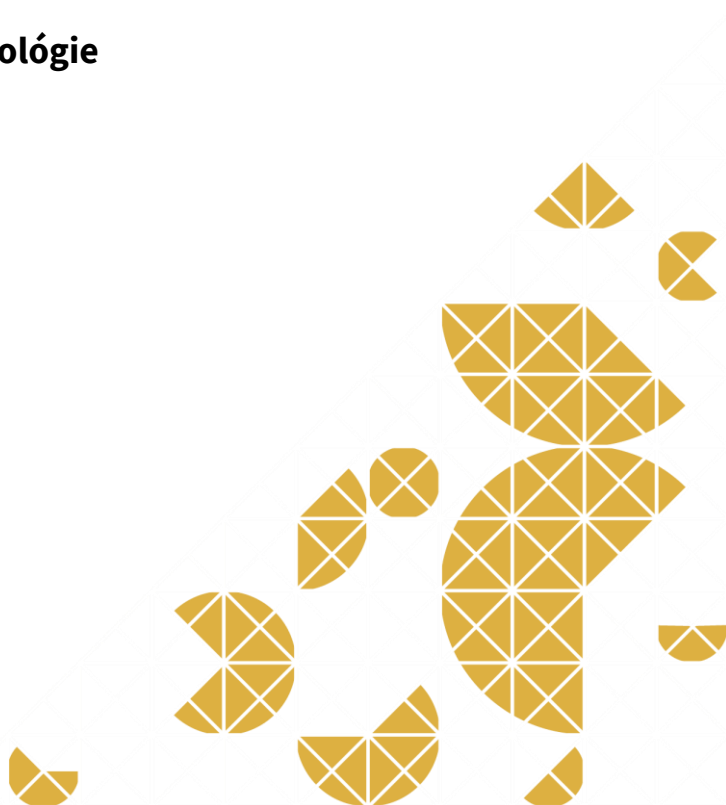
**Číslo žiadosti:**  
29945

**ATC skupina:**  
L04AA51

**ŠÚKL kód:**  
9744D

**Publikované dňa:**  
22.01.2025

**Link:**  
<https://niho.sk/publikovane-projekty/>



## **INFORMÁCIE O OBSAHU**

### **Vydavateľ:**

Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve  
Zámocké schody 2/A, 811 01, Bratislava

### **Zodpovedný za obsah:**

Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve  
Zámocké schody 2/A, 811 01, Bratislava  
<https://niho.sk/>

Hodnotenia zdravotníckych technológií Národného inštitútu pre hodnotu a technológie v zdravotníctve sú dostupné na internetovom sídle <https://niho.sk/>

Hodnotenie číslo: ZHL103

## Obsah

Obsah .....	3
Použité skratky .....	4
Záver odborného hodnotenia .....	6
Časový prehľad priebehu hodnotenia .....	9
1. Predmet hodnotenia .....	10
1.1. Výskumné otázky .....	10
1.2. Inklúzne kritériá .....	10
2. Metóda .....	12
2.1. Výskumné podotázky .....	12
2.2. Zdroje použité pri tvorbe hodnotenia .....	12
3. Zdravotný problém a postavenie v klinickej praxi .....	15
3.1. Základná charakteristika ochorenia (A0002, A0003, A0005, A0006, H0002, H0200) .....	15
3.2. Diagnostika ochorenia (A0024) .....	16
3.3. Manažment a liečba pacienta (A0025) .....	16
3.4. Opis intervencie (B0001) .....	17
3.5. Registrácia technológie (A0020) .....	17
3.6. Stav kategorizácie na Slovensku (A0020) .....	18
3.7. Požadované podmienky úhrady (A0001, A0007) .....	18
3.8. Relevantné komparátory (B0001) .....	18
3.9. Postupy nepovažované za relevantné komparátory .....	19
4. Hodnotenie klinickej účinnosti a bezpečnosti .....	20
4.1. Klinické štúdie a nepriame porovnanie pre ukazovatele účinnosti .....	20
4.2. Výsledky účinnosti .....	21
4.3. Klinické štúdie a nepriame porovnanie pre ukazovatele bezpečnosti .....	23
4.4. Výsledky bezpečnosti .....	23
4.5. Diskusia k hodnoteniu klinickému prínosu .....	25
5. Hodnotenie nákladovej efektívnosti .....	27
5.1. Hodnotenie vstupov a fungovania predloženého farmako-ekonomického modelu (E0012, E0013) .....	27
5.2. Hodnotenie výsledkov farmako-ekonomického modelu (E0006) .....	29
5.3. Analýza citlivosti a neistota výsledku (G0007) .....	30
6. Hodnotenie dopadu na rozpočet .....	31
6.1. Vyjadrenie NIHO k adekvátnosti základného scenáru predloženého DR .....	31
6.2. Projektovaný dopad na rozpočet podľa NIHO .....	33
7. Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty .....	34
7.1. Etická analýza .....	34
7.2. Organizačné aspekty .....	35
7.3. Sociálno-pacientske aspekty .....	35
8. Zdroje .....	37
9. Apendix .....	39
9.1. Komunikácia s klinickými odborníkmi .....	39
9.2. Komunikácia s držiteľom registrácie .....	40

## Tabuľky

Tabuľka 1: PICO – Inklúzne kritériá .....	10
Tabuľka 2: Definícia závažnosti SLE .....	15
Tabuľka 3: Prepočet maximálnej ceny vo verejnej lekárni pre rok 2025 (DPH 5 %) .....	18
Tabuľka 4: Prehľad relevantných klinických štúdií .....	20
Tabuľka 5: Počet účastníkov, ktorí dosiahli odpoveď na liečbu podľa SRI-4 v 52. týždni štúdie TULIP-1 .....	22
Tabuľka 6: Výsledok nepriamych porovnaní ITC1 a ITC2 v ukazovateli SRI-4 .....	22
Tabuľka 7: Počet účastníkov, ktorí splnili ukazovateľ BICLA v 52. týždni štúdie TULIP-2 .....	22
Tabuľka 8: Kvalita života podľa dotazníka SF-36 z klinických štúdií TULIP-1 a TULIP-2 v 52. týždni .....	23

Tabuľka 9: Kvalita života podľa dotazníka SF-36 z klinických štúdií TULIP-1 a TULIP-2 v 52. týždni.....	23
Tabuľka 10: Výsledky základného scenára predloženého DR .....	29
Tabuľka 11: Výsledky ekonomického modelu podľa NIHO .....	30
Tabuľka 12: odporúčanie dodatočnej zľavy podľa miery neistoty.....	30
Tabuľka 13: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO – scenár hornej hranice, rozpočítané na roky.....	33
Tabuľka 14: Odhadovaný dopad na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na obdobia .....	33

## Obrázky

Obrázok 1: Manažment SE bez poškodenia obličiek podľa EULAR 2023 .....	17
Obrázok 2: Predĺženie klinických štúdií TULIP-1 a TULIP-2 .....	21
Obrázok 3: Podiel pacientov vykazujúcich zlepšenie väčšie alebo rovné ako je MCID v 52. týždni v dotazníku SF-36 .....	23
Obrázok 4: Bezpečnosť z klinickej štúdie TULIP-2.....	24
Obrázok 5: Bezpečnosť z LTE pre poolovanú populáciu štúdií TULIP (52. – 216. týždeň).....	25

## Použité skratky

AE	adverse event - nežiaduca udalosť
AESI	AE of special interest - nežiaduca udalosť špeciálneho záujmu
ANIF	anifrolumab
Anti-dsDNA	anti-double stranded deoxyribonucleic acid - voči dvojspirálovej deoxyribonukleovej kyseline
ATMP	advanced therapy medicinal product - liek na inovatívnu liečbu
BELI	belimumab
BICLA	BILAG-based Combined Lupus Assessment - kombinované hodnotenie lupusu na základe BILAG
BILAG	British Isles Lupus Assessment Group - skupina pre hodnotenie lupusu na Britských ostrovoch
BSC	best supporting care - najlepšia podporná liečba
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health - Kanadská agentúra pre lieky a technológie v zdravotníctve
CDA	Canada's Drug Agency - Kanadská lieková agentúra
CI	confidence interval - interval spoľahlivosti
CLASI	Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index - Index závažnosti a plochy poškodenia kože pri ochorení lupus erythematosus
CMA	Cost Minimization Analysis - analýza minimalizácie nákladov
CrI	credible interval - interval kredibility
CUA	Cost-Utility Analysis - analýza užitočnosti nákladov
DAE	AE leading to treatment discontinuation - nežiaduca udalosť vedúca k ukončeniu liečby
DPH	daň z pridanej hodnoty
DR	držiteľ registrácie
EAIR	exposure-adjusted incident rate - miera incidencie upravená o expozíciu
EMA	European Medicines Agency – Európska lieková agentúra
EQ-5D-5L	The EuroQol five-dimensions – Dotazník kvality života EuroQoL skupiny, 5 hodnotených oblastí, 5 úrovní odpovede
EULAR	The European Alliance of Associations for Rheumatology - Európska aliancia reumatologických združení
HRQoL	health-related quality of life - kvalita života súvisiaca so zdravím
HTA	Health Technology Assessment - Hodnotenie zdravotníckej technológie

ICUR	Incremental cost-utility ratio - pomer inkrementálnych nákladov a prínosov
IO	indikačné obmedzenie
ITC	indirect treatment comparison - nepriame porovnanie
LN	lupusová nefritída
LTE	long-term extension - dlhodobé predĺženie
MCID	minimum clinically important difference - minimálny klinicky významný rozdiel
MCS	mental component summary - súhrn mentálnej zložky
MKCH-10	Medzinárodná klasifikácia chorôb - 10. revízia
MZ	Ministerstvo zdravotníctva
NCZI	Národné centrum zdravotníckych informácií
NICE	The National Institute for Health and Care Excellence - Národný inštitút pre excelentnosť v oblasti zdravotníctva
NIHO	Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve
OR	odds ratio - pomer šancí
OS	overall survival - celkové prežívanie
PCS	physical component summary - súhrn fyzickej zložky
PGA	Physician's Global Assessment - celkové hodnotenie lekára
PLA	placebo
protilátky anti-dsDNA	protilátky voči dvojšpirálovej deoxyribonukleovej kyseline - anti-double stranded deoxyribonucleic acid antibodies
QALY	quality-adjusted life year - rok života v štandardizovanej kvalite
REU	reumatológ
SAE	serious AE - závažná nežiaduca udalosť
SF-36	Short Form-36 - Dotazník kvality života hodnotiaci 36 položiek
SLE	Systémový lupus erythematosus
SLEDAI-2K	SLE Disease Activity Index 2000 - Index aktivity ochorenia SLE
SoC	standard of care - štandardná liečba
SPC	Summary of product characteristics - Súhrn charakteristických vlastností lieku
SRI	SLE Responder Index - index pacientov so SLE s odpoveďou
SUKL	Státní ústav pro kontrolu léčiv
TOT	time on treatment - zotrvanie na liečbe
VAS	Visual Analogue Scale - vizuálna analógová škála
VZP	verejné zdravotné poistenie
ZKL	Zoznam kategorizovaných liekov

## Záver odborného hodnotenia

### Odporúčanie

Podľa § 3 zákona 358/2021 Z. z. Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve (NIHO) odporúča **nevyhovieť** žiadosti o kategorizovanie lieku Saphnelo v indikácii prídavná liečba u dospelých pacientov s aktívnym systémovým lupus erythematosus, ktorí majú pozitivitu autoprotilátok a vysoký stupeň aktivity ochorenia (napr. pozitivitu anti-dsDNA a nízke hladiny komplementu), napriek štandardnej liečbe, **pokiaľ:**

- **držiteľ registrácie (DR) neupraví požadovanú výšku úhrady** na maximálne ■■■ € za balenie, čo zodpovedá ■■■ % zľave voči očakávanej maximálnej úhrade vo verejnej lekární pri 5 % DPH vo výške 886,92 €. Uvedenú výšku úhrady považujeme za maximálnu možnú pre splnenie kritérií nákladovej efektívnosti podľa §7 zákona 363/2011 Z. z.

Výsledok hodnotenia nákladovej efektívnosti je pri uvedenej úhrade spojený s nízkou mierou neistoty, že v klinickej praxi nebudú splnené kritériá nákladovej efektívnosti.

### Odôvodnenie

#### Problematika a vzniknutá záťaž ochorením pre pacienta

- Systémový lupus erythematosus (SLE) je autoimunitné zápalové ochorenie postihujúce viacero orgánových systémov. SLE sa preto vyznačuje veľmi rozmanitým klinickým obrazom. Etiológia ochorenia nie je úplne objasnená. Úlohu v rozvoji SLE má genetická predispozícia, hormonálny profil pacienta a vplyv prostredia. SLE sa prejavuje celkovými symptómami (febrility, únava, úbytok hmotnosti), postihnutím kĺbov, šliach, kože, obličiek, pľúc, kardiovaskulárneho, nervového, hematopoetického systému a iných orgánov a systémov. Dermálne prejavy zahŕňajú charakteristický erytém na tvári v tvare motýľa, diskoidný erytém, fotosenzitivitu, ulcerácie v ústnej dutine. Klinický obraz kožných prejavov je tiež veľmi variabilný, od miernych mukokutánnych prejavov až po veľmi ťažké život ohrozujúce ochorenie s multiorgánovým postihnutím. Kvalita života pacientov so SLE je znížená obzvlášť v prípade zlyhania obličiek a následnej dialýzy, resp. transplantácie. Väčšina pacientov má recidivujúco-remitujúce ochorenie. V súčasnosti sa SLE považuje za nevyliciteľné ochorenie, cieľom je dosiahnutie remisie.
- Hodnotený liečebný režim:
  - **ANIF** = anifrolumab
- Komparátorom je:
  - **BELI** = belimumab

#### Klinický dôkaz a jeho limitácie

- **Akceptujeme predpoklad podobného účinku ANIF a komparátora BELI na základe výsledkov 2 nepriamych porovnaní** (ITC z angl. indirect treatment comparison). ANIF preukázal prínos v liečbe pacientov so SLE v porovnaní s BELI prostredníctvom ukazovateľa SRI-4 v ITC2. Výsledky ITC1 nepreukázali prínos ANIF voči BELI v uvedenom ukazovateli. Predpoklad DR o podobnej účinnosti je spojený s pozitívnou neistotou.
- **Mortalita nebola predmetom nepriamych porovnaní ANIF voči BELI.**
- **Podľa výsledkov ITC1 dosiahol ANIF v ukazovateli SRI-4 (z angl. SLE Responder Index 4) numericky horší výsledok ako BELI** vyjadrený ako pomer šancí (OR, z angl. odds ratio) BELI vs. ANIF OR = 1,04; (95 % CrI: 0,74 – 1,45). Výsledky nedosiahli úroveň štatistickej významnosti. Zdôrazňujeme však, že štatisticky nesignifikantný rozdiel nie je automaticky dôkazom podobného účinku.  
**Podľa výsledkov ITC2 mala liečba ANIF numericky a štatisticky významne lepší výsledok v ukazovateli SRI-4 v porovnaní s BELI** (ANIF vs. BELI OR = 2,61; 95 % CI: 1,22 – 5,58).
- **DR nedodal komparatívne porovnanie kvality života ANIF voči BELI, k dispozícii máme len porovnanie ANIF voči PLA.** Zlepšenie kvality života u pacientov užívajúcich ANIF voči PLA ■■■■ v klinických štúdiách TULIP na základe dotazníkov EQ-5D a SF-36 preukázané.
- **DR nedodal komparatívne porovnanie bezpečnosti ANIF voči BELI,** k dispozícii máme len porovnanie ANIF voči PLA. Podávanie lieku Saphnelo v porovnaní voči PLA zvyšuje riziko infekcií (napr. herpes zoster) a udalostí súvisiacich s infúznym podaním lieku. Komparatívne porovnanie bezpečnosti

ANIF voči BELI nebolo vykonané. Bezpečnostný profil ANIF a BELI považujeme za podobný, hoci je tento predpoklad spojený s neistotou. Možnú rozdielnú účinnosť a/alebo bezpečnostný profil medzi ANIF a BELI naznačuje rozdielne zotrvanie na liečbe medzi ANIF a BELI.

- **Validita oboch nepriamych porovnaní je zatažená heterogenitou zahrnutých štúdií.** Keďže **bezpečnosť nebola predmetom nepriamych porovnaní**, limitáciou je predpoklad podobného bezpečnostného profilu ANIF a BELI. V nepriamych porovnaníach bol prínos ANIF voči BELI hodnotený na základe ukazovateľa SRI-4, v ktorom v klinickej štúdií TULIP-1 nebol preukázaný prínos ANIF voči PLA. Za optimálnejšie by sme považovali zhodnotenie klinického prínosu ANIF voči BELI v nepriamych porovnaníach na základe ukazovateľa BICLA, v ktorom bol prínos ANIF voči PLA v klinickej štúdií TULIP-2 preukázaný.

#### **Analýza nákladovej efektívnosti a jej limitácie**

- **Liek Saphnelo pri hodnotenej výške úhrady 886,92 € nespĺňa podmienku nákladovej efektívnosti podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z. z.**
- DR predložil analýzu minimalizácie nákladov (CMA, z angl. Cost Minimization Analysis). V pôvodnom nastavení od DR bol ANIF šetriaci v každom z 5 modelovaných rokov voči komparátoru BELI. Spolu za všetkých 5 rokov dosiahol ANIF úsporu nákladov ■■■ €. V predloženej základnej scenári sme identifikovali viacero nedostatkov, ktoré sme upravili na klinicky hodnovernejšie.
- Podľa NIHO nastavenia dosahuje ANIF vyššie náklady voči najlacnejšej liekovej forme s obsahom BELI o rozdiel ■■■ € za celoživotný časový horizont.

**Aby liek Saphnelo spĺňal kritériá nákladovej efektívnosti podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z. z., úhrada za jedno balenie môže byť maximálne vo výške ■■■ €, čo predstavuje zľavu ■■■ % oproti maximálnej úhrade vo verejnej lekární vo výške 886,92 € pri 5 % DPH.**

- **Výsledok hodnotenia nákladovej efektívnosti je spojený s nízkou neistotou**, že v klinickej praxi nebudú splnené kritériá nákladovej efektívnosti.
- Vzhľadom na skutočnosť, že neakceptujeme 5-ročný časový horizont v DR vykonanej CMA a zapracovanie NIHO preferovaného celoživotného horizontu do DR predloženej CMA nebolo možné, v nastavení podľa NIHO sme využili vlastný CMA model. Nižšie uvádzame hlavné rozdiely medzi CMA v NIHO nastavení oproti pôvodnému nastaveniu modelu od DR. Všetky úpravy vychádzajú zo zistených nedostatkov a sú detailnejšie popísané v časti 5.1:

Hlavné rozdiely medzi CMA v NIHO nastavení a CMA podľa DR (zoradené podľa poradia v texte):

- Preferujeme celoživotný časový horizont oproti 5-ročnému časovému horizontu podľa DR.
- Aplikujeme 28-dňový cyklus, nie cyklus o dĺžke jedného kalendárneho mesiaca.
- Pre účely modelovania nákladov na infúzne podávaný BELI vychádzame v NIHO nastavení z priemernej hmotnosti poolovanej populácie klinických štúdií TULIP, ktorú dodal DR v Žiadosti o súčinnosť č. 1.
- V NIHO nastavení zohľadňujeme rôzne zotrvanie na liečbe medzi ANIF a BELI.
- V prípade komparátorov upravujeme jednotkové náklady na lieky podľa ZKL 01/2025. V prípade lieku Saphnelo pri požadovanej úhrade vychádzame z očakávanej maximálnej ceny vo verejnej lekární s 5 % DPH.
- V NIHO nastavení vykonávame CMA voči lieku s obsahom BELI, ktorého liečba na jeden cyklus vychádza najlacnejšie (t. j. voči subkutánnej injekčnej forme).

#### **Dopad na rozpočet**

- **Odhadujeme sumárnu úhradu VZP (verejného zdravotného poistenia) za liečbu liekom Saphnelo pri nákladovo efektívnej úhrade v tretí rok od kategorizácie vo výške ■■■ € a čistý dopad liečby liekom Saphnelo vo výške ■■■ €.** Odhad dopadu na rozpočet je spojený so strednou neistotou, ktorá vyplýva najmä z výpočtu cieľovej populácie a zotrvania na liečbe.

#### **Poznámka**

- Kritériá nákladovej efektívnosti sú používané za účelom efektívnejšieho rozdeľovania zdrojov v zdravotníctve, aby financie mohli priniesť pacientom celkovo čo najviac zdravia. Používanie prostriedkov verejného zdravotného poistenia (VZP) na nákladovo neefektívne lieky môže viesť

k zaostávaniu Slovenska v iných častiach zdravotníctva (napríklad v kvalite nemocníc, počte zdravotných sestier, dĺžke čakacích lehôt na vyšetrenia a pod.).



### Časový prehľad priebehu hodnotenia

<b>Podanie žiadosti o kategorizáciu</b>	31.10.2023
<b>Rozhodujúce začatie plynutia lehoty na vydanie rozhodnutia vo veci kategorizácie</b>	20.01.2024
<b>Začiatok NIHO hodnotenia</b>	01.08.2024 <sup>1</sup>
<b>Vydanie NIHO hodnotenia</b>	22.01.2025
<b>Celkové trvanie hodnotenia (zohľadňuje prerušenia)</b>	175 dní
<b>Trvanie od rozhodujúceho začiatku plynutia lehoty po vydanie hodnotenia (zohľadňuje prerušenia)</b>	369 dní

<sup>1</sup> Zákonom 175/2024 Z. z. vznikla NIHO povinnosť od 1.8.2024 hodnotiť všetky žiadosti o kategorizáciu, vrátane dovtedy nerozhodnutých žiadostí.

# 1. Predmet hodnotenia

## 1.1. Výskumné otázky

1. Aká je účinnosť a bezpečnosť liečiva anifrolumab v porovnaní s relevantnými komparátormi u pacientov so systémovým lupus erythematosus v slovenskom kontexte na úrovni ukazovateľov relevantných pre mortalitu, morbiditu, kvalitu života a závažné nežiaduce udalosti?
2. Splní anifrolumab zákonné kritériá nákladovej efektívnosti?
3. Aké sú ďalšie relevantné etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty týkajúce sa potenciálnej úhrady liečiva anifrolumab?

## 1.2. Inklúzne kritériá

Inklúzne kritériá relevantných klinických štúdií sú sumarizované v tabuľke nižšie.

Tabuľka 1: PICO – Inklúzne kritériá

<p>Populácia (z angl. <b>P</b>opulation)</p>	<p><b>Diagnóza</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Systémový lupus erythematosus</li> <li>• MKCH-10<sup>2</sup>: M32</li> </ul> <p><b>Populácia podľa EMA<sup>3</sup></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Prídavná liečba dospelých pacientov so stredne závažným až závažným aktívnym systémovým lupus erythematosus (SLE) pozitívnym na autoprotilátky, aj napriek štandardnej liečbe.</li> </ul> <p><b>Populácia, pre ktorú DR požaduje úhradu:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hradenú liečbu môže indikovať reumatológ ako prídavnú liečbu u dospelých pacientov s aktívnym systémovým lupus erythematosus, ktorí majú pozitívitu autoprotilátok a vysoký stupeň aktivity ochorenia (napr. pozitívitu anti-dsDNA a nízke hladiny komplementu), napriek štandardnej liečbe.</li> </ul> <p>Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne. Návrh preskripčného obmedzenia: REU (reumatológ).</p>
<p>Intervencia (z angl. <b>I</b>ntervention)</p>	<p><b>Anifrolumab (ANIF)</b></p>
<p>Komparátor (z angl. <b>C</b>ontrol)</p>	<p><b>Belimumab (BELI)</b></p>
<p>Ukazovatele (z angl. <b>O</b>utcomes)</p>	
<p>Klinická účinnosť</p>	<p><b>Mortalita</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>OS</b> (z angl. overall survival; celkové prežívanie)</li> </ul> <p><b>Morbidita</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>SRI-4</b> (The Systemic Lupus Erythematosus Responder Index; index pacientov so SLE s odpoveďou)</li> <li>• <b>BICLA</b> (British Isles Lupus Assessment Group (BILAG)-Based Composite Lupus Assessment; kombinované hodnotenie lupusu na základe skupiny pre hodnotenie lupusu na Britských ostrovoch)</li> </ul>

<sup>2</sup> Medzinárodná klasifikácia chorôb - 10. revízia

<sup>3</sup> [EMA](#) z angl. European Medicines Agency – Európska lieková agentúra.

	<b>Kvalita života</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>HRQoL</b> (z angl. health-related quality of life) meraná cez dotazník EQ-5D<sup>4</sup> a dotazníky špecifické pre ochorenie</li> </ul>
Bezpečnosť	Frekvencia výskytu závažných nežiaducich udalostí: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Závažné nežiaduce udalosti (z angl. serious adverse events)</li> <li>• Nežiaduce udalosti stupňa 3, 4, 5 (z angl. severe adverse events)</li> </ul> Nežiaduce udalosti stupňa 1 a 2 Množstvo pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu
Dizajn štúdií (z angl. Study design)	
Klinická účinnosť	Randomizované kontrolované štúdie (RCTs) a metaanalýzy z nich ak nie sú dostupné, tak: Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu Ak nie sú dostupné, tak ďalšie dáta podľa hierarchie dôkazov EBM
Bezpečnosť	RCTs a metaanalýzy z nich ak nie sú dostupné, tak: Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu Prospektívne observačné štúdie Jednoramenné štúdie
Ekonomické hodnotenie	Podklady DR k ekonomickému hodnoteniu (farmako-ekonomický rozbor, model, model dopadu na rozpočet a pod.) a ďalšie zdroje
Etické, organizačné, sociálnopacientské a právne aspekty	Vstupy od zástupcov pacientov a odborníkov a z výsledkov hodnotenia.

<sup>4</sup> [EQ-5D](#) je dotazník kvality života v súvislosti so zdravím vytvorený skupinou EuroQol (z angl. Euro Quality of Life). Dotazník obsahuje 5 zdravotných domén (mobilita, sebestačnosť, bežné aktivity, bolesť/diskomfort a úzkosť/depresia). Pacient hodnotí číselne stupeň závažnosti príznakov pomocou trojstupňovej (3L) alebo päťstupňovej (5L) škály odpovedí, výsledkom je päťciferný kód.

## 2. Metóda

### Vysvetlenie k zrýchlenému hodnoteniu:

Toto hodnotenie nie je štandardným hodnotením NIHO. Jedná sa o zrýchlené hodnotenie zdravotníckej technológie v indikácii, v ktorej je na základe žiadosti predpokladaný relatívne nižší čistý dopad na rozpočet VZP. Aplikovanie rozdielneho prístupu k rozsahu hodnotení (teda používanie tzv. „adaptívneho hodnotenia zdravotníckych technológií“) z dôvodu dopadu na rozpočet je používané aj v zahraničí. Cieľom je efektívne zameranie analytických kapacít najmä na technológie s najväčším dopadom na rozpočet a rýchlejšia dostupnosť nových technológií pre pacientov. Rovnako ako pri štandardnom hodnotení, aj pri zrýchlenom hodnotení NIHO dbá na dodržanie všetkým platných právnych predpisov. Rozdiel oproti štandardnému hodnoteniu spočíva v rozsahu relevantných zdrojov, ktoré NIHO preveruje, v hĺbke ich preverovania a v rozsahu písaného textu v hodnotení. V zrýchlenom hodnotení napríklad neuvádzame všetky údaje a nastavenia držiteľa registrácie verejne dostupné vo farmako-ekonomickom rozbere, ale iba stanoviská NIHO k jednotlivým aspektom.

### 2.1. Výskumné podotázky

Výskumné otázky z časti 1.1 boli zodpovedané pomocou podotázok z EUnetHTA Core Model 3.0, ktoré uvádzame na začiatku jednotlivých kapitol, prípadne podkapitol hodnotenia.

### 2.2. Zdroje použité pri tvorbe hodnotenia

- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (farmako-ekonomický rozbor, publikácie, farmako-ekonomický model, model dopadu na rozpočet a ďalšie zdroje).
- Klinické postupy vypracované EULAR<sup>5</sup>.
- Ručné vyhľadávanie klinických štúdií a meta-analýz v medicínskych databázach (ClinicalTrials.gov a PubMed).
- Hodnotenie EMA.
- Hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií (SÚKL<sup>6</sup>, CADTH, resp. CDA<sup>7</sup>).
- Súhrny charakteristických vlastností liekov (SPC z angl. Summary of product characteristics).
- Ručné vyhľadávanie na webových stránkach relevantných zahraničných inštitúcií, nemocníc a pacientskych organizácií.
- Vstupy od klinických odborníkov a ďalšie zdroje.

Pre účely zapojenia odborníkov a pacientskych organizácií bolo dňa 22.10.2024 zverejnené oznámenie o hodnotení na webovej stránke NIHO. Termín pre zaslanie vstupu do hodnotenia bol 05.11.2024. Do hodnotenia sa nezapojila žiadna pacientska organizácia. Odborníčka sa zapojila po oslovení zo strany NIHO s cieľom zodpovedať konkrétne otázky (podrobne diskutované v časti 9.1).

### Vysvetlenia ku používaniu informácií zo zahraničných HTA hodnotení:

*Prečo pri hodnotení klinického prínosu používame aj hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií?*

- Zohľadnenie hodnotení klinického prínosu zahraničnými HTA inštitúciami nám umožňuje predchádzať prípadnej duplicitnej práci. Môže sa stať, že hodnotíme rovnakú technológiu v porovnaní s tými istými komparátormi, ako to už v minulosti urobila zahraničná inštitúcia. V tomto prípade môžeme čerpať z jej hodnotenia a ďalej sa viac zamerať na literatúru, ktorá bola k téme publikovaná neskôr. Budovanie na systematických hodnoteniach iných HTA inštitúcií je štandardnou praxou aj v zahraničí.

*Prečo preferujeme hodnotenia anglického NICE a českého SÚKL?*

<sup>5</sup> EULAR z angl. The European Alliance of Associations for Rheumatology

<sup>6</sup> SÚKL z čes. Státní ústav pro kontrolu léčiv.

<sup>7</sup> CADTH z angl. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, CDA z angl. Canada's Drug Agency)

- NICE je celosvetovo uznávaná európska HTA inštitúcia, ktorá publikuje metodicky veľmi kvalitné a rozsiahle hodnotenia v angličtine (tzv. „committee papers“ obsahujú zvyčajne stovky strán analýzy relevantných aspektov).
- SÚKL hodnotenia sú Slovensku kontextovo najpríbuznejšie vďaka podobnej klinickej praxi, epidemiológii aj legislatívnym prvkom.
- Ďalšie inštitúcie boli vybrané na základe používanej metodiky, rozsahu informácií v publikovaných hodnoteniach a jazyku hodnotení.

*Aké informácie čerpáme zo zahraničných inštitúcií pri ekonomickom hodnotení?*

- Zahraničné HTA inštitúcie sa štandardne vyjadrujú k otázkam nastavenia ekonomického modelu, ktoré sú plne relevantné aj pre slovenskú žiadosť. NICE napríklad často na základe svojej hĺbkovej expertízy a kapacít identifikuje závažné nedostatky modelu a navrhne riešenie, ktoré hodnovernejšie zodpovedá očakávanému vývoju. Opravy relevantných nedostatkov môžu ovplyvniť výsledky nákladovej efektívnosti, poukázať na vyššiu potrebnú zľavu, a teda priniesť úsporu verejných prostriedkov. Zahraničné zistenia preto pre nás predstavujú tipy, na ktoré aspekty modelovania máme klásť zvýšený dôraz pri vlastnom komplexnom ekonomickom hodnotení žiadosti.

### **Vysvetlenie k používaniu začíernenia niektorých údajov vo verejnej verzii hodnotenia NIHO**

Vyčierňovanie vo verejnej verzii hodnotenia používame za účelom dosiahnutia výhodnejších podmienok úhrady nového lieku na Slovensku a tiež pre zníženie neistôt v hodnotení. Je zahraničným štandardom mať oddelené verejné a neverejné informácie o výške úhrady lieku. Plnú verziu hodnotenia poskytujeme MZ. Podrobnejšie vysvetlenie je k dispozícii nižšie.

- Podmienky splnenia nákladovej efektívnosti sú stanovené rôzne v jednotlivých štátoch, často závisia od ich ekonomických možností. Kým jedna výška navrhovanej úhrady lieku môže byť vzhľadom na prínos akceptovaná v Nórsku, pre Slovensko či napríklad Anglicko môže byť privysoká. Farmaceutické spoločnosti sa preto môžu v určitej miere snažiť prispôbiť cenotvorbu v jednotlivých štátoch tak, aby boli ich lieky z verejných poistení hradené pre čo najviac pacientov. To môže napríklad znamenať, že kým v Nórsku si za balenie lieku bude DR pýtať 500 eur, na Slovensku bude ochotný ho dodávať aj za 300 eur.

Európske štáty vrátane Slovenska medzi sebou vo veľkej miere porovnávajú oficiálne ceny liekov. Ak by hrozilo, že DR bude mať na Slovensku príliš nízku oficiálnu cenu lieku, mohlo by to ohroziť výšku jeho cien v iných štátoch, a teda nemuselo by sa mu oplatíť prísť na Slovensko (v zahraničí by požadovali zníženie ceny). Ceny a výšky úhrady sú pri liekoch zvyčajne úzko prepojené. Ak podmienky úhrady lieku nie sú verejne známe, k ohrozeniu zahraničných trhov nedochádza. Stáva sa preto štandardom vo svete, že popri oficiálnych cenách existujú neverejné podmienky, ktorých súčasťou sú často zľavy. Slovensko je nútené prijať tento zahraničný trend, ak chce dosiahnuť výhodnejšie podmienky úhrady.

Vo verejných hodnoteniach preto neuvádzame informácie, ktoré by mohli viesť k zisteniu neverejnej výšky úhrady, ktorú pre Slovensko navrhol DR. Vo verejných hodnoteniach tiež neuvádzame informácie, ktoré by mohli viesť k identifikovaniu výšky potrebnej zľavy pre splnenie nákladovej efektívnosti. Zvyšujeme tak pravdepodobnosť, že DR túto zľavu poskytne a liek sa stane hradeným na Slovensku (DR si neohrozí cenu v štátoch, ktoré sú ochotné zaplatiť viac ako Slovensko).

*Ktoré výsledky štandardne zverejňujeme pri hodnotení nákladovej efektívnosti?*

- Zverejňujeme výšku ICUR v NIHO preferovanom nastavení modelu. Zverejnením poskytujeme verejnosti obraz, aký pomer prínosu a nákladov prináša nová intervencia do systému. Hodnota ICUR môže tiež poskytnúť jasnú informáciu či sú splnené legislatívne podmienky nákladovej efektívnosti. Je štandardnou praxou napríklad anglického NICE zverejňovať hodnoty ICUR finálnych nastavení. Za účelom zamedzenia zistenia výšky potrebnej zľavy nezverejňujeme výsledky z pohľadu inkrementálnych nákladov a inkrementálnych prínosov.

Vplyvy jednotlivých úprav nastavení ekonomického modelu na ICUR zverejňujeme, pokiaľ nehrozí, že by sa z danej informácie dal pomerne presne odvodiť vzťah ICUR a inkrementálnych nákladov alebo inkrementálnych prínosov. Vyvarujeme sa tým situácii, aby napríklad nebolo zrejmé, že pokles dodatočných nákladov o 8-tisíc € je spojený s poklesom ICUR o 5-tisíc €/QALY. V takomto prípade, by sa mohlo dať verejne vydedukovať

z finálneho ICUR, aká výška zľavy na liek je na Slovensku potrebná, čo by znížilo pravdepodobnosť jej poskytnutia. Diskutovanie vplyvu zmien nastavení na ICUR je tiež štandardom v spomínanom anglickom NICE.

*Kedy používame začíernenie v klinickej časti alebo prípadne v iných častiach hodnotenia?*

- DR môže disponovať zásadnými neverejnými údajmi, ktoré môžu znížiť neistotu súvisiacu s hodnotením lieku. Typickou situáciou sú ešte nezverejnené nové dáta z klinickej štúdie, ktoré DR zverejní až o niekoľko mesiacov. Pre čo najrelevantnejšie zhodnotenie lieku potrebujeme mať tieto dáta k dispozícii. Aby ich DR poskytol, súhlasíme s ich vyčiernením vo verejnej časti. V opačnom prípade by hrozilo, že odporučíme nehradenie lieku vzhľadom na nedostatok dostupných dát. Začíernenie však môžeme využiť aj v prípade použitia iných neverejných informácií. Začierňovanie údajov v hodnotení podlieha individuálnemu posúdeniu autorov, v hodnoteniach sa pokúšame o čo najväčšiu možnú mieru transparentnosti.

### 3. Zdravotný problém a postavenie v klinickej praxi

Zdravotný problém a postavenie v klinickej praxi	
Element ID	Výskumná otázka
A0002	Čo je ochorenie alebo zdravotný problém v zameraní tohto hodnotenia?
A0005	Akú záťaž vytvára ochorenie pre pacientov?
H0002	Akú záťaž vytvára ochorenie pre sociálne okolie pacientov?
A0006	Aké sú konzekvencie ochorenia alebo zdravotného problému pre spoločnosť?
H0200	Aké majú pacienti skúsenosti s predmetným ochorením alebo zdravotným problémom?
A0024	Ako je ochorenie v súčasnosti diagnostikované podľa štandardných postupov a v klinickej praxi?
A0025	Aká je v súčasnosti cesta pacienta podľa štandardných postupov a v klinickej praxi?
B0001	Čo je predmetná technológia a aké má komparátory?
A0020	Pre ktoré indikácie má predmetná technológia trhovú autorizáciu alebo CE označenie?
A0001	Pre ktoré indikácie je predmetná technológia používaná?
A0007	Čo je cieľová populácia v tomto hodnotení?
A0021	Aký je status úhrady predmetnej technológie v hodnotenej indikácii v Anglicku a Českej republike? Akú úroveň úhrady navrhuje DR pre hodnotenú indikáciu na Slovensku?

#### 3.1. Základná charakteristika ochorenia (A0002, A0003, A0005, A0006, H0002, H0200)

##### Ochorenie [1, 2]

Systémový lupus erythematosus je autoimunitné zápalové ochorenie postihujúce viacero orgánových systémov. SLE sa preto vyznačuje veľmi rozmanitým klinickým obrazom. Etiológia ochorenia nie je úplne objasnená. Úlohu v rozvoji SLE má genetická predispozícia, hormonálny profil pacienta a vplyv prostredia. Autoprotilátky produkované počas SLE môžu postihovať kožu, kĺby, obličky, krvné bunky a nervový systém. Tieto autoprotilátky napádajú vlastné bunkové štruktúry, čím vytvárajú imunitné komplexy, ktoré sú za normálnych podmienok u zdravého človeka odstraňované zložkou imunitného systému, ktorú označujeme ako komplementový systém. Pri SLE je aktivita komplementu často narušená, čo vedie k nedostatočnému odstraňovaniu týchto komplexov z krvi a tkanív, nastáva ich hromadenie a následne aj zápal.

##### Závažnosť a symptómy

SLE sa prejavuje celkovými symptómami (febrilita, únava, úbytok hmotnosti), postihnutím kĺbov, šliach, kože, obličiek, pľúc, kardiovaskulárneho, nervového, hematopoetického systému a iných orgánov a systémov. Dermálne prejavy zahŕňajú charakteristický erytém na tvári v tvare motýľa, diskoidný erytém, fotosenzitivitu, ulcerácie v ústnej dutine. Klinický obraz kožných prejavov je veľmi variabilný, od miernych mukokutánných prejavov až po veľmi ťažké život ohrozujúce ochorenie s multiorgánovým postihnutím, pričom väčšina pacientov má recidivujúco-remituujúce ochorenie. Na základe závažnosti symptómov rozlišujeme miernu, stredne závažnú a závažnú formu SLE (Tabuľka 2).

Tabuľka 2: Definícia závažnosti SLE

Závažnosť	Mierny	Stredne závažný	Závažný
Klinický popis	Klinicky stabilný lupus bez život ohrozujúceho postihnutia orgánov, prejavujúci sa najmä ako artritída, mukokutánne lézie a mierna pleuritída.	Závažné prejavy, ktoré by pri neliečení spôsobili výrazné chronické jazvy.	Život ohrozujúce ochorenie alebo závažné postihnutie orgánov.

Zdroj: [1]

### 3.2. Diagnostika ochorenia (A0024)

Diagnostika ochorenia nie je jednoduchá a v mnohých prípadoch si vyžaduje kombináciu rôznych diagnostických prístupov. Časté sú aj oneskorenia v diagnostike, ktoré môžu prispieť k zhoršeniu stavu ochorenia. Dermálne prejavy SLE lekára často nasmerujú k samotnej diagnóze. Diagnostika na základe klinického obrazu pacienta býva doplnená sérologickým stanovením protilátok anti-dsDNA (protilátky voči dvojšpirálovej deoxyribonukleovej kyseline z angl. Anti-double stranded deoxyribonucleic acid) [3].

### 3.3. Manažment a liečba pacienta (A0025)

Odporúčania Európskej aliancie reumatologických združení (EULAR z angl. The European Alliance of Associations for Rheumatology) v manažmente pacienta so SLE zdôrazňujú 4 hlavné piliere [4]:

- Skorá diagnostika ochorenia.
- Monitoring orgánového poškodenia (obzvlášť z dôvodu lupusovej nefritídy - LN), nakoľko LN je jednou z najzávažnejších komplikácií SLE a jej neskorá diagnóza môže mať pre pacienta závažné následky.
- Cieľom liečby je remisia alebo nízka aktivita SLE, nakoľko remisia a nízka aktivita ochorenia sú asociované s nižšou mierou poškodenia a nepriaznivých následkov SLE ochorenia.
- Adherencia pacienta k liečbe.

Podľa EULAR odporúčaní [4]:

- Hydroxychlorochín je liečivom 1. voľby pre všetkých pacientov (s výnimkou kontraindikácie) v dávke 5 mg/kg/deň. Dávka môže byť individuálne zvážená s ohľadom na možný vznik retinopatie.
- Liekmi 2. voľby (v prípade potreby) sú glukokortikoidy, ktorých udržiavacia dávka by mala byť  $\leq 5$  mg/deň (prednizónu, resp. jeho ekvivalentu). Cieľom je najnižšia možná dávka podávaná čo najkratšie.
- V prípade zlyhania hydroxychlorochínu (samotného alebo v kombinácii s glukokortikoidmi) alebo v prípade nemožnosti dosiahnuť optimálne dávky glukokortikoidov pre dlhodobú liečbu sa odporúča aditívna imunomodulačná/imunosupresívna liečba (t. j. metotrexát, azatioprin, mykofenolátmofetil) a/alebo biologická liečba (belimumab alebo anifrolumab).

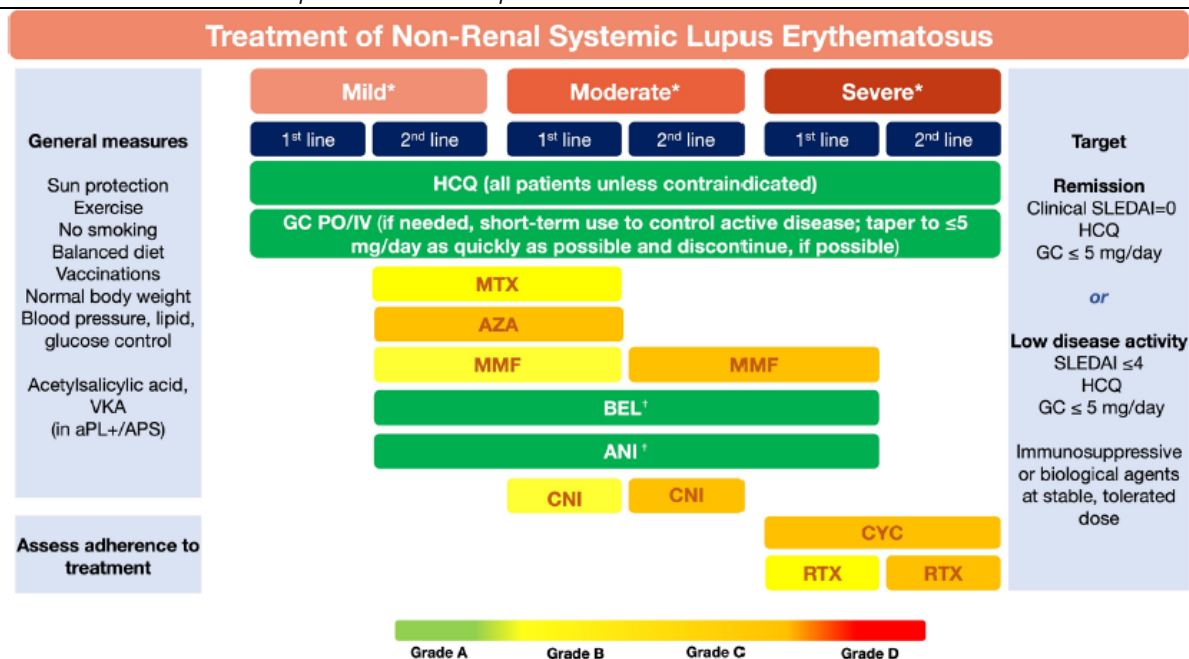
Odporúčania tiež špecifikujú liečbu v prípade ohrozenia orgánov/života, pri neuropsychiatrických ochoreniach, kožných léziách a iných špecifických stavoch súvisiacich so SLE (ako je napr. LN). Liečbu SLE v prípade nepostihnutia obličiek sumarizuje Obrázok 1. Na základe odporúčaní EULAR sa ANIF neindikuje na liečbu LN, preto ju bližšie nešpecifikujeme.

Hodnotenie aktivity SLE sa vykonáva prostredníctvom:

- SLEDAI-2K – Index aktivity ochorenia SLE 2000 (z angl. Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000).
- BICLA – kombinované hodnotenie lupusu na základe odbornej skupiny BILAG (skupina pre hodnotenie lupusu na Britských ostrovoch z angl. British Isles Lupus Assessment Group). Skratka BICLA pozostáva z angl. The British Isles Lupus Assessment Group-based Composite Lupus Assessment.



Obrázok 1: Manažment SE bez poškodenia obličiek podľa EULAR 2023



**Figure 1** Treatment of non-renal systemic lupus erythematosus. Top-to bottom sequence does not imply order of preference (eg, MTX, AZA and MMF are equal options for second-line therapy in mild disease or first-line therapy in moderate disease). \*Mild disease: constitutional symptoms; mild arthritis; rash ≤9% body surface area; platelet count (PLTs) 50–100 × 10<sup>9</sup>/L; SLEDAI ≤6; BILAG C or ≤1 BILAG B manifestation. \*Moderate disease: moderate–severe arthritis ('RA-like'); rash 9%–18% BSA; PLTs 20–50 × 10<sup>9</sup>/L; serositis; SLEDAI 7–12; ≥2 BILAG B manifestations). \*Severe disease: major organ threatening disease (cerebritis, myelitis, pneumonitis, mesenteric vasculitis); thrombocytopenia with platelets <20 × 10<sup>9</sup>/L; TTP-like disease or acute haemophagocytic syndrome; rash >18% BSA SLEDAI >12; ≥1 BILAG A manifestations. <sup>†</sup>Recommendation of belimumab and anifrolumab as first-line therapy in severe disease refers to cases of extrarenal SLE with non-major organ involvement, but extensive disease from skin, joints, and so on. The use of anifrolumab as add-on therapy in severe disease refers mainly to severe skin disease. For patients with severe neuropsychiatric disease, anifrolumab and belimumab are not recommended. ANI, anifrolumab; aPL, antiphospholipid antibodies; APS, antiphospholipid syndrome; AZA, azathioprine; BEL, belimumab; BILAG, British Isles Lupus Assessment Group; CNI, calcineurin inhibitor; CYC, cyclophosphamide; GC, glucocorticoids; HCQ, hydroxychloroquine; IV, intravenous; MMF, mycophenolate mofetil; MTX, methotrexate; PO, per os; RTX, rituximab; SLEDAI, SLE Disease Activity Index; VKA, vitamin K antagonists.

Zdroj: [4]

### 3.4. Opis intervencie (B0001)

Saphnelo (účinná látka anifrolumab - ANIF) je monoklonálna protilátka s imunosupresívnym účinkom predstavujúca imunoglobulín G1 kappa. ANIF sa inhibične viaže na receptor pre interferón typu 1, čím blokuje biologickú aktivitu tohto interferónu. ANIF tak inhibuje zápalové a imunologické procesy. Podáva sa vo forme infúzie počas 30-minútového intervalu, pričom jedna liekovka obsahuje 300 mg účinnej látky v sile 150 mg/ml. Odporúčaná dávka je 300 mg každé 4 týždne [5]. Uvedené dávkovanie je v súlade s dávkovaním uvedeným vo farmako-ekonomickom rozbere lieku Saphnelo.

### 3.5. Registrácia technológie (A0020)

Liek Saphnelo bol v predmetnej indikácii registrovaný EMA 14/02/2022 [6].

Liek Saphnelo nemá v indikácii SLE status lieku určeného na ojedinelé ochorenia (orphan), nejedná sa o liek na inovatívnu liečbu (ATMP z angl. Advanced therapy medicinal product) [6].

Aktuálne znenie indikácie v SPC pre liek Saphnelo [5]:

Saphnelo je indikované ako prídavná liečba dospelým pacientom so stredne závažným až závažným aktívnym systémovým lupus erythematosus (SLE) pozitívnym na autoprotilátky, aj napriek štandardnej liečbe.

### 3.6. Stav kategorizácie na Slovensku (A0020)

Liek Saphnelo nie je v súčasnosti zaradený do zoznamu kategorizovaných liekov (ZKL) v 01/2025 [7].

### 3.7. Požadované podmienky úhrady (A0001, A0007)

DR pri 10 % DPH navrhuje dôvernú úhradu za balenie lieku Saphnelo 300 mg koncentrát na infúzny roztok, parenterálne podanie, con inf 1x2 ml/300 mg (liek. inj. skl.) vo výške ■■■ €, čo predstavuje zľavu ■■■ % z maximálnej ceny lieku vo verejnej lekárni vo výške 929,15 €.

Vzhľadom na zmenu DPH na 5 % na lieky od 01/2025 uvádzame aj prepočítanú maximálnu cenu vo verejnej lekárni za balenie lieku Saphnelo, ktorú zároveň považujeme za relevantnú úhradu pre účely modelovania nákladovej efektívnosti. Pre lepšiu prehľadnosť maximálne ceny vo verejnej lekárni pri rôznych DPH uvádzame v tabuľke nižšie (Tabuľka 3). Pri prepočte vychádzame z elektronickej kalkulačky Ministerstva zdravotníctva [8].

Tabuľka 3: Prepočet maximálnej ceny vo verejnej lekárni pre rok 2025 (DPH 5 %)

	Maximálna cena vo verejnej lekárni (€)	Navrhovaná dôverná úhrada (€)	Zľava
2024 (10 % DPH)	929,15	■■■	■■■
2025 (5 % DPH)	886,92		

Zdroj: NIHO prepočet

Požadované indikačné obmedzenie (IO), ktoré je predmetom tohto hodnotenia:

Hradenú liečbu môže indikovať reumatológ ako prídavnú liečbu u dospelých pacientov s aktívnym systémovým lupus erythematosus, ktorí majú pozitívitu autoprotilátok a vysoký stupeň aktivity ochorenia (napr. pozitívitu anti-dsDNA a nízke hladiny komplementu), napriek štandardnej liečbe.

Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.

Ďalšia liečba nie je hradenou liečbou, ak sa po šiestich mesiacoch liečby nepreukáže liečebný účinok podávania lieku (podľa stupnice ECLAM).

Požadované znenie IO predstavuje zúženie voči EMA registrácii. DR navyše obmedzuje úhradu lieku na 6 mesiacov v prípade, ak sa po uplynutí tejto doby nepreukáže účinok liečby.

### 3.8. Relevantné komparátory (B0001)

**NIHO za relevantný komparátor považuje belimumab (BELI), čo je v súlade s voľbou komparátora podľa DR.**

Diskusiu uvádzame v nasledujúcich bodoch:

- S cieľom identifikovať relevantného komparátora pre liek Saphnelo sme kontaktovali odborníkov. Odborníčka uviedla, že pacientom, ktorým je indikovaná biologická liečba, bude indikovaný BELI alebo ANIF. Máme za to, že podľa názoru odborníčky ANIF nebude nahrádzať inú ako biologickú liečbu.
- Biologické liečivá ANIF a BELI zastávajú v odporúčaníach EULAR 2023 rovnakú pozíciu z pohľadu línioviability [4]. Identifikovali sme však rôzne postavenie ANIF a BELI z pohľadu liečby LN. BELI je podľa odporúčaní indikovaný aj u pacientov s LN. Na druhej strane ANIF nebol v klinickej štúdii testovaný u pacientov s renálnymi formami SLE, preto v prípade LN nemá byť podávaný. V prípade kategorizácie ANIF bude ANIF podávaný tým pacientom, ktorým je v súčasnosti indikovaná biologická liečba BELI a nemajú LN. Pacienti s LN, ktorým je indikovaná biologická liečba, budú aj naďalej liečení BELI.
- Požadované IO pre ANIF je zhodné s aktuálne platným IO pre BELI.

### 3.9. Postupy nepovažované za relevantné komparátory

Za nerelevantného komparátora považujeme BSC (najlepšia podporná liečba z angl. **best supportive care**) pozostávajúcu z kombinácie hydroxychlorochínu, orálnych kortikoidov a imunosupresív. Na základe vyjadrenia odborníčky predpokladáme, že ANIF bude indikovaný tým pacientom, ktorým by bola inak indikovaná biologická liečba BELI.

## 4. Hodnotenie klinickej účinnosti a bezpečnosti

Klinická účinnosť	
Element ID	Výskumná otázka
D0001	Aký je očakávaný prínos predmetnej technológie v mortalite?
D0005	Ako predmetná technológia vplýva na symptómy a znaky (závažnosť, frekvencia) ochorenia?
D0006	Ako predmetná technológia vplýva na progresiu (alebo rekurenciu) ochorenia?
D0011	Ako predmetná technológia vplýva na telesné funkcie pacienta?
D0012	Ako predmetná technológia vplýva na všeobecnú kvalitu života súvisiacu so zdravím?
D0013	Ako predmetná technológia vplýva na kvalitu života súvisiacu s ochorením?
Bezpečnosť	
Element ID	Výskumná otázka
C0008	Ako bezpečná je predmetná technológia v porovnaní s komparátormi?
C0002	Je dôvod predpokladať, že dávkovanie alebo frekvencia používania predmetnej technológie môže poškodiť zdravie pacienta?
C0004	Ako sa mení frekvencia a závažnosť poškodenia zdravia pacienta v čase alebo v inom kontexte?
C0007	Sú predmetná technológia alebo jej komparátory spojené so škodami na zdraví závislými od používateľa?

### 4.1. Klinické štúdie a nepriame porovnania pre ukazovatele účinnosti

Zahrnuté boli RCTs, ktoré spĺňali kritériá definované v PICO. Do úvahy boli brané prebiehajúce a ukončené štúdie fázy 3 u dospelých pacientov so SLE, u ktorých bol podávaný ANIF a komparátor BELI. Boli nájdené štúdie porovnávajúce ANIF jedine s PLA (viď Tabuľka 4), neidentifikovali sme štúdiu porovnávajúcu ANIF priamo voči BELI. DR v žiadosti dokazuje účinnosť ANIF voči BELI pomocou dvoch nepriamych porovnaní (ITC z angl. indirect treatment comparison) – ITC1 Neupane et al. [9] a ITC2 Bruce et al. [10].

Tabuľka 4: Prehľad relevantných klinických štúdií

NCT	Poznámka	Intervencia	Komparátor	Počet pacientov	Stav
NCT02446912	TULIP-1	ANIF 150/ANIF 300	PLA	460	ukončená
NCT02446899	TULIP-2	ANIF 300	PLA	373	ukončená

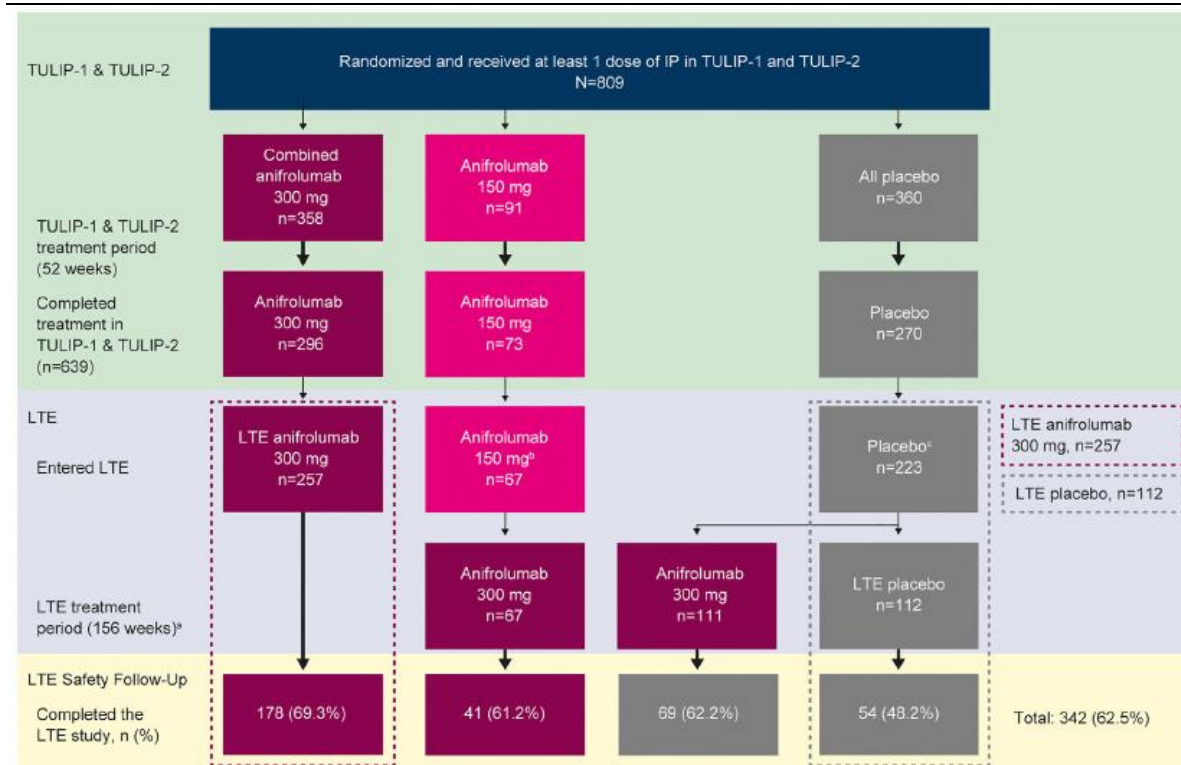
ANIF – anifrolumab; ANIF 150 – anifrolumab v dávke 150 mg každé 4 týždne; ANIF 300 – anifrolumab v dávke 300 mg každé 4 týždne; PLA – placebo

Zdroj: [11, 12]

### Čas analýzy dát

V klinických štúdiách TULIP-1 a TULIP-2 boli primárne ukazovatele vyhodnotené po 52 týždňoch liečby. S cieľom preskúmať dlhodobú bezpečnosť a toleranciu ANIF voči PLA, DR vykonal predĺženie štúdií TULIP-1 a TULIP-2 (LTE z angl. long-term extension) v trvaní 3 roky (Obrázok 2).

Obrázok 2: Predĺženie klinických štúdií TULIP-1 a TULIP-2



Zdroj: [13]

## 4.2. Výsledky účinnosti

### 4.2.1 Mortalita (D0001)

Mortalita bola v štúdií TULIP sledovaná len v rámci hodnotenia bezpečnosti.

### 4.2.2 Morbidita (D0005, D0006, D0011)

#### Dosiahnutie odpovede podľa SRI-4

##### TULIP-1

Počet účastníkov, ktorí dosiahli odpoveď na liečbu podľa SRI-4 v 52. týždni, bol primárnym ukazovateľom klinickej štúdie TULIP-1. Odpoveď bola definovaná ako splnenie každého z nasledujúcich kritérií v porovnaní s východiskovým stavom:

- zníženie SLEDAI-2K o  $\geq 4$  body oproti východiskovej hodnote;
- absencia postihnutia nového orgánového systému definovaná ako 1 alebo viac položiek BILAG A alebo 2 alebo viac položiek BILAG B v porovnaní s východiskovým stavom;
- absencia zhoršenia aktivity lupusového ochorenia oproti východiskovému stavu, definovaného ako zvýšenie o  $\geq 0,30$  bodu na 3-bodovej vizuálnej analógovej stupnici (VAS z angl. Visual Analogue Scale) celkového hodnotenia lekára (PGA z angl. Physician's Global Assessment);
- absencia použitia obmedzenej liečby nad rámec protokolom povolených limitov;
- absencia ukončenia liečby.

Výsledky pre uvedený ukazovateľ sumarizuje Tabuľka 5.

Tabuľka 5: Počet účastníkov, ktorí dosiahli odpoveď na liečbu podľa SRI-4 v 52. týždni štúdie TULIP-1

	<b>ANIF 300 mg N = 180 (%)</b>	<b>PLA N = 184 (%)</b>
<b>Počet účastníkov, ktorí splnili ukazovateľ SRI-4 v 52. týždni (%)</b>	65 (36,1 %)	74 (40,2 %)
<b>Upravený rozdiel (p. b. *)</b>	-4,2 (95 % CI; -14,2 – 5,8); p = 0,412	

\*p. b. = percentuálne body

Zdroj: [11, 14]

#### ITC1 a ITC2

Výsledok nepriameho porovnania ANIF voči BELI v ukazovateli SRI-4 z nepriamych porovnaní sumarizuje Tabuľka 6. Výsledky sú vyjadrené ako pomer šancí OR (z angl. odds ratio).

Tabuľka 6: Výsledok nepriamych porovnaní ITC1 a ITC2 v ukazovateli SRI-4

<b>Porovnanie</b>	<b>OR</b>
<b>ITC1</b>	1,04 v prospech BELI (95 % CrI*; 0,74 – 1,45)
<b>ITC2</b>	2,61 v prospech ANIF (95 % CI**; 1,22 – 5,58)

\*CrI – interval kredibility, z angl. credible interval

\*\*CI – interval spoľahlivosti, z angl. confidence interval

Zdroj: [9,10]

### Dosiahnutie odpovede podľa BICLA

#### TULIP-2

Počet účastníkov, ktorí splnili kompozitný ukazovateľ BICLA podľa skupiny BILAG v 52. týždni bol primárnym ukazovateľom klinickej štúdie TULIP-2. Tento ukazovateľ bol definovaný ako splnenie každého z nasledujúcich kritérií:

- zníženie všetkých východiskových položiek BILAG A na B/C/D a východiskových BILAG B na C/D a absencia zhoršenia BILAG pri ďalších orgánových systémoch, definovaného ako  $\geq 1$  nový BILAG A alebo  $\geq 2$  nové BILAG B;
- absencia zhoršenia SLEDAI-2K oproti východiskovej hodnote, pričom zhoršenie je definované ako zvýšenie o  $> 0$  bodov oproti východiskovej hodnote;
- absencia zhoršenia aktivity lupusového ochorenia oproti východiskovému stavu, pričom zhoršenie je definované ako zvýšenie o  $\geq 0,30$  bodu na 3-bodovej PGA VAS;
- absencia použitia obmedzenej liečby nad rámec protokolom povolených limitov;
- absencia ukončenia liečby.

Výsledky pre uvedený ukazovateľ sumarizuje Tabuľka 7.

Tabuľka 7: Počet účastníkov, ktorí splnili ukazovateľ BICLA v 52. týždni štúdie TULIP-2

	<b>ANIF 300 mg N = 180</b>	<b>PLA N = 182</b>
<b>Počet účastníkov, ktorí splnili ukazovateľ BICLA v 52. týždni; n (%)</b>	86 (47,8 %)	57 (31,5 %)
<b>Upravený rozdiel (p. b. *)</b>	16,3 (95 % CI; 6,3 – 26,3); p = 0,001	

\*p. b. = percentuálne body

Zdroj: [12; 15]

### 4.2.3 Kvalita života (D0012, D0013)

Výsledky kvality života DR predložil v odpovedi na súčinnosť číslo 1. Výsledky dotazníka SF-36 (angl. short form) poolovanej populácie z oboch klinických štúdií TULIP sumarizuje Tabuľka 8, pričom samostatne je uvedený súhrn mentálnej zložky – MCS (z angl. mental component summary) a súhrn fyzickej zložky – PCS (z angl. physical component summary). Podiel pacientov vykazujúcich zlepšenie väčšie alebo rovné ako je minimálny klinicky významný rozdiel (MCID z angl. minimum clinically important difference) v 52. týždni v MCS/PCS a jednotlivých

dimenziách dotazníka SF-36 uvádza Obrázok 3. DR ako MCID pre MCS a PCS uvádza zmenu voči východiskovej hodnote ■ bodu. Výsledky indexového skóre kvality života z dotazníka EQ-5D-5L sumarizuje Tabuľka 9.

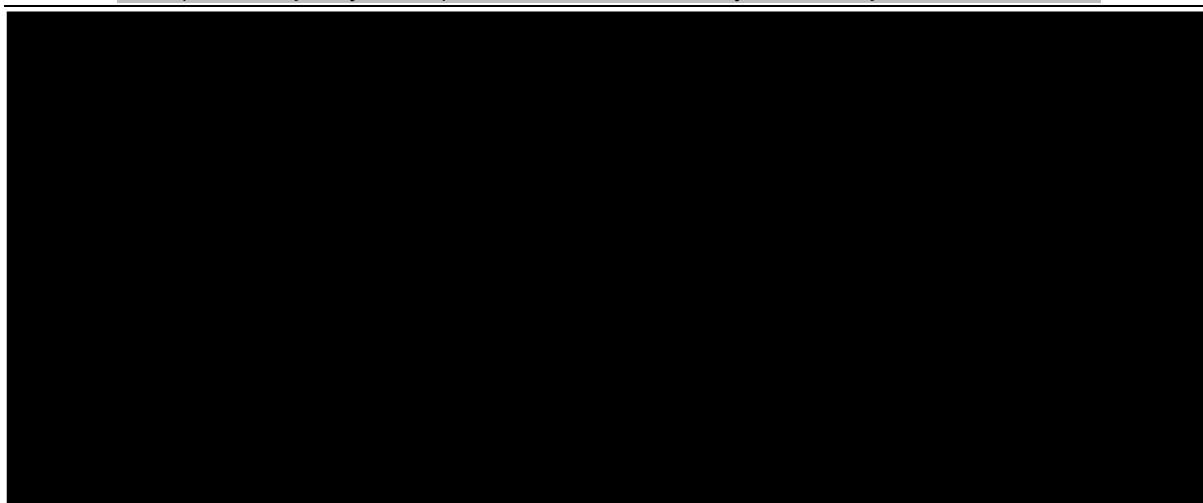
Tabuľka 8: Kvalita života podľa dotazníka SF-36 z klinických štúdií TULIP-1 a TULIP-2 v 52. týždni

	PLA	ANIF	Rozdiel medzi ramenami (95 % CI)
Dotazník kvality života SF-36	Priemerná zmena voči východiskovej hodnote vyjadrená metódou najmenších štvorcov (SE*)	Priemerná zmena voči východiskovej hodnote vyjadrená metódou najmenších štvorcov (SE*)	
SF-36 PCS	■	■	■
SF-36 MCS	■	■	■

\*SE = stredná chyba, z angl. standard error

Zdroj: [16]

Obrázok 3: Podiel pacientov vykazujúcich zlepšenie väčšie alebo rovné ako je MCID v 52. týždni v dotazníku SF-36



Zdroj: [16]

Tabuľka 9: Kvalita života podľa dotazníka SF-36 z klinických štúdií TULIP-1 a TULIP-2 v 52. týždni

	PLA	ANIF 150 mg	ANIF 300 mg
Dotazník kvality života EQ-5D-5L (Utility index)	Zmena voči východiskovej hodnote (SD*)	Zmena voči východiskovej hodnote (SD*)	Zmena voči východiskovej hodnote (SD*)
TULIP-1	■	■	■
TULIP-2	■	■	■

\*SD = smerodajná odchýlka, z angl. standard deviation

Zdroj: [17]

### 4.3. Klinické štúdie a nepriame porovnania pre ukazovatele bezpečnosti

ITC1 a ITC2 ANIF voči BELI na úrovni bezpečnosti neporovnávajú. Komparatívne výsledky bezpečnosti ANIF voči BELI neboli DR predložené. Klinické štúdie TULIP reportujú bezpečnosť len voči PLA. Pre účely naivného porovnania bezpečnosti ANIF voči BELI sme vychádzali z klinickej štúdie BLISS (BELI vs. PLA).

### 4.4. Výsledky bezpečnosti

#### Komparatívna bezpečnosť

Predkladáme výsledky bezpečnosti ANIF voči PLA klinickej štúdií TULIP-2 (Obrázok 4) a výsledky z LTE pre poolovanú populáciu z oboch klinických štúdií TULIP (Obrázok 5).

Podávanie lieku Saphnelo zvyšuje riziko herpetických a respiračných infekcií a udalostí súvisiacich s infúznym podaním lieku. Inak EMA označila liek Saphnelo z hľadiska bezpečnosti za podobný v porovnaní s PLA [18].

Porovnanie ANIF voči BELI z pohľadu bezpečnosti nebolo v predložených ITC vykonané. Státni ústav pro kontrolu léčiv (SUKL) v hodnotení lieku Saphnelo uvádza, že bezpečnostný profil ANIF sa nejaví horši v porovnaní s BELI [20]. Pre účely tohto naivného porovnania bezpečnosti ANIF voči BELI SUKL vychádzal z klinickej štúdie BLISS a príslušných SPC (BELI vs. PLA).

Obrázok 4: Bezpečnosť z klinickej štúdie TULIP-2

Table 3. Adverse Events during the Intervention Period.*		
Event	Placebo (N= 182)	Anifrolumab, 300 mg (N=180)
	number (percent)	
Any adverse event	153 (84.1)	159 (88.3)
Serious adverse event	31 (17.0)	15 (8.3)
Death	0	1 (0.6)†
Adverse event leading to discontinuation of intervention	13 (7.1)	5 (2.8)
Adverse events of special interest‡	18 (9.9)	25 (13.9)
Herpes zoster	2 (1.1)	13 (7.2)
Nonopportunistic serious infections	10 (5.5)	5 (2.8)
Influenza	6 (3.3)	4 (2.2)
Tuberculosis	0	3 (1.7)
Major adverse cardiovascular event	0	1 (0.6)
Cancer	1 (0.5)	0
Serious adverse event occurring in ≥2 patients in the trial		
Pneumonia	7 (3.8)	3 (1.7)
Gastroenteritis, viral	0	2 (1.1)
Worsening of SLE§	6 (3.3)	1 (0.6)
Radius fracture	2 (1.1)	0
Adverse events with frequency of >5% in the anifrolumab group		
Upper respiratory tract infection	18 (9.9)	39 (21.7)
Nasopharyngitis	20 (11.0)	28 (15.6)
Infusion-related reaction	14 (7.7)	25 (13.9)
Bronchitis	7 (3.8)	22 (12.2)
Urinary tract infection	25 (13.7)	20 (11.1)
Herpes zoster	2 (1.1)	13 (7.2)
Sinusitis	9 (4.9)	12 (6.7)
Arthralgia	6 (3.3)	10 (5.6)
Back pain	3 (1.6)	10 (5.6)
Cough	6 (3.3)	10 (5.6)

Zdroj: [15]



Obrazok 5: Bezpečnosť z LTE pre poolovanú populáciu štúdií TULIP (52. – 216. týždeň)

	LTE anifrolumab 300 mg (n = 257; exposure 683.5 patient-years†)		LTE placebo (n = 112; exposure 250.3 patient-years†)	
	No. (%)	EAIR (per 100 patient-years)‡	No. (%)	EAIR (per 100 patient-years)‡
Any AE	226 (87.9)	33.1	94 (83.9)	37.6
Any SAE (including events with outcome of death)	58 (22.6)	8.5	28 (25.0)	11.2
Any AE with outcome of death	3 (1.2)	0.4	1 (0.9)	0.4
Any DAE	17 (6.6)	2.5	8 (7.1)	3.2
Any AE of severe intensity	43 (16.7)	6.3	13 (11.6)	5.2
Any AESI	75 (29.2)	11.0	24 (21.4)	9.6
Any AESI of non-opportunistic serious infections	25 (9.7)	3.7	9 (8.0)	3.6
Any AESI of herpes zoster	23 (8.9)	3.4	7 (6.3)	2.8
Any AESI of latent tuberculosis§	16 (6.2)	2.3	2 (1.8)	0.8
Any AESI of influenza	15 (5.8)	2.2	2 (1.8)	0.8
Any AESI of major acute cardiovascular events¶	5 (1.9)	0.7	3 (2.7)	1.2
Any AESI of malignancy	2 (0.8)	0.3	2 (1.8)	0.8
Any AESI of anaphylaxis	0	0	0	0
Any AESI of opportunistic infections	0	0	3 (2.7)	1.2
Any AESI of vasculitis	0	0	0	0

AE = nežiaduca udalosť z angl. *adverse event*

SAE = závažná nežiaduca udalosť z angl. *serious AE*

DAE = nežiaduca udalosť vedúca k ukončeniu liečby z angl. *AE leading to treatment discontinuation*

AESI = nežiaduca udalosť špeciálneho záujmu z angl. *AE of special interest*

EAIR = miera incidencie upravená o expozíciu z angl. *The exposure-adjusted incident rate*

Zdroj: [13]

### Administrácia a škoda na zdraví pacienta (C0002, C0004, C0007)

EMA označila liek Saphnelo z hľadiska bezpečnosti za dobre tolerovaný. Podávanie lieku Saphnelo zvyšuje riziko infekcií (napr. herpes zoster) a udalostí súvisiacich s infúznym podaním lieku. EMA zároveň upozorňuje na chýbajúce dáta týkajúce sa podávania u tehotných žien a počas laktácie. Otáznym je podľa EMA aj vplyv ANIF na imunitnú odpoveď po podaní vakcín.

## 4.5. Diskusia k hodnoteniu klinickému prínosu

### Interná validita

#### TULIP-1 a TULIP-2

Internú validitu štúdií hodnotila agentúra CADTH [19] a SUKL [20]. Ako problematické body zmieňujú:

- V klinickej štúdií TULIP-2 bol primárny ukazovateľ zmenený na základe výsledkov klinickej štúdie TULIP-1. CADTH však riziko operational bias hodnotí ako nízke, nakoľko zmena ukazovateľa nastala ešte pred odslepením dát.
- CADTH označil ramená z pohľadu východiskových charakteristík vo všeobecnosti za vyvážené. Poukázal však na rozdiel medzi ramenami v indexe CLASI poškodenia kože (z angl. Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index). V ramene ANIF sa nachádzalo viac účastníkov so skóre poškodenia CLASI  $\geq 10$ , čo indikuje vyššiu mieru poškodenia. Podľa CADTH mohol byť ANIF potenciálne zvýhodnený, nakoľko v jeho ramene mali pacienti priestor na výraznejšie zlepšenie.
- Odborníci pre CADTH sa vyjadrili, že ukazovatele SRI-4 a BICLA považujú za relevantné a bežne používané na hodnotenie účinnosti liečby SLE v klinickej praxi.
- SUKL označil BICLA index na hodnotenie klinického obrazu SLE za výpovednejší v porovnaní so SRI-4 a vhodný na hodnotenie účinnosti liečby SLE. SUKL uvádza, že BICLA je senzitívnejší k zmenám orgánového postihnutia a naplnenie ukazovateľa podľa BICLA indexu vyžaduje zlepšenie všetkých postihnutých orgánov.

#### ITC1

Samotná publikácia pre ITC1 uvádza, že jej limitácie sú nasledovné:

- Zhodnotenie klinického prínosu na základe jedného ukazovateľa (SRI-4) v 52. týždni považuje za nedostatočné. Uvádza, že zhodnotenie klinického prínosu podľa iného ukazovateľa nebolo možné. Zmieňuje potrebu ďalších analýz, ktoré by objasnili účinnosť ANIF voči BELI v čase (t. j. rýchlosť nástupu účinku, zotrvanie účinnosti v budúcnosti) [9].
- Limitáciou je aj nejednotná definícia SRI-4 ukazovateľa v zahrnutých štúdiách.

- Nezohľadnenie fajčenia ako možného skresľujúceho faktora v analýze senzitivity.
- Nedostupnosť individuálnych patientskych dát v ANIF štúdiách zahrnutých do nepriameho porovnania. Sponzorom ITC1 bol DR lieku Benlysta (účinná látka BELI).

## ITC2

Pri hodnotení internej validity ITC2 vychádzame z hodnotenia SUKL [20]:

- Limitáciou dôkazu v prípade ITC2 je heterogénnosť zahrnutých štúdií z pohľadu patientskych charakteristík.
  - Do ITC2 boli zahrnuté poolované dáta pacientov z klinických štúdií BLISS (rameno komparátora BELI) a TULIP (rameno ANIF). Priemerné SLEDAI-2K skóre v štúdiách TULIP bolo vyššie než v štúdiách BLISS (11,4 vs. 9,7). Pacienti v štúdiách BLISS mali horší stav SLE z pohľadu BILAG. Patientske charakteristiky sa odlišovali na úrovni hladín komplementu a anti-dsDNA. Preto výsledky ITC2 je nutné interpretovať s opatrnosťou.
- V štúdiách TULIP bol použitý index SLEDAI-2K, v štúdiách BLISS index SELENA-SLEDAI. Autori ITC2 pre účely porovnania nepovažovali rozdiely medzi indexami za dôležité, čo SUKL akceptoval.

Sponzorom ITC2 bol DR lieku Saphnelo (ANIF).

Limitáciou oboch ITC je nepredloženie dôkazu o komparatívnej bezpečnosti.

## Externá validita

### TULIP-1 a TULIP-2

Do klinických štúdií TULIP neboli na základe exklúzyčných kritérií zaradení pacienti s ťažkou formou renálnej a neuropsychiatrickej formy SLE [11, 12]. Požadované IO túto populáciu nevylučuje, ale je špecifikovaná v SPC lieku. Podľa záverov SUKL ANIF preukázal terapeutickú účinnosť voči PLA obzvlášť na kožné a muskuloskeletárne formy SLE [20].

Na základe analýzy podskupín EMA identifikovala možný klinicky relevantný rozdiel v účinnosti ANIF v populácii pacientov s vysokou aktivitou ochorenia na základe sérologických parametrov. EMA preto odporúča DR v budúcnosti podrobnejšie preskúmať, pre akú subpopuláciu má ANIF najvýznamnejší klinický prínos. Zároveň tiež zmieňuje, že v súčasnosti nie je stanovený časový rámec na stanovenie účinnosti liečby ANIF. DR túto skutočnosť v požadovanom IO adresoval.

DR nepredložil prieskum týkajúci sa zloženia východiskovej liečby stredne závažnej a závažnej formy SLE na Slovensku. Posúdiť zhodu v základných charakteristikách s predpokladanou cieľovou populáciou na Slovensku preto nie je možné.

### ITC1 a ITC2

DR nepredložil prieskum týkajúci sa zloženia východiskovej liečby stredne závažnej a závažnej formy SLE na Slovensku. Posúdiť zhodu v základných charakteristikách s predpokladanou cieľovou populáciou na Slovensku preto nie je možné.

## 5. Hodnotenie nákladovej efektívnosti

Hodnotenie nákladovej efektívnosti	
Element ID	Výskumná otázka
E0012	Do akej miery môžeme predpokladať, že odhady nákladov a prínosov sú určené správne pre predmetnú technológiu a komparátory?
E0013	Aké metodické predpoklady boli spravené vo vzťahu k hodnoteniu nákladovej efektívnosti predmetnej technológie a komparátorov?
E0010	Aké sú neistoty a limitácie ohľadom hodnotenia nákladovej efektívnosti predmetnej technológie a komparátorov?
E0006	Aké sú odhadované rozdiely v nákladoch na predmetnú technológiu a komparátory?

### 5.1. Hodnotenie vstupov a fungovania predloženého farmako-ekonomického modelu (E0012, E0013)

#### 5.1.1 Popis a základné nastavenie farmako-ekonomického modelu

**S pozitívnu neistotu akceptujeme** predloženie CMA ako druhu vykonanej analýzy. Hoci akceptujeme predpoklad podobného účinku ANIF a komparátora BELI na základe výsledkov 2 nepriamych porovnaní, konštatujeme pozitívnu neistotu, že ANIF môže byť v skutočnosti účinnejší. Výsledky nepriamych porovnaní účinnosti ANIF voči BELI reportujeme v časti 4.2.2. Na potenciálne možný klinický prínos ANIF voči BELI poukazujeme aj dlhšie zotrvanie na liečbe ANIF v porovnaní s BELI (podrobnejšie diskutujeme v časti 5.1.7).

**Neakceptujeme** 5-ročný časový horizont DR predloženej CMA a tým aj samotnú CMA, nakoľko zapracovanie NIHO požadovaného celoživotného časového horizontu do CMA podľa DR nebolo možné. V NIHO nastavení modelujeme celoživotný časový horizont. Celoživotný horizont považujeme za obzvlášť opodstatnený, ak majú intervencia a komparátor rôzne zotrvanie na liečbe (podrobnejšie diskutované v časti 5.1.7). V prípade kratšieho časového horizontu môže rôzne zotrvanie na liečbe neadekvátne zvýhodňovať jedno z ramien.

**Neakceptujeme** cyklus o dĺžke jedného kalendárneho mesiaca. V CMA podľa NIHO aplikujeme 28-dňový cyklus, nakoľko je v súlade s dávkovacou schémou liekov s obsahom ANIF/BELI.

#### 5.1.2 Zdroje údajov o účinnosti a dĺžke liečby

**Akceptujeme** predložené nepriame porovnania ako zdroj údajov o podobnej účinnosti ANIF a BELI. Nepriame porovnania sú však spojené s nižšou kvalitou dôkazu v porovnaní s klinickými štúdiami typu RCT.

#### 5.1.3 Populácia

Do DR predloženej CMA vstupuje priemerná hmotnosť 71,89 kg, ktorej pôvod DR bližšie nešpecifikuje. S cieľom identifikovať pôvod tejto hodnoty sme oslovili DR emailom v Žiadosti o súčinnosť číslo 1. Na základe odpovede DR hodnotu **neakceptujeme**. Pre účely modelovania používame hodnotu ■ kg, ktorú DR v odpovedi označil ako priemernú hmotnosť poolovanej populácie klinických štúdií TULIP. Túto hodnotu následne používame vo výpočte nákladov na infúzne podávaný BELI na základe log-normálneho rozloženia hmotnosti.

#### 5.1.4 Klinická účinnosť

##### Celkové prežívanie

**Akceptujeme** predložené nastavenie DR, ktoré nezohľadňuje rôzne prežívanie v ramenách. Nezistili sme v ňom nedostatky, ktoré by mali relevantný vplyv na výsledok.

## Morbidita

**Akceptujeme** predložené nastavenie DR, ktoré nezohľadňuje rôznu morbiditu v ramenách. Nezistili sme v ňom nedostatky, ktoré by mali relevantný vplyv na výsledok.

## Vyprchanie prínosu (z angl. waning effect)

**Akceptujeme** predložené nastavenie DR, ktoré nezohľadňuje vyprchanie účinku. Nezistili sme v ňom nedostatky, ktoré by mali relevantný vplyv na výsledok.

### 5.1.5 Údaje o kvalite života

Vzhľadom na typ analýzy údaje týkajúce sa kvality života nevstupujú do modelovania.

### 5.1.6 Klinická bezpečnosť

**Akceptujeme** predložené nastavenie DR. Nezistili sme v ňom nedostatky, ktoré by mali relevantný vplyv na výsledok. Nepredpokladáme zásadné rozdiely v nákladoch na AE medzi ramenami, preto akceptujeme CMA bez modelovania nákladov na AE.

### 5.1.7 Náklady

#### Zotrvanie na liečbe (z angl. time on treatment, TOT)

**Neakceptujeme** nezohľadnenie zotrvaní na liečbe v CMA. Identifikovali sme výrazný rozdiel v zotrvaní na liečbe medzi ramenami ANIF a BELI, preto považujeme za vhodné túto skutočnosť v NIHO nastavení CMA zohľadniť. DR rôzne zotrvanie na liečbe zohľadňuje len v dopade na rozpočet. Vychádza pri tom z publikácie Kalunian et al. [21], ktorá reportuje mieru ukončenia liečby ANIF na úrovni 30,70 % po 3. roku a publikácie Iaccarino et al. [22], ktorá reportuje mieru ukončenia liečby BELI na úrovni 30,80 % po 1. roku liečby. Zohľadnenie ToT v NIHO nastavení považujeme za klinicky plauzibilnejšie v porovnaní so scenárom DR. NIHO nastavenie je však tiež zdrojom neistoty, nakoľko v ňom aplikujeme 2 hodnoty zotrvaní na liečbe, ktoré neboli vzájomne adjustované. Zotrvanie na liečbe je v NIHO nastavení limitované mortalitou všeobecnej populácie podľa dát Štatistického úradu Slovenskej republiky pre rok 2023 [23].

Výrazne dlhšie zotrvanie na liečbe ANIF ako na BELI je zdrojom pozitívnej neistoty v hodnotení. Je možné, že rôzna miera zotrvaní na liečbe vyplýva z rôznej účinnosti a/alebo bezpečnostného profilu ANIF a BELI. Nastavenie NIHO preto považujeme za zdroj pozitívnej neistoty, nakoľko sme v ramene ANIF zvýšili náklady na ANIF (z dôvodu dlhšieho zotrvaní na liečbe), ale prínosy pre ANIF nie sú modelované vzhľadom na zvolený typ CMA analýzy.

#### Jednotkové náklady na lieky

**Neakceptujeme** nastavenie DR. Vzhľadom na zmenu dane z pridanej hodnoty od roku 2025 na úroveň 5 % upravujeme náklady na lieky s obsahom BELI a navrhovanú dôvernú úhradu za liek Saphnelo. Za relevantnú úhradu za liek Saphnelo pre účely modelovania nákladovej efektívnosti považujeme prepočítanú maximálnu cenu vo verejnej lekární pri 5 % DPH (886,92 €). Pri liekoch s obsahom BELI vychádzame zo ZKL 01/2025 [24].

**Neakceptujeme** náklady na liečbu BELI v komparatívnom ramene podľa DR. V NIHO nastavení vykonávame CMA voči lieku s obsahom BELI, ktorého liečba na jeden cyklus vychádza najlacnejšie (t. j. voči subkutánnej injekčnej forme). Diskusiu uvádzame v nasledujúcich bodoch:

- DR pri mesačných nákladoch na BELI v prvom roku podávania vychádza z nákladov na podanie infúznej formy BELI. V nasledujúcich rokoch DR mesačný náklad odvodzuje z nákladu na podanie subkutánnej formy BELI. Nakoľko sme neidentifikovali dôvod, prečo by liečba BELI mala v prvom roku pozostávať len z infúznej formy liečby a nasledujúcich rokoch len zo subkutánnej formy, nastavenie meníme.

- Konzistentne s predchádzajúcimi hodnoteniami sme náklady na liečbu liekmi podávanými podľa hmotnosti pacienta vypočítali na základe log-normálneho rozdelenia hmotnosti pacientov. Na základe uvedeného výpočtu sme určili priemerný náklad na 28-dňový cyklus pre infúzne podávaný BELI vo výške ■■■ €, ktorý je vyšší v porovnaní s nákladom na 28-dňový cyklus liečby s.c. BELI vo výške 852,33 €. NIHO výpočet nákladu na 28-dňový cyklus pre infúzne podávaný BELI pre zjednodušenie nezohľadňuje úvodnú titráciu dávky. Zahrnutie úvodnej titrácie by spôsobilo ďalšie navýšenie tohto nákladu. Jeho zahrnutie sme preto nepovažovali za potrebné.
- V NIHO nastavení vykonávame CMA voči lacnejšej liečebnej alternatíve, nakoľko nedisponujeme zastúpením na liečbe jednotlivými liekmi s obsahom BELI. Ak liek Saphnelo preukáže nákladovú efektívnosť voči lacnejšej liečebnej alternatíve, považujeme ho za nákladovo-efektívny aj voči drahšej liečebnej alternatíve.

### Náklady na následnú liečbu

**Akceptujeme** predložené nastavenie DR. Nezistili sme v ňom nedostatky, ktoré by mali relevantný vplyv na výsledok.

### Zahrnutie odpadu (z angl. wastage)

**Akceptujeme** predložené nastavenie DR. Nezistili sme v ňom nedostatky, ktoré by mali relevantný vplyv na výsledok.

### Ostatné náklady

**Akceptujeme** predložené nastavenie DR. Nezistili sme v ňom nedostatky, ktoré by mali relevantný vplyv na výsledok. Vzhľadom na skutočnosť, že CMA sme vykonali voči subkutánnej forme BELI, ktorú si podáva pacient sám v domácom v prostredí a nie voči infúznej forme BELI, ktorú podáva zdravotnícky pracovník, akceptujeme nezohľadnenie nákladu na i.v. podanie infúzie.

## 5.2. Hodnotenie výsledkov farmako-ekonomického modelu (E0006)

### 5.2.1 Výsledok základného scenára predloženého DR

Tabuľka 10: Výsledky základného scenára predloženého DR

	Náklady ANIF		Náklady BELI		Náklady rozdiel	
	Nediskontované	Diskontované	Nediskontované	Diskontované	Nediskontované	Diskontované
<b>Rok 1</b>	■■■	■■■	13 278,96 €	13 278,96 €	■■■	■■■
<b>Rok 2</b>	■■■	■■■	11 829,48 €	11 266,17 €	■■■	■■■
<b>Rok 3</b>	■■■	■■■	11 829,48 €	10 729,69 €	■■■	■■■
<b>Rok 4</b>	■■■	■■■	11 829,48 €	10 218,75 €	■■■	■■■
<b>Rok 5</b>	■■■	■■■	11 829,48 €	9 732,14 €	■■■	■■■
<b>SPOLU</b>	■■■	■■■	60 596,88 €	55 225,71 €	■■■	■■■

Zdroj: FEM

### 5.2.2 Výsledok nákladovej efektívnosti podľa NIHO

V NIHO nastavení modelu BIA je liečba ANIF nákladnejšia než liečba komparátorom BELI. Liek Saphnelo preto pri maximálnej cene vo verejnej lekární s 5 % DPH nespĺňa podmienku nákladovej efektívnosti podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z. z. Pre splnenie tejto podmienky výška úhrady za balenie lieku Saphnelo môže byť maximálne vo výške ■■■ €, čo predstavuje zľavu ■■■ %.

Tabuľka 11: Výsledky ekonomického modelu podľa NIHO

	ANIF	BELI (s.c.)	Rozdiel
Náklad na cyklus liečby (€)	■	■	■
Spolu náklad na celoživotný horizont - diskontovaný (€)	■	■	■

Zdroj: NIHO spracovanie na základe ekonomického modelu, ktorý bol dodaný DR

### 5.3. Analýza citlivosti a neistota výsledku (G0007)

Tabuľka 12: odporúčanie dodatočnej zľavy podľa miery neistoty

Miera neistoty výsledku (v NIHO nastavení)	Potreba dodatočnej zľavy z nákladovo efektívnej úhrady. Pokiaľ požadovaná úhrada je nákladovo efektívna, zľava sa vzťahuje k nej.
<b>Nízka až mierna</b>	<b>Bez potreby dodatočnej zľavy</b>
Stredná	Odporúčame požadovať dodatočnú zľavu
Vysoká	Odporúčame požadovať dodatočnú zľavu
Extrémna	Kategorizovanie neodporúčame pokiaľ nebude v podmienkach MEA dostatočne adresovaná neistota.

**Neistotu spojenú s výsledkom nákladovej efektívnosti považujeme za nízku, pričom dokonca vnímame pozitívnu neistotu z nemodelovania potenciálne možného klinického prínosu ANIF voči BELI.** To znamená, že vnímame nízke riziko, že by pri uvedenej NIHO nákladovo-efektívnej úhrade neboli v praxi splnené kritériá nákladovej efektívnosti. Nie je preto potrebné požadovať od DR adekvátnu dodatočnú zľavu, ktorá zníži túto neistotu. Diskusiu uvádzame nižšie:

- Na základe výsledkov nepriamych porovnaní sme akceptovali DR navrhovanú podobnú účinnosť a bezpečnosť ANIF voči BELI. Predpoklad podobnej účinnosti a bezpečnosti (a z toho plynúci druh vykonanej analýzy minimalizácie nákladov) považujeme za zdroj pozitívnej neistoty, nakoľko na základe výsledkov nepriamych porovnaní nedokážeme vylúčiť potenciálne možný klinický prínos ANIF voči BELI. Na možný klinický prínos poukazuje aj dlhšie zotrvanie pacientov na liečbe ANIF v porovnaní s BELI.

## 6. Hodnotenie dopadu na rozpočet

Hodnotenie dopadu na rozpočet	
Element ID	Výskumná otázka
A0023	Koľko ľudí patrí do cieľovej populácie?
G0007	Aký je odhadovaný dopad na rozpočet v prípade zaradenia predmetnej technológie?

### 6.1. Vyjadrenie NIHO k adekvátnosti základného scenáru predloženého DR

**Neakceptujeme** dopad na rozpočet prezentovaný z perspektívy „svet s/ bez“ lieku Saphnelo. V súlade s Metodickou príručkou [25] preferujeme nastavenie, kedy je dopad na rozpočet prezentovaný z perspektívy nového lieku. Náklady na nahrádzanú liečbu (t. j. BELI) majú byť rátané iba pre pacientov, u ktorých sa predpokladá liečba novým liekom. V nastavení podľa NIHO sú preto náklady na ANIF/BELI aplikované na rovnaký počet pacientov vhodných na liečbu.

**Neakceptujeme** zaradenie do Zoznamu kategorizovaných liekov k 06/2024. Predpokladáme zaradenie k 04/2025.

**Neakceptujeme** jednotkové náklady na lieky. Vzhľadom na zmenu dane z pridanej hodnoty od roku 2025 na úroveň 5 %, upravujeme náklady na lieky s obsahom BELI a navrhovanú dôvernú úhradu za liek Saphnelo. Za relevantnú úhradu za liek Saphnelo, pre účely modelovania nákladovej efektívnosti, považujeme prepočítanú maximálnu cenu vo verejnej lekární pri 5 % DPH (886,92 €). Pri liekoch s obsahom BELI vychádzame zo ZKL 01/2025.

**Neakceptujeme** náklady na cyklus liečby BELI v nastavení podľa DR. DR pri náklade na BELI v 1. roku vychádza z i.v. podávaného BELI a v nasledujúcich rokoch vychádza z nákladu na s.c. podávaný BELI. V súlade s nastavením v CMA aj v NIHO nastavení modelu BIA aplikujeme pri modelovaní vo všetkých rokoch náklad na s.c. liekovú formu BELI, ktorú sme identifikovali ako najlacnejšiu alternatívu s obsahom BELI.

**Neakceptujeme** nastavenie DR týkajúce sa zotrvania na liečbe. Diskusiu uvádzame nižšie:

- **S neistotou akceptujeme** DR predloženú mieru ukončenia liečby ANIF na úrovni 30,70 % po 3. roku liečby podľa publikácie Kalunian et al. [21] a mieru ukončenia liečby BELI na úrovni 30,80 % po 1. roku liečby podľa publikácie Iaccarino et al. [22]. Zdrojom neistoty je rozdielna miera ukončenia liečby medzi ANIF a BELI pri predpoklade podobnej účinnosti a bezpečnostného profilu. Na základe rôznej miery ukončenia sme identifikovali možné riziko rôznej účinnosti a/alebo bezpečnostného profilu ANIF a BELI, čo podmieňuje rôzne zotrvanie na liečbe.
- **Neakceptujeme** spôsob, akým DR do modelu BIA zapracoval zotrvanie na liečbe. Nastavenie DR, kedy liečbu ANIF po 3. roku liečby spolu ukončuje 30,70 % pacientov a liečbu BELI po 1. roku spolu 30,80 % pacientov, nepovažujeme za správne. V NIHO nastavení je na každý cyklus aplikovaná miera ukončenia z príslušných, vyššie zmienovaných, hodnôt.

**Neakceptujeme** výpočet cieľovej populácie podľa DR. Diskusiu uvádzame v nasledujúcich bodoch:

- **Neakceptujeme** zaokrúhľovanie pri výpočte cieľovej populácie, nakoľko zaokrúhľovanie v čiastkových výpočtoch spôsobuje skreslenie výsledného počtu pacientov vhodných na liečbu.
- **Akceptujeme** predpoklad DR, že na liečbu ANIF budú nastupovať pacienti po zlyhaní liečby BELI a novodiagnostikovaní pacienti so SLE. Uvedené dve skupiny pacientov tvoria, podľa terminológie NIHO, pacientov v budúcnosti vhodných na liečbu (PBVL). S ramenom pacientov v súčasnosti vhodných na liečbu (PSVL) neuvažujeme, nakoľko predpokladáme, že všetci pacienti aktuálne vhodní na liečbu ANIF sú liečení BELI. Tento predpoklad NIHO vychádza z voľby BELI ako komparátora, t. j. liečba ANIF bude nahrádzať súčasnú liečbu BELI.
  - Odvodenie počtu pacientov vhodných na liečbu ANIF po zlyhaní BELI diskutujeme v nasledujúcich bodoch:
    - **Neakceptujeme** počet pacientov na liečbe BELI v rokoch 2022 a 2023 odvodený z údajov Národného centra zdravotníckych informácií (NCZI) o spotrebe liekov. Keďže k dátumu NIHO hodnotenia sú pre roky 2022 a 2023 dostupné NCZI údaje z účtu poisťovne, preferujeme ich aplikovanie aj na roky 2022 a 2023 (v súlade s predchádzajúcimi rokmi 2017 – 2020).





## 6.2. Projektovaný dopad na rozpočet podľa NIHO

Tabuľka 13: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO – scenár hornej hranice, rozpočítané na roky

	2025	2026	2027	2028	2029
Počet pacientov začínajúcich liečbu ANIF v danom roku spolu	47	69	73	72	72
Počet pacientov pokračujúcich z predchádzajúceho obdobia	-	45	104	160	210
Počet pacientov na liečbe ANIF spolu	-	114	177	233	281
<b>Náklady na ANIF pri maximálnej cene vo verejnej lekárni pre rok 2025 (886,92 €) - hrubý dopad</b>	■	■	■	■	■
<b>Náklady na ANIF pri nákladovo-efektívnej úhrade - hrubý dopad (■ €)</b>	■	■	■	■	■
Náklady na nahrádzanú liečbu (BELI) (€)	■	■	■	■	■
<b>Spolu čistý dopad pri maximálnej cene vo verejnej lekárni pre rok 2025 (886,92 €) (€)</b>	■	■	■	■	■
<b>Spolu čistý dopad pri nákladovo-efektívnej úhrade (■ €)</b>	■	■	■	■	■

Zdroj: NIHO spracovanie na základe modelu dopadu na rozpočet, ktorý bol dodaný DR

Tabuľka 14: Odhadovaný dopad na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na obdobia

	1 - 12 mesiacov	13 - 24 mesiacov	25 - 36 mesiacov
Počet pacientov začínajúcich liečbu ANIF v danom roku spolu	64	70	73
Počet pacientov pokračujúcich z predchádzajúceho obdobia	60	119	173
Počet pacientov pokračujúcich v liečbe ANIF z predchádzajúceho obdobia spolu	125	189	246
<b>Náklady na ANIF pri maximálnej cene vo verejnej lekárni pre rok 2025 (886,92 €) - hrubý dopad (€)</b>	■	■	■
<b>Náklady na ANIF pri nákladovo-efektívnej úhrade - hrubý dopad (■ €)</b>	■	■	■
Náklady na nahrádzanú liečbu (BELI) (€)	■	■	■
<b>Spolu čistý dopad pri maximálnej cene vo verejnej lekárni pre rok 2025 (886,92 €) (€)</b>	■	■	■
<b>Spolu čistý dopad pri nákladovo-efektívnej úhrade (■ €)</b>	■	■	■

Zdroj: NIHO spracovanie na základe modelu dopadu na rozpočet, ktorý bol dodaný DR

## 7. Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty

Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	
Element ID	Výskumná otázka
<b>Etická analýza</b>	
F0010	Aké prínosy a ujmy prináša predmetná technológia pre pacientov?
F0011	Aké prínosy a ujmy prináša predmetná technológia pre príbuzných, iných pacientov, organizácie, komerčné subjekty, spoločnosť atď.?
F0104	Existujú nejaké etické prekážky pri generovaní dôkazov o prínosoch a ujmach predmetnej technológie?
F0007	Prináša implementácia predmetnej technológie alebo naopak jej stiahnutie zo systému výzvy pre profesionálne hodnoty poskytovateľov zdravotnej starostlivosti, ich etické presvedčenie, alebo ich tradičné role?
F0012	Ako implementácia predmetnej technológie alebo naopak jej stiahnutie zo systému ovplyvňuje distribúciu zdrojov zdravotnej starostlivosti?
<b>Organizačné aspekty technológie</b>	
G0001	Ako ovplyvňuje predmetná technológia súčasné pracovné procesy?
D0023	Ako modifikuje predmetná technológia potrebu použitia iných technológií a využívanie zdrojov?
G0007	Aký je odhadovaný dopad na rozpočet v prípade zaradenia predmetnej technológie?
G0009	Kto rozhoduje o tom, ktorí ľudia majú na túto technológiu nárok a na akom základe?
B0004	Kto administruje predmetnú technológiu a komparátory a v akom kontexte je starostlivosť poskytovaná?
B0008	Aké prostredie je potrebné na použitie predmetnej technológie a komparátorov?
<b>Sociálno-pacientske aspekty technológie</b>	
H0100	Aké očakávania a prania majú pacienti v súvislosti s predmetnou technológiou a čo očakávajú, že od technológie získajú?
D0017	Ako je použitie predmetnej technológie hodnotné z pohľadu pacientov?
H0012	Existujú faktory, ktoré by mohli zabrániť skupine alebo osobe získať prístup k predmetnej technológii?
H0201	Existujú skupiny pacientov, ktorí v predmetnej indikácii v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám?
D0014	Aký je vplyv technológie na schopnosť pacienta pracovať?
D0016	Ako používanie predmetnej technológie vplyva na aktivity denného života?
H0203	Aké konkrétne informácie je potrebné komunikovať pacientom, aby sa zlepšila adherencia?
C0005	Ktorým skupinám pacientov má predmetná technológia potenciál spôsobiť ujmu na zdraví?
F0005	Používa sa technológia pre jednotlivcov, ktorí sú obzvlášť zraniteľní?
<b>Právne aspekty</b>	
I0002	Aké sú právne požiadavky na poskytovanie vhodných informácií pacientovi a ako by to malo byť adresované pri implementácii predmetnej technológie?
I0034	Kto môže udeliť súhlas za neplnoleté osoby a osoby nespôsobilé na rozhodovanie?
I0008	Čo vyžadujú zákony a záväzné pravidlá v súvislosti s informovaním príbuzných o výsledkoch?

### 7.1. Etická analýza

#### Analýzy prínosu a straty na zdraví (F0010, F0011, F0104)

Oslovená odborníčka uviedla, že ANIF rozšíri terapeutické možnosti, keďže ochorenie je chronické, vyžadujúce dlhodobú imunosupresívnu liečbu a mnoho pacientov neodpovedá na dostupnú medikáciu.

#### Profesionálne hodnoty (F0007)

Nepredpokladáme, že implementácia lieku Saphnelo so sebou prináša nástrahy týkajúce sa profesionálnych hodnôt a etického presvedčenia lekárov.

#### Rovnosť (F0012, G0007)

V prípade dojednanie nákladovo efektívnej úhrady hradenie ANIF ušetrí časť finančných zdrojov VZP, ktoré by mohli byť použité v iných oblastiach zdravotnej starostlivosti. Odhad dopadu na rozpočet bol diskutovaný v časti 6.

## 7.2. Organizačné aspekty

### Proces poskytovania zdravotnej starostlivosti (G0001, D0023, B0004, B0008)

Vzhľadom na podávanie lieku Saphnelo vo forme i.v. infúzie usudzujeme, že proces poskytovania zdravotnej starostlivosti je ekvivalentný podávaniu komparátora BELI v i.v. forme. V prípade subkutánne podávaného lieku s obsahom komparátora BELI je podávanie lieku Saphnelo náročnejšie, nakoľko vyžaduje návštevu zdravotníckeho zariadenia zo strany pacienta.

### Rozhodovanie o spôsobilosti na liečbu (G0009)

O spôsobilosti na liečbu má rozhodnúť lekár na základe individuálneho posúdenia klinického obrazu pacienta. Hoci požadované IO zo strany DR pre liek Saphnelo je totožné s IO pre lieky s obsahom BELI, SPC týchto liekov a odporúčania pre liečbu SLE špecifikujú, pri akých klinických prejavoch má byť niektoré z týchto liečiv preferované.

## 7.3. Sociálno-pacientske aspekty

### Pacientske očakávania a úsudok o hodnote technológie (H0100, D0017)

Pacienti pre agentúru CDA (Kanadská lieková agentúra z angl. Canada's Drug Agency) uviedli, že za najpodstatnejší prínos novej liečby SLE by považovali redukciu AE, počtu podávaných liekov a samotné zvýšenie kvality života [19].

### Rovnosť v prístupe (H0201, H0012)

Kategorizovaním lieku Saphnelo sa nezmení prístup k liečbe v porovnaní s i.v. podávaným BELI. Pacienti užívajúci s.c. liekovú formu BELI by v prípade prechodu na liek Saphnelo mohli zaznamenať zhoršený prístup k liečbe, vzhľadom na potrebu návštevy zdravotníckeho zariadenia.

### Vplyv technológie na prácu a každodenný život (D0014, D0016)

Dochádzanie na i.v. podanie môže pre pacientov negatívne vplyvať na prácu a každodenný život.

### Komunikácia doktor-pacient (H0203)

Neidentifikovali sme žiadne skutočnosti relevantné pre komunikáciu doktor-pacient v rámci NIHO hodnotenia lieku Saphnelo.

### Zraniteľné pacientske skupiny (C0005, F0005)

K dispozícii sú obmedzené údaje (menej ako 300 ukončených gravidít) o použití lieku Saphnelo u gravidných žien. Nie je známe, či sa ANIF vylučuje do ľudského mlieka. K dispozícii nie sú žiadne údaje týkajúce sa fertility u ľudí [5].

**Autori**

Mgr. Katarína Gáliková

Mgr. Lukáš Šeliga, PhD.

Rola autorov: KG je prvou autorkou hodnotenia; LŠ je druhým autorom hodnotenia.

**Podpora**

Klinickí odborníci: Odborník A: MUDr. Martina Škamlová

**Korešpondencia**

Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve

Zámocké schody 2/A, 811 01, Bratislava

[kancelaria@niho.sk](mailto:kancelaria@niho.sk)

**Toto hodnotenie má byť citované nasledovne**

Gáliková K., Šeliga, L.: Liečivo anifrolumab (Saphnelo) ako prídavná liečba u dospelých pacientov s aktívnym systémovým lupus erythematosus napriek štandardnej liečbe. Zrýchlené hodnotenie lieku ZHL103; 2025; Bratislava: NIHO.

**Konflikt záujmov**

Všetci autori, ktorí sa podieľali na tvorbe tohto hodnotenia, vyhlásili, že nemajú žiadny konflikt záujmov vo vzťahu k predmetnej technológii v súlade s formulárom konfliktu záujmov od EUnetHTA (<https://www.eunetha.eu/wp-content/uploads/2019/11/Declaration-of-Interest-DOI-Form.pdf?x37933>). To napríklad značí, že na chod svojej inštitúcie nepoberajú finančné príspevky na úrovni 40 % a viac zo zdrojov farmaceutických firiem, ktoré by ich mohli dať do konfliktu záujmov k predmetnému hodnoteniu. Konflikty záujmov klinických odborníkov a zástupcov patientskych združení v prípade ich zapojenia boli vyhodnotené na základe odpovedí vo formulári a sú pomenované v Apendixe.

**Vyhlásenie**

Osoby uvedené v časti Podpora nie sú spoluautormi hodnotenia a s jeho obsahom nemusia všetci súhlasiť. NIHO je zodpovedný za chyby, ktoré mohli v hodnotení nastať. Za konečnú verziu a odporúčanie plne zodpovedá NIHO.

Pri tvorbe obsahu a/alebo štruktúry tohto hodnotenia bol použitý HTA Core Model®, vyvinutý v rámci EUnetHTA ([www.eunetha.eu](http://www.eunetha.eu)). Bola použitá nasledujúca verzia modelu: [3.0]. Používanie Core Modelu nezaručuje presnosť, úplnosť, kvalitu alebo užitočnosť akýchkoľvek informácií alebo služieb vytvorených alebo poskytovaných použitím modelu.

**Zadanie** hodnotenia prebehlo na základe zákonných povinností NIHO vyplývajúcich zo zákona 358/2021 Z. z.

## 8. Zdroje

- [1] DR. Farmako-ekonomický rozbor lieku Saphnelo a jeho prílohy na účely kategorizácie. ID 29945 – typ A1N – Saphnelo (anifrolumab). Dostupné 10/2024 na: <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/29945> Plné znenie poskytnuté prostredníctvom neverejnej zóny.
- [2] Lupus Foundation of America; What is systemic lupus erythematosus (SLE)?; Dostupné 10/2024 na: <https://www.lupus.org/resources/what-is-systemic-lupus-erythematosus-sle>
- [3] Lupus Foundation of America: How doctors diagnose lupus; dostupné 10/2024 na: <https://www.lupus.org/resources/what-doctors-look-for-to-confirm-a-diagnosis>
- [4] EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus: 2023 update; dostupné 10/2024 na: <https://ard.bmj.com/content/annrheumdis/83/1/15.full.pdf?with-ds=yes>
- [5] EMA; SPC lieku Saphnelo; dostupné 10/2024 na: [https://www.ema.europa.eu/sk/documents/product-information/saphnelo-epar-product-information\\_sk.pdf](https://www.ema.europa.eu/sk/documents/product-information/saphnelo-epar-product-information_sk.pdf)
- [6] EMA; Saphnelo; dostupné 10/2024 na: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/saphnelo#product-details>
- [7] MZ SR; Zoznam kategorizovaných liekov; dostupné 01/2025 na: <https://www.health.gov.sk/?zoznam-kategorizovanych-liekov>
- [8] MZ SR; Elektronická kalkulačka na výpočet cien liekov a postup inštalácie funkcie programu excel-výpočet cien-degresívna obchodná prídržka v eurách platná od 1.1.2025. Dostupné 12/2024 na: <https://www.health.gov.sk/Clanok?Elektronicka-kalkulacka-na-vypocet-cien-liekov-2025>
- [9] ITC1; Neupane, B., Shukla, P., Slim, M., Martin, A., Petri, M., Bertsias, G. K., ... & Ballew, N. (2023). Belimumab versus anifrolumab in adults with systemic lupus erythematosus: an indirect comparison of clinical response at 52 weeks. *Lupus Science & Medicine*, 10(1), e000907. Dostupné na: <https://lupus.bmj.com/content/lupusscimed/10/1/e000907.full.pdf>
- [10] ITC2; Bruce, I. N., Golam, S., Steenkamp, J., Wang, P., Worthington, E., Desta, B., ... & Tummala, R. (2022). Indirect treatment comparison of anifrolumab efficacy versus belimumab in adults with systemic lupus erythematosus. *Journal of Comparative Effectiveness Research*, 11(10), 765-777. <https://becarispublishing.com/doi/epdf/10.2217/cer-2022-0040>
- [11] ClinicalTrials; štúdia Tulip-1; Efficacy and Safety of Two Doses of Anifrolumab Compared to Placebo in Adult Subjects With Active Systemic Lupus Erythematosus; dostupné 10/2024 na: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02446912?term=NCT02446912&rank=1>
- [12] ClinicalTrials; štúdia Tulip-2; Efficacy and Safety of Anifrolumab Compared to Placebo in Adult Subjects With Active Systemic Lupus Erythematosus; dostupné 10/2024 na: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02446899?term=NCT02446899&rank=1>
- [13] LTE TULIP-1, TULIP-2; Kalunian, K. C., Furie, R., Morand, E. F., Bruce, I. N., Manzi, S., Tanaka, Y., ... & Al-Mossawi, H. (2023). A randomized, placebo-controlled phase III extension trial of the long-term safety and tolerability of anifrolumab in active systemic lupus erythematosus. *Arthritis & Rheumatology*, 75(2), 253-265.
- [14] TULIP-1; Furie, R. A., Morand, E. F., Bruce, I. N., Manzi, S., Kalunian, K. C., Vital, E. M., ... & Tummala, R. (2019). Type I interferon inhibitor anifrolumab in active systemic lupus erythematosus (TULIP-1): a randomised, controlled, phase 3 trial. *The Lancet Rheumatology*, 1(4), e208-e219. Dostupné na: [https://www.thelancet.com/journals/lanrhe/article/PIIS2665-9913\(19\)30076-1/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lanrhe/article/PIIS2665-9913(19)30076-1/abstract)
- [15] TULIP-2; Morand, E. F., Furie, R., Tanaka, Y., Bruce, I. N., Askanase, A. D., Richez, C., ... & Tummala, R. (2020). Trial of anifrolumab in active systemic lupus erythematosus. *New England Journal of Medicine*, 382(3), 211-221. Dostupné na: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1912196>
- [16] Supplementary appendix - Strand, V., O'Quinn, S., Furie, R. A., Morand, E. F., Kalunian, K. C., Schwetjke, E. G., ... & Tummala, R. (2022). Clinical meaningfulness of a British Isles Lupus Assessment Group-based Composite Lupus Assessment response in terms of patient-reported outcomes in moderate to severe systemic lupus erythematosus: a post-hoc analysis of the phase 3 TULIP-1 and TULIP-2 trials of anifrolumab. *The Lancet Rheumatology*, 4(3), e198-e207.
- [17] Data on file TULIP-1/TULIP-2 dodané DR e-mailom na základe žiadosti o súčinnosť č.1.
- [18] EMA; Saphnelo : EPAR - Public assessment report; dostupné na: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/saphnelo-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/saphnelo-epar-public-assessment-report_en.pdf)

- [19] CADTH; CADTH Reimbursement Recommendation; Indication: in addition to standard therapy for the treatment of adult patients with active, autoantibody positive, systemic lupus erythematosus; dostupné na: [https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/DRR/2022/SR0717%20Saphnelo%20-%20Draft%20CADTH%20Recommendation%20July%2014%2C%202022\\_for%20posting.pdf](https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/DRR/2022/SR0717%20Saphnelo%20-%20Draft%20CADTH%20Recommendation%20July%2014%2C%202022_for%20posting.pdf)
- [20] SUKL; Rozhodnutí o ukončení správního řízení léčivého přípravku Saphnelo – Sp. zn. SUKLS168033/2022. Dostupné na: <https://sukl.gov.cz/modules/procedures/>
- [21] Kalunian, K. C., Furie, R., Morand, E. F., Bruce, I. N., Manzi, S., Tanaka, Y., ... & Al-Mossawi, H. (2023). A randomized, placebo-controlled phase III extension trial of the long-term safety and tolerability of anifrolumab in active systemic lupus erythematosus. *Arthritis & Rheumatology*, 75(2), 253-265. Dostupné na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36369793/>
- [22] Iaccarino, L., Andreoli, L., Bocci, E. B., Bortoluzzi, A., Ceccarelli, F., Conti, F., ... & Doria, A. (2018). Clinical predictors of response and discontinuation of belimumab in patients with systemic lupus erythematosus in real life setting. Results of a large, multicentric, nationwide study. *Journal of autoimmunity*, 86, 1-8. Dostupné na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28935492/>
- [23] Štatistický úrad Slovenskej republiky; Úmrtnostné tabuľky 2023. Dostupné 12/2024 na: [https://slovak.statistics.sk/wps/portal/ext/themes/demography/population/indicators/!ut/p/z1/jZJLb4MwEIR\\_DVd7jXmY3gwVxAUIMQkJ9aUiESVUPCJCw98vTXqp1BL2tCt9ox2NBIucYtV17Ll-rJtsmq8X5X1Jm3BXJdwY05OB2EvYxJKGQhHx\\_splExsrObovYAvDDsCYFFgguCLJHYkpcDpPD38Mxzm6XFR-g6sYuKDBAiXidsK6c30PwGoaXt7rKZe3BK8Af5mrXPHCLzneOWD2Ho620SWDoH1AADyA0yF\\_MjmC1bloUbDsUaAGAHbsQilxriZ5LskvDIQVmDV5e95l3fosxu7c-r78-VJAw2GYUBF2xZVjo5trcFfkIN76XH6m8TnOhknhVJ8mNU14l\\_sc0QL/dz/d5/L0IDUmITUSEhL3dHa0FKRnNBLzROV3FpQSEhL3Nr/](https://slovak.statistics.sk/wps/portal/ext/themes/demography/population/indicators/!ut/p/z1/jZJLb4MwEIR_DVd7jXmY3gwVxAUIMQkJ9aUiESVUPCJCw98vTXqp1BL2tCt9ox2NBIucYtV17Ll-rJtsmq8X5X1Jm3BXJdwY05OB2EvYxJKGQhHx_splExsrObovYAvDDsCYFFgguCLJHYkpcDpPD38Mxzm6XFR-g6sYuKDBAiXidsK6c30PwGoaXt7rKZe3BK8Af5mrXPHCLzneOWD2Ho620SWDoH1AADyA0yF_MjmC1bloUbDsUaAGAHbsQilxriZ5LskvDIQVmDV5e95l3fosxu7c-r78-VJAw2GYUBF2xZVjo5trcFfkIN76XH6m8TnOhknhVJ8mNU14l_sc0QL/dz/d5/L0IDUmITUSEhL3dHa0FKRnNBLzROV3FpQSEhL3Nr/)
- [24] MZ SR; Zoznam kategorizovaných liekov. Dostupné 12/2024 na: <https://www.health.gov.sk/?zoznam-kategorizovanych-liekov>
- [25] Metodická príručka ku vyhláške Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky č. 422/2011 Z. z. o podrobnostiach farmako-ekonomického rozboru lieku. Dostupné 12/2024 na: [https://health.gov.sk/Zdroje?/Sources/kategorizacia/doku\\_kl/MP-podrobnosti-farmako-ekonomického-rozboru-lieku.docx](https://health.gov.sk/Zdroje?/Sources/kategorizacia/doku_kl/MP-podrobnosti-farmako-ekonomického-rozboru-lieku.docx)
- [26] Cornet, A., Andersen, J., Myllys, K., Edwards, A., & Arnaud, L. (2021). Living with systemic lupus erythematosus in 2020: a European patient survey. *Lupus science & medicine*, 8(1), e000469. Dostupné 12/2024 na: <https://lupus.bmj.com/content/8/1/e000469>
- [27] Parodis, I., Tamirou, F., & Houssiau, F. A. (2020). Prediction of prognosis and renal outcome in lupus nephritis. *Lupus science & medicine*, 7(1), e000389. Dostupné na: <https://lupus.bmj.com/content/7/1/e000389#ref-1>
- [28] Tian, J., Zhang, D., Yao, X., Huang, Y., & Lu, Q. (2023). Global epidemiology of systemic lupus erythematosus: a comprehensive systematic analysis and modelling study. *Annals of the rheumatic diseases*, 82(3), 351-356. Dostupné na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36241363/>

## 9. Apendix

### 9.1. Komunikácia s klinickými odborníkmi

Do hodnotenia sa nezapojila žiadna patientska organizácia.

V rámci hodnotenia sme, s cieľom zodpovedať špecifické otázky, oslovili niekoľko odborníkov, pričom vstup do hodnotenia nám dodala:

- Krajská odborníčka pre VÚC Banská Bystrica v špecializačnom odbore reumatológia – MUDr. Martina Škamlová

Špecifické otázky Dátum poslania: 22.11.2024	Odpoveď MUDr. Martina Škamlová Dátum odpovede: 27.11.2024	Vyhodnotenie odpovede
Ako by ste v súčasnosti liečili pacienta s aktívnym SLE, ktorý má pozitivitu autoprotilátok a vysoký stupeň aktivity ochorenia, napriek štandardnej liečbe?	Liečba pacientov s aktívnym SLE, ktorí majú vysokú hladinu protilátok a vysoký stupeň aktivity ochorenia sa na Slovensku riadi aktuálne platnými EULAR odporúčaniami pre manažment pacientov s SLE, ktoré boli publikované online v roku 2023, s ohľadom na indikačné obmedzenia platné na Slovensku. Pričom v prípade potreby uplatňujeme multidisciplinárny prístup k liečbe.	Akceptujeme BELI ako komparátor pre ANIF podľa návrhu DR. Cieľom uvedených otázok bolo určiť relevantné komparátory pre ANIF. Oslovená odborníčka uviedla, že pacientom, ktorým je indikovaná biologická liečba, bude indikovaný BELI alebo ANIF. Máme za to, že ANIF nebude nahrádzať inú ako biologickú liečbu.
Aké intervencie (liečivá) sa používajú v súčasnej klinickej praxi u pacientov, u ktorých by ste po kategorizácii lieku Saphnelo indikovali liek Saphnelo? Inými slovami, v prípade kategorizovania lieku Saphnelo, ktoré aktuálne používané liečivá liek Saphnelo v praxi nahradí?	<p>Všetkým pacientom s SLE je indikovaný hydroxychlorochin (samotný alebo v kombinácii s glukokortikoidmi). Perorálne a intravenózne použité glukokortikoidy má byť obmedzené na krátkodobú kontrolu ochorenia. Dávku glukokortikoidov sa snažíme udržiavať pod hranicou, ktorú je možné akceptovať z pohľadu dlhodobého užívania definovanú v najnovších EULAR odporúčaníach, t.j. <math>\leq 5\text{mg}</math> za deň. 1Ideálne, ak to zdravotný stav pacienta umožňuje, sa odporúča kortikoidy postupne vysadiť.</p> <p>V prípade, že je ochorenie aktívne indikujeme imunosupresíva, a to metotrexát, azatioprin, mykofenolát mofetil (reumatolog nemôže preskribovať, len nefrolog), prípadne biologiká-belimumab alebo anifrolumab. Pri závažnom život alebo orgán ohrozujúcom postihnutí (CNS, pľúca, obličky..) volíme cyklofosfamid, v refraktérnych prípadoch rituximab (off label).</p> <p>Pokiaľ imunosupresívna liečba a kortikoidná liečba nie je dostatočne účinná, nie je tolerovaná alebo je kontraindikovaná, pacientovi je indikovaná biologická liečba. Pacientom, ktorí sú vhodnými kandidátmi na biologickú liečbu, by sme na základe klinického obrazu a laboratórneho nálezu volili buď belimumab alebo anifrolumab. Nemyslím si, že anifrolumab nahradí inú</p>	

	doposiaľ používanú liečbu, skôr rozšíri naše terapeutické možnosti, keďže ochorenie je chronické, vyžadujúce dlhodobú imunosupresívnu liečbu a mnoho pacientov neodpovedá na dostupnú medikáciu.	
Viete, prosím, uviesť, či sa liečba SLE na Slovensku zmenila počas posledného roka?	Za posledný rok sa liečba SLE na Slovensku nezmenila, nakoľko nové EULAR odporúčania boli publikované online v októbri roku 2023 a zároveň nebola sprístupnená žiadna nová liečebná alternatíva pre túto skupinu pacientov. Cieľom liečby ostáva dosiahnutie remisie, prípadne nízkej aktivity ochorenia, aby sa predchádzalo orgánovému poškodeniu u týchto pacientov.	DR podal žiadosť o kategorizáciu lieku Saphnelo 10/2023, preto sme považovali za potrebné overiť, či medzičasom nenastali vo farmakoterapii SLE zmeny relevantné pre hodnotenie. FER <b>akceptujeme</b> a považujeme ho za aktuálny, nakoľko odborníčka vylúčila zmeny v období posledného roka.
<b>Špecifické otázky</b> Dátum poslania: 13.12.2024	<b>Odpoveď</b> MUDr. Martina Škamlová Dátum odpovede: 19.12.2024	<b>Vyhodnotenie odpovede</b>
V prípade, ak by bola u pacienta ukončená liečba belimumabom, uvažovali by ste u takéhoto pacienta nad indikovaním liečiva anifrolumab? Vedeli by ste odhadnúť, aký percentuálny podiel pacientov, ktorí ukončia liečbu belimumabom, budú následne liečení anifrolumabom?	Vo vybraných prípadoch by som po ukončení liečby belimumabom uvažovala o liečbe anifrolumabom, ide o liek s iným mechanizmom účinku. Percentuálny podiel takýchto pac. odhadnúť neviem.	<b>Neakceptujeme</b> predpoklad DR, že všetci pacienti, ktorí ukončia liečbu BELI nastúpia na liečbu ANIF. V nastavení podľa NIHO preto predpokladáme, že na liečbu ANIF prejdú len tí pacienti, ktorí netrpia LN

## 9.2. Komunikácia s držiteľom registrácie

S DR sme v procese hodnotenia liečiva ANIF v predmetnej indikácii komunikovali prostredníctvom 1 žiadosti o súčinnosť prostredníctvom elektronickej pošty. Priebeh komunikácie je popísaný v tabuľkách nižšie. Kompletne dokumenty odpovedí je možné poskytnúť účastníkom konania a relevantným poradným orgánom na vyžiadanie.

*Žiadosť o súčinnosť číslo 1 (komunikácia emailom)*

Požadované doplnenia Dátum poslania: 13.12.2024	Odpoveď DR Dátum odpovede: 19.12.2024	Vyhodnotenie odpovede DR
Dodať výsledky týkajúce sa kvality života – HRQoL (z angl. Health-Related Quality of Life) z klinických štúdií TULIP-1 a TULIP-2.	DR dodal požadované výsledky týkajúce sa HRQoL.	Odpoveď <b>akceptujeme</b> . Výsledky týkajúce sa HRQoL sme zapracovali do hodnotenia NIHO.
Vysvetliť, na základe akých skutočností DR v modeli dopadu na rozpočet (BIA, z angl. Budget impact analysis) predpokladá v rokoch 2023 – 2030 postupne zvyšujúci sa podiel pacientov na biologickej liečbe na úrovni [REDACTED].	DR pri odhade podielu biologickej liečby v rokoch 2023 – 2030 vychádzal z dát spotreby v Českej republike. DR predložil konkrétne číselné hodnoty spotreby ANIF a BELI v rokoch 2018 – 2024, ktoré sú predmetom obchodného tajomstva.	Odpoveď s neistotou akceptujeme.
Dodať priemernú hmotnosť pacientov z klinickej štúdie TULIP-1, resp. TULIP-2 aj s hodnotou smerodajnej odchýlky (SD, z angl. standard deviation).	DR predložil požadované údaje.	Odpoveď <b>akceptujeme</b> . Dodané hodnoty sme zapracovali do výpočtu nákladov na lieky s obsahom BELI podľa log-normálneho rozdelenia hmotnosti pacientov.