



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: ANIFROLUMABUM

INDICAȚIE: *Saphnelo este indicat ca terapie adăugată pentru tratamentul pacienților adulți cu lupus eritematos sistemic (LES) activ, moderat până la sever, cu titru pozitiv de autoanticorpi în pofida utilizării tratamentului standard*

Data depunerii dosarului

18.07.2022

Numărul dosarului

10494

PUNCTAJ: 85



1. DATE GENERALE

1.1. DCI: ANIFROLUMABUM

1.2. DC: Saphnelo 300 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă

1.3 Cod ATC: L04AA51

1.4 Data eliberării APP: 14 februarie 2022

1.5. Deținătorul de APP: AstraZeneca AB, Suedia

1.6. Tip DCI: DCI nouă

1.7. Forma farmaceutică, concentrație, calea de administrare, mărimea ambalajului:

Forma farmaceutică	Concentrat pentru soluție perfuzabilă (concentrat steril). Soluție limpede până la opalescentă, incoloră până la galben-pal, cu pH 5,9.
Concentrație	Fiecare ml de concentrat pentru soluție perfuzabilă conține anifrolumab 150 mg. Un flacon de concentrat de 2,0 ml conține anifrolumab 300 mg (150 mg/ml).
Calea de administrare	Pentru administrare intravenoasă.
Mărimea ambalajului	Cutie cu 1 flac. din sticlă x 2 ml conc. (conține 300 mg anifrolumab)

1.8. Preț conform Ordinului ministrului sănătății nr. 443/2022 actualizat:

Mărimea ambalajului	Cutie cu 1 flac. din sticlă x 2 ml conc. (conține 300 mg anifrolumab)
Concentrație	150 mg/ml
Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe ambalaj	4474,45 RON
Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe unitatea terapeutică	4474,45 RON

1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP

Indicație terapeutică :

Saphnelo este indicat ca terapie adăugată pentru tratamentul pacienților adulți cu lupus eritematos sistemic (LES) activ, moderat până la sever, cu titru pozitiv de autoanticorpi în pofida utilizării tratamentului standard.

Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat și supravegheat de către un medic cu experiență în tratarea LES.

Doza recomandată este de 300 mg, administrată ca perfuzie intravenoasă pe o perioadă de 30 de minute, la interval de 4 săptămâni. La pacienții la care nu s-a efectuat orhiectomie bilaterală, în timpul tratamentului trebuie continuată castrarea medicamentoasă cu un analog de hormon eliberator al hormonului luteinizant (LHRH).

La pacienții cu istoric de reacții legate de administrarea în perfuzie, premedicația (de exemplu, un antihistaminic) poate fi administrată înainte de perfuzia cu anifrolumab.



Doze omise

Dacă este omisă o perfuzie planificată, tratamentul trebuie administrat cât mai curând posibil. Trebuie menținut un interval minim de 14 zile între doze.

Mod de administrare

Pentru administrare intravenoasă. Saphnelo nu trebuie administrat ca injecție intravenoasă în bolus.

După diluarea cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), Saphnelo se administrează sub formă de perfuzie cu durata de 30 de minute printr-o linie de perfuzie intravenoasă care conține un filtru în linie steril, cu un grad scăzut de legare a proteinelor, de 0,2 sau 0,22 microni.

Viteza perfuziei poate fi încetinită sau perfuzia trebuie întreruptă dacă pacientul dezvoltă o reacție la perfuzie. La terminarea perfuziei, setul de perfuzie trebuie spălat cu 25 ml de soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), pentru a se asigura că a fost administrată toată soluția pentru perfuzie.

Nu se administrează în mod concomitent alte medicamente prin aceeași linie de perfuzie.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici (≥65 de ani)

Nu este necesară ajustarea dozei la persoanele vârstnice. Există informații limitate la subiecții cu vârsta ≥65 ani (n=20); nu sunt disponibile date la pacienții cu vârsta peste 75 de ani.

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei.

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei. Nu există experiență la pacienții cu insuficiență renală severă sau cu boală renală în stadiu terminal.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Saphnelo la copii și adolescenți (cu vârsta <18 ani) nu au fost încă stabilite.

Nu sunt disponibile date.

Precizare DETM

Reprezentantul autorizației de punere pe piață, AstraZeneca Pharma SRL, a solicitat evaluarea dosarului depus pentru medicamentul cu DCI Anifrolumabum și DC Saphnelo 300 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă, pentru indicația terapeutică „Saphnelo este indicat ca terapie adăugată pentru tratamentul pacienților adulți cu lupus eritematos sistemic (LES) activ, moderat până la sever, cu titru pozitiv de autoanticorpi în pofida utilizării tratamentului standard”, conform criteriilor de evaluare corespunzătoare tabelului 4, respectiv: „Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi”.

EFICACITATE ȘI SIGURANȚĂ CLINICĂ ANIFROLUMABUM (SAPHNELO) – studiile clinice TULIP 1 și TULIP 2

Deținătorul autorizației de introducere pe piață a depus la dosar dovada derulării pe teritoriul României a 2 studii clinice:

- Studiul clinic *“A Multicentre, Randomised, Double-blind, Placebo-controlled, Phase 3 Study Evaluating the Efficacy and Safety of Two Doses of Anifrolumab in Adult Subjects with Active Systemic Lupus Erythematosus”* (Tulip 1), Protocol nr. D3461C00005, versiune 2.0/09.04.2015, conform autorizației ANMDMR nr. 24135E/18.11.2015.

Studiul s-a desfășurat în 6 centre din țară: Spitalul Clinic Județean de Urgență Cluj-Napoca, Duo Medical SRL București, Spitalul Clinic Județean de Urgență “Sf. Apostol Andrei” Galați, Spitalul Clinic “Sf. Maria” București, Spitalul Clinic “Dr.I.Cantacuzino” București și Spitalul Clinic Județean de Urgență Tg. Mureș.

- Studiul clinic *“A Multicentre, Randomised, Double-blind, Placebo-controlled, Phase 3 Extension Study to Characterise the Long-term Safety and Tolerability of Anifrolumab in Adult Subjects with Active Systemic Lupus Erythematosus”* (Tulip 2), conform autorizației ANMDMR nr. 25010E/30.05.2017.

Studiul s-a desfășurat în 6 centre din țară: Spitalul Clinic Județean de Urgență Cluj-Napoca, Spitalul Clinic “Sf. Maria” București, Spitalul Clinic “Dr.I.Cantacuzino” București, Spitalul Clinic Județean de Urgență Tg. Mureș, Spitalul Clinic Județean de Urgență “Sf. Apostol Andrei” Galați și Centrul Medical de Diagnostic și Tratament Ambulatoriu Neomed SRL Brașov.

Siguranța și eficacitatea anifrolumab au fost evaluate în două studii multicentrice, randomizate, cu protocol dublu-orb, controlate cu placebo, de fază III, cu durata de tratament de 52 de săptămâni (Studiul 1 [TULIP 1] și Studiul 2 [TULIP 2]). Pacienții au fost diagnosticați cu LES în conformitate cu criteriile de clasificare ale Colegiului American de Reumatologie (revizuite în 1997).

Toți pacienții aveau vârsta ≥ 18 ani și aveau boală moderată până la severă, cu scorul Indicelui de activitate LES 2000 (SLEDAI-2K) ≥ 6 puncte, cu prezența bolii la nivelul organelor pe baza evaluării British Isles Lupus Assessment Group (BILAG) și cu scor Physician's Global Assessment (PGA) ≥ 1 , chiar dacă li s-a administrat tratament standard pentru LES în monoterapie sau în orice combinație de corticosteroizi cu administrare orală (CSO), antimalarice și/sau imunosupresoare la momentul inițial.

În studiile clinice, cu excepția CSO (prednison sau echivalent) pentru care reducerea treptată a dozei a fost inclusă în protocol, pacienții au continuat să utilizeze tratamentul existent pentru LES, cu dozele stabile. Au fost excluși pacienții care prezentau nefrită lupică activă severă și pacienții cu lupus activ sever la nivelul sistemului nervos central. Utilizarea altor agenți biologici și a ciclofosfamidei nu a fost permisă în studiile clinice. Pacienților care utilizau alte terapii biologice, înainte de înrolare li s-a cerut să parcurgă o perioadă de pauză (*wash-out*), cu o durată de cel puțin 5 ori timpul de înjumătățire plasmatică. Ambele studii au fost efectuate în America de Nord,

Europa, America de Sud și Asia. Pacienților li s-au administrat anifrolumab sau placebo în perfuzie intravenoasă, la interval de 4 săptămâni.

Studiul 1 (N=457) și Studiul 2 (N=362) au avut un protocol similar.

În Studiul 1, criteriul principal de evaluare a fost indicele de răspuns al LES (SRI-4), definit prin îndeplinirea fiecăruia dintre următoarele criterii evaluate în săptămâna 52, comparativ cu momentul inițial:

- Reducere cu ≥ 4 puncte a SLEDAI-2K, comparativ cu valoarea inițială;
- Fără afectarea niciunui alt sistem sau organ, definită prin 1 sau mai multe scoruri BILAG A sau 2 sau mai multe scoruri BILAG B, comparativ cu valoarea inițială;
- Fără agravare a severității bolii față de statusul inițial, definită printr-o creștere $\geq 0,30$ puncte a scorului PGA pe o scală analogă vizuală (SAV) cu 3 puncte;
- Fără utilizare a medicației restricționate peste pragul permis de protocol;
- Fără întrerupere a tratamentului.

În Studiul 2, criteriul principal de evaluare a fost răspunsul BICLA în săptămâna 52, definit prin ameliorare la nivelul tuturor sistemelor și organelor, cu afectare moderată sau severă la momentul inițial:

- Reducere a tuturor scorurilor inițiale BILAG A la B/C/D și a celor BILAG B la C/D și nicio agravare a scorului BILAG la nivelul altor sisteme și organe, definită prin ≥ 1 BILAG A sau ≥ 2 BILAG B;
- Fără agravare față de valoarea inițială a SLEDAI-2K, unde agravarea este definită printr-o creștere > 0 puncte comparativ cu valoarea inițială;
- Fără agravare a severității bolii față de statusul inițial, definită printr-o creștere $\geq 0,30$ puncte a scorului PGA pe o scală analogă vizuală (SAV) cu 3 puncte;
- Fără utilizare a medicației restricționate peste pragul permis de protocol;
- Fără întrerupere a tratamentului.

Criteriile secundare de eficacitate incluse în ambele studii au fost menținerea reducerii CSO și rata anuală a puseelor de boală. Ambele studii au evaluat eficacitatea anifrolumab 300 mg, comparativ cu placebo.

Datele demografice ale pacienților au fost, în general, similare în ambele studii; vârsta mediană a fost de 41,3 și 42,1 de ani (interval 18-69), 4,4% și 1,7% aveau vârsta ≥ 65 de ani, 92% și 93% erau femei, 71% și 60% erau caucazieni, 14% și 12% erau negri/afro-americieni și 5% și 17% erau asiatici, în Studiul 1 și, respectiv, în Studiul 2. În ambele studii, 72% dintre pacienți au avut activitate ridicată a bolii (scor SLEDAI-2K ≥ 10). În Studiile 1 și, respectiv, 2, 47% și 49% au avut boală severă (BILAG A) în cel puțin 1 sistem sau organ și 46% și 47% dintre pacienți au avut boală moderată (BILAG B) în cel puțin 2 sisteme sau organe. Sistemele și organele cel mai frecvent afectate (BILAG A sau B la momentul inițial) au fost sistemele cutaneo-mucos (Studiul 1: 87%, Studiul 2: 85%) și musculoscheletic (Studiul 1: 89%, Studiul 2: 88%).

În Studiile 1 și 2, 90% dintre pacienți (din ambele studii) au avut titru pozitiv al anticorpilor antinucleari (ANA), iar 45% și 44% pentru anticorpii anti-ADN dublu catenar (anti-ADNdc); 34% și 40% dintre pacienți au avut valori scăzute ale C3, iar 21% și 26% au avut valori scăzute ale C4.



Terapia standard concomitentă la momentul inițial a inclus corticosteroizi cu administrare orală (Studiul 1: 83%, Studiul 2: 81%), antimalarice (Studiul 1: 73%, Studiul 2: 70%) și imunosupresoare (Studiul 1: 47%, Studiul 2: 48%; inclusiv azatioprină, metotrexat, micofenolat și mizoribină). Pentru acei pacienți care luau CSO (prednison sau echivalent) la momentul inițial, doza zilnică medie a fost de 12,3 mg în Studiul 1 și de 10,7 mg în Studiul 2. În decursul Săptămânilor 8-40, la pacienții cu o doză inițială de CSO ≥ 10 mg/zi a fost necesară reducerea dozei de CSO la $\leq 7,5$ mg/zi, cu excepția cazurilor cu agravarea activității bolii.

Pentru răspunsul pe baza BICLA și SRI(4), pacienții care au întrerupt tratamentul înainte de săptămâna 52 au fost considerați non-respondenți. În Studiul 1 și, respectiv, Studiul 2, 35 (19%) și 27 (15%) dintre pacienții cărora li s-a administrat anifrolumab, respectiv 38 (21%) și 52 (29%) dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo, au întrerupt tratamentul înainte de săptămâna 52.

Tabelul nr. 1 - Rezultatele de eficacitate la pacienții adulți cu LES din Studiul 1 și Studiul 2

	Studiul 1		Studiul 2	
	Anifrolumab 300 mg	Placebo	Anifrolumab 300 mg	Placebo
Răspunsul BICLA în Săptămâna 52*				
Rata de răspuns, % (n/N)	47,1 (85/180)	30,2 (55/184)	47,8 (86/180)	31,5 (57/182)
Diferența % (Î 95%)	17,0 (7,2, 26,8)		16,3 (6,3, 26,3)	
Componentele răspunsului BICLA:				
Îmbunătățirea BILAG, n (%) †	85 (47,2)	58 (31,5)	88 (48,9)	59 (32,4)
Fără agravarea SLEDAI-2K, n (%) †	121 (67,2)	104 (56,5)	122 (67,8)	94 (51,6)
Fără agravarea PGA, n (%) †	117 (65,0)	105 (57,1)	122 (67,8)	95 (52,2)
Fără întreruperea tratamentului, n (%)	145 (80,6)	146 (79,3)	153 (85,0)	130 (71,4)
Fără utilizarea medicației restricționate peste pragul permis de protocol, n (%)	140 (77,8)	128 (69,6)	144 (80,0)	123 (67,6)
Răspunsul SRI-4 în Săptămâna 52*				
Rata de răspuns, % (n/N) †	49,0 (88/180)	43,0 (79/184)	55,5 (100/180)	37,3 (68/182)
Diferență % (Î 95%)	6,0 (-4,2, 16,2)		18,2 (8,1, 28,3)	
Reducerea susținută a CSO ‡				
Rata de răspuns, % (n/N) †	49,7 (51/103)	33,1 (34/102)	51,5 (45/87)	30,2 (25/83)
Diferență % (Î 95%)	16,6 (3,4, 29,8)		21,2 (6,8, 35,7)	
Rata episoadelor acute				
Estimarea ratei anuale a acutizărilor,	0,57	0,68	0,43	0,64

(ÎÎ 95%)	(0,43, 0,76)	(0,52, 0,90)	(0,31, 0,59)	(0,47, 0,86)
Estimarea raportului ratelor (ÎÎ 95%)	0,83 (0,61, 1,15)		0,67 (0,48, 0,94)	

BICLA: British Isles Lupus Assessment Group-based Composite Lupus Assessment; BILAG: British Isles Lupus Assessment Group; PGA: Physician's Global Assessment; SLEDAI-2K: Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000; SRI-4: Indicele de răspuns al LES. Toți pacienții au utilizat terapie standard.

* BICLA și SRI-4 sunt criterii compuse, întreruperea tratamentului și limitarea utilizării medicației fiind parte din criteriile de răspuns.

† Pacienții care au întrerupt tratamentul sau au utilizat medicamente restricționate peste pragul permis de protocol au fost considerați non-respondenți.

‡ Subgrup de pacienți cu CSO ≥ 10 mg/zi la momentul inițial. Respondenții au fost definiți ca pacienții cu reducerea dozei CSO la $\leq 7,5$ mg/zi în săptămâna 40, menținută până în săptămâna 52.

2. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

2.1. ETM BAZATĂ PE ESTIMAREA BENEFICIULUI TERAPEUTIC (SMR) - HAS (*Haute Autorité de Santé*)

Comisia de Transparență, prin avizul aprobat la data de 7 decembrie 2022, consideră că **beneficiul real** al terapiei adiționale cu medicamentul cu DCI Anifrolumabum și DC Saphnelo 300 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă, la adulții cu LES activ moderat până la sever, cu prezență de autoanticorpi în pofida utilizării tratamentului standard, **fără nefrită lupică și fără lupus activ sever al sistemului nervos central**, este:

- **important** în formele de LES cutanat
- **moderat** pentru formele de LES fără afectare cutanată
- **insuficient** pentru cazurile de nefrită lupică severă activă sau pentru cazurile de lupus sever activ cu afectarea sistemului nervos central.

Saphnelo (Anifrolumabum) este un tratament de linia a 2-a, adițional terapiei standard (antimalarice de sinteză, corticosteroizi, iar în caz de eșec, imunosupresoare/imunomodulatori inclusiv talidomidă, lenalidomidă și metotrexat), pentru pacienții adulți cu LES moderat până la sever, activ cu prezența de autoanticorpi în ciuda tratamentului standard administrat corespunzător. În cazul formelor cutanate la care tratamentul standard a eșuat, Saphnelo (anifrolumabum) reprezintă o alternativă preferată la talidomidă și lenalidomidă, care sunt mai puțin bine tolerate.

Eficacitatea tratamentului cu Saphnelo a fost evaluată în studiile TULIP-1 și TULIP-2.

Nu există date disponibile, care să permită situarea Saphnelo (Anifrolumabum) în strategia terapeutică comparativ cu Benlysta (Belimumabum), totuși, conform opiniei experților, Saphnelo (Anifrolumabum), ar putea avea beneficiu ca linia a 3-a de tratament după eșecul tratamentului cu Benlysta (Belimumabum).

Saphnelo (Anifrolumabum) nu are niciun rol în strategia terapeutică la pacienții cu nefrită lupică activă severă sau lupus activ sever al sistemului nervos central, în ciuda tratamentului standard, în absența datelor la acești pacienți.

Comisia de Transparență consideră ca și comparator clinic relevant medicamentul Benlysta (Belimumabum), care a obținut autorizația de punere pe piață la data de 13 iulie 2011 pentru indicația: „*Benlysta este indicat ca tratament asociat la terapiile existente la pacienții adulți cu lupus eritematos sistemic (LES) activ, cu autoanticorpi pozitivi, cu un grad înalt de activitate a bolii (de exemplu anticorpi anti-ADNdc pozitivi și complement seric scăzut) în ciuda terapiei standard*”. La data de 30 aprilie 2021 a fost adăugată în RCP indicația „*Benlysta este indicat în asociere cu tratamentele imunosupresoare de fond pentru tratamentul pacienților adulți cu glomerulonefrită lupică activă*”.

2.2. ETM BAZATĂ PE COST-EFICACITATE

2.2.1. NICE - National Institute for Health and Care Excellence

Conform ghidului de evaluare publicat la data de 8 iunie 2022, NICE nu poate emite o recomandare în ceea ce privește utilizarea medicamentului cu DCI Anifrolumabum pentru tratamentul pacienților cu LES cu autoanticorpi pozitivi în cadrul NHS, întrucât AstraZeneca a confirmat că nu intenționează să depună documentele în vederea evaluării. AstraZeneca consideră că nu există suficiente dovezi că terapia cu anifrolumab reprezintă o utilizare rentabilă a resurselor NHS pentru această populație de pacienți.

2.2.2. SMC - Scottish Medical Consortium

Pe site-ul autorității de reglementare scoțiene nu există publicat niciun raport de evaluare al medicamentului cu DC Saphnelo pentru indicația de la punctul 1.9.

2.2.3. IQWiG - Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen G-BA - der Gemeinsame Bundesausschuss

IQWiG: Concluzia addendum-ului din data de 16 septembrie 2022 la raportul de evaluare A 22-35 este următoarea: **beneficul suplimentar** al terapiei adiționale cu anifrolumab pentru pacienții adulți cu LES moderat până la sever, activ, cu autoanticorpi pozitivi care primesc deja terapie standard, **nu este dovedit** în raport cu terapia de comparație adecvată: terapia cu Belimumabum.

G-BA: Decizia G-BA adoptată în data de 6 octombrie 2022 stabilește că **amplarea și probabilitatea beneficiului suplimentar** al DCI Anifrolumabum pentru indicația de la punctul 1.9 **nu sunt dovedite** în raport cu terapia de comparație adecvată: terapia cu Belimumabum.

3. STATUTUL DE COMPENSARE AL DCI ÎN STATELE MEMBRE ALE UE ȘI MAREA BRITANIE

AstraZeneca AB a declarat pe proprie răspundere că medicamentul cu DCI Anifrolumabum este rambursat, pentru indicația de la punctul 1.9, în **3** state membre ale Uniunii Europene, după cum urmează: Austria, Germania și Țările de Jos.

4. COSTURILE TERAPIEI

Conform OMS 1353/2020, ce modifică și completează OMS 861/2014, Anexa nr.1, art.1, lit.c):

"c) comparator - un medicament aferent unei **DCI care se află în Lista** cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, republicată, care are **aceeași indicație aprobată și se adresează aceleiași segment populațional sau aceleiași subgrup populațional cu medicamentul evaluat**, după caz. Poate fi considerat comparator un produs deja compensat pe baza contractelor cost-volum sau cost-volum-rezultat exclusiv prin compararea prețurilor disponibile în CANAMED în momentul depunerii dosarului de evaluare. **În cazul în care comparatorul este un produs compensat pe baza unui contract cost-volum sau cost-volum- rezultat, medicamentul supus evaluării va putea beneficia cel mult de compensare condiționată, chiar dacă punctajul final obținut ca urmare a procesului de evaluare ar permite includerea necondiționată;**

Conform Metodologiei la ordin, Etapa A, punctul 23:

"Costul terapiei - prețul total al DCI calculat la nivel de preț cu amănuntul maximal cu TVA, prezent în Catalogul național al prețurilor medicamentelor de uz uman, aprobat la data evaluării, în funcție de dozele și durata administrării prevăzute în RCP, pentru un an calendaristic, per pacient. **Costul terapiei se face pe doza recomandată a comparatorului care are aceeași indicație aprobată și se adresează aceleiași segment populațional ca medicamentul evaluat**, iar, în cazul în care există pe piață atât medicamentul inovator, cât și genericele pentru comparatorul ales, respectiv atât medicamentul biologic, cât și biosimilarul acestuia, costul terapiei se face raportat la medicamentul generic/biosimilar cu cel mai mic preț cu amănuntul maximal cu TVA prezent în Catalogul național al prețurilor medicamentelor de uz uman aprobat la data evaluării. Dacă în RCP, pentru DCI supusă evaluării sau pentru comparator este specificată administrarea într-o schemă terapeutică în asociere cu alte medicamente



aferente unor DCI compensate, costul terapiei va fi calculat pentru întreaga schemă terapeutică. **Dacă în RCP, pentru DCI supusă evaluării sau pentru comparator, doza recomandată presupune o perioadă de inducție a tratamentului și o perioadă de consolidare a acestuia, costul terapiei per pacient se va calcula pentru o perioadă de trei ani calendaristici.** Dacă în RCP, pentru DCI supusă evaluării sau pentru comparator doza recomandată pentru unul dintre acestea presupune o perioadă de administrare limitată, de câteva luni sau de câțiva ani, iar pentru celălalt o perioadă de administrare cronică, nelimitată, costul terapiei per pacient se va calcula pentru o perioadă de cinci ani calendaristici.”

Pentru calculul costurilor terapiei, solicitantul a ales ca și **comparator** medicamentul cu DCI BELIMUMABUM și DC Benlysta 120 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă, respectiv Benlysta 400 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă.

Conform H.G. nr. 720/2008 actualizat, cu ultima completare din data de 25.03.2022, DCI Belimumabum este încadrat în sublista C „DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100%”, Secțiunea C1 „DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în tratamentul ambulatoriu al unor grupe de boli în regim de compensare 100% din prețul de referință”, subsecțiunea G17 „Colagenoze majore (lupus eritematos sistemic, sclerodermie, poli/dermatomiozită, vasculite sistemice)” și este adnotat cu „**1” aferent terapiilor cu DCI-uri care se efectuează pe baza protocoalelor terapeutice elaborate de comisiile de specialitate ale Ministerului Sănătății și pot fi administrate și în regim de spitalizare de zi.

Protocolul terapeutic aferent medicamentului cu DCI Belimumabum prevăzut în O.M.S. nr. 564/499/2021 actualizat este următorul:

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 11, cod (L04AA26): LUPUS ERITEMATOS SISTEMIC - AGENȚI BIOLOGICI: BELIMUMABUM1**

„.....

Belimumab este indicat ca tratament asociat terapiilor standard existente pentru pacienții adulți sau copii în vârstă de peste 5 ani cu LES activ, cu autoanticorpi pozitivi, cu un grad înalt de activitate a bolii (de exemplu anticorpi anti-ADNc pozitivi și complement seric scăzut) în ciuda terapiei standard a bolii.

.....

II.3.5. Administrarea tratamentului cu belimumab

.....

Belimumab se administrează intravenos prin perfuzie pe parcursul unei perioade de 1 oră și trebuie reconstituit și diluat înainte de administrare. Schema de doze recomandată este de 10 mg/kg corp belimumab în zilele 0, 14 și 28, și apoi la intervale de 4 săptămâni. Premedicația, incluzând un antihistaminic în asociere sau nu cu un antipiretic, poate fi administrată înainte de perfuzia cu belimumab.

.....”

DETM consideră că medicamentul cu DCI *BELIMUMABUM* și DC *Benlysta 120 mg; 400 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă* respectă prevederile legislative privind definiția comparatorului. Ca urmare, calculul costului terapiei a fost efectuat față de acest comparator.

Tabelul nr. 2 – Calculul costurilor terapiei

DCI	DC	Ambalaj	PAM/ambalaj (lei)	PAM/UT (lei)	Cost /3 ani (lei)	% diferență
ANIFROLUMABUM	Saphnelo 300 mg conc.pt.sol.perf.	Cutie x 1 fl. x 2 ml	4474,45	4474,45	174.503,55	-
BELIMUMABUM	Benlysta 120 mg pulb. conc.pt.sol.perf.	Cutie x 1 fl.x 5 ml	738,21	738,21	181.599,76	-3,91
BELIMUMABUM	Benlysta 400 mg pulb. conc.pt.sol.perf.	Cutie x 1 fl.x 20 ml	2309,46	2309,46	189.375,72	-7,85

PAM – prețul cu amănuntul maximal cu TVA; UT - unitate terapeutică

Calculul costului terapiei cu DC Saphnelo 300 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă

Conform RCP: Doza recomandată este de 300 mg, administrată ca perfuzie intravenoasă pe o perioadă de 30 de minute, la interval de 4 săptămâni.

Cost tratament 1 an: 52 săptămâni/ 4 x 4474,45 lei = 58167,85 lei.

Cost tratament 3 ani: 58167,85 x 3 = **174503,55 lei.**

Calculul costului terapiei cu Benlysta:

Conform RCP: La pacienții cu LES sau glomerulonefrită lupică activă, schema de doze recomandată este de 10 mg/kg Benlysta în zilele 0, 14 și 28, și apoi la intervale de 4 săptămâni.

15 administrări/an 1 + 2 x 13 administrări/an 2+3 = 41 administrări/ 3 ani.

Pentru un adult cu o greutate standard de 70 de kg este necesară o doză de 700 mg/administare.

Benlysta 120 mg

Cost tratament 3 ani: 41 adm x 6 fl (700/120) x 738,21 = **181.599,66 lei.**

Benlysta 400 mg

Cost tratament 3 ani: 41 adm x 2 fl (700/400) x 2309,46 = **189.375,72 lei.**

Din calculul costului terapiei se observă că DC Saphnelo 300 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă generează **economii mai mari de 5 %** față de comparatorul validat, rezultând un impact bugetar negativ.

5. PUNCTAJUL OBTINUT

Tabelul nr. 4 - Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi

Criterii de evaluare	Punctaj
1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)	
2. ETM bazată pe cost-eficacitate	
3. Statutul de compensare al DCI în statele membre ale UE și Marea Britanie/Raport de evaluare pozitiv emis de Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România	
3.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, compensate în 3 - 7 state membre ale UE și Marea Britanie	10
3.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație sau combinații în doză fixă a DCI-urilor deja compensate, pentru care solicitantul prezintă unul dintre următoarele documente: (i) <i>autorizația de studii clinice și raportul intermediar/final care dovedesc derularea pe teritoriul României a unui studiu clinic al medicamentului evaluat pe indicația depusă;</i> (ii) <i>evaluarea EUnetHTA pe indicația depusă;</i> (iii) <i>dovada notificării la ANMDMR a derulării unui studiu nonintervențional pentru colectarea de date reale pentru indicația depusă.</i>	45*
4. Costurile terapiei	
4.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, care generează mai mult de 5% economii față de comparator, per pacient, pe durata de timp utilizată pentru efectuarea calculului	30
TOTAL	85

*) Cele 45 de puncte substituie punctajul acordat pentru rapoartele autorităților de evaluare a tehnologiilor medicale din Franța (HAS), Marea Britanie (NICE/SMC) și Germania (IQWiG/G-BA) descrise la pct. 1 și 2 ale tabelului.

6. CONCLUZIE

Conform O.M.S. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu DCI ANIFROLUMABUM și DC Saphnelo 300 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă, pentru indicația de la punctul 1.9, întrunește punctajul de **inclusiune necondiționată** în Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, SUBLISTA C, Secțiunea C1, DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în tratamentul ambulatoriu al unor grupe de boli în regim de compensare 100% din prețul de referință", subsecțiunea G17 „Colagenoze majore (lupus eritematos sistemic, sclerodermie, poli/dermatomiozită, vasculite sistemice).

7. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu **DCI Anifrolumabum și DC Saphnelo 300 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă** pentru indicația terapeutică „*Saphnelo este indicat ca terapie adăugată pentru tratamentul pacienților adulți cu lupus eritematos sistemic (LES) activ, moderat până la sever, cu titru pozitiv de autoanticorpi în pofida utilizării tratamentului standard*”.

Terapia cu Saphnelo nu se adresează populațiilor de pacienți cu nefrită lupică severă activă sau lupus sever activ cu afectarea sistemului nervos central, datorită lipsei datelor de eficacitate și siguranță clinică pentru aceste categorii de pacienți, conform celor două studii clinice care au stat la baza autorizării tehnologiei medicale.

Referințe bibliografice:

1. RCP Saphnelo ([Union Register of medicinal products - Public health - European Commission \(europa.eu\)](http://Union Register of medicinal products - Public health - European Commission (europa.eu)))
2. Raport IQWiG (A22-85 - Anifrolumab - Addendum zum Auftrag A22-35 - Version 1.0 (iqwiq.de))
3. Raport HAS (Haute Autorité de Santé - SAPHNELO (anifrolumab) - *Lupus érythémateux systémique* (has-sante.fr))
4. Decizie G-BA ([Medicinal Products Directive/Annex XII: Anifrolumab \(systemic lupus erythematosus\) - Federal Joint Committee \(g-ba.de\)](http://Medicinal Products Directive/Annex XII: Anifrolumab (systemic lupus erythematosus) - Federal Joint Committee (g-ba.de)))
5. Raport G-Ba (https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8872/2022-10-06_AM-RL-XII_Anifrolumab_D-805_TrG.pdf)
6. Raport NICE (<https://www.nice.org.uk/guidance/ta793/resources/anifrolumab-for-treating-active-autoantibodypositive-systemic-lupus-erythematosus-terminated-appraisal-pdf-82611615622597>)
7. Recomandarile EULAR/ERA-EDTA pentru managementul nefritei lupice (<https://ard.bmj.com/content/annrheumdis/79/6/713.full.pdf>)
8. Analiza profilului de siguranță a anifrolumab la pacienții cu LES activ (<https://lupus.bmj.com/content/lupusscimed/8/1/e000464.full.pdf>)
9. RCP Belimumabum/Belysta (https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20220607155935/anx_155935_ro.pdf)

Raport finalizat la data de: 11.01.2023

Coordonator DETM

Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu