

# Forenklet metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjenesten

ID2021\_069 Anifrolumab (Saphnelo) som  
tilleggsbehandling av voksne med moderat til alvorlig  
aktiv, auto-antistoffpositiv systemisk lupus erythematosus  
(SLE), til tross for standardbehandling

Vurdering av innsendt dokumentasjon

28.02.2023

Statens legemiddelverk

## Forord

De regionale helseforetakene har ansvar for det nasjonale systemet for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten, Nye metoder. Prinsippene for prioritering i helsetjenesten er angitt i stortingsmelding 34 (2015-2016), "Verdier i pasientens helsetjeneste — Melding om prioritering", vedtatt av Stortinget i 2016. Nye metoder skal bidra til at legemidler som er aktuelle å innføre i spesialisthelsetjenesten blir vurdert på en systematisk måte, og dermed bidra til forsvarlig bruk av ressursene i helsetjenestene. Systemet for Nye metoder har vært lovfestet siden 2019 og er nærmere beskrevet på Nye metoder sine hjemmesider, [nyemetoder.no](http://nyemetoder.no).

Legemiddelverkets rolle er å vurdere enkeltstående legemidler, såkalte hurtige metodevurderinger. En hurtig metodevurdering er en kunnskapsoppsummering basert på kliniske data for effekt og sikkerhet samt kostnader knyttet til det aktuelle legemiddelet. I tillegg vurderes alvorlighetsgraden av den aktuelle sykdommen. Formålet med hurtige metodevurderinger er å utarbeide et grunnlag for å vurdere de tre prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet. For å vurdere nytte og ressursbruk beregnes merkostnaden for hvert "gode leveår" det nye legemidlet gir sammenlignet med dagens behandling. Med et godt leveår mener vi et år med "perfekt" helse, dvs. helt uten sykdom/plager. På fagspråket defineres dette som et kvalitetsjustert leveår (1 QALY) og er en standardisert beregningsmetode som gjør det mulig å sammenligne nytten av ulike behandlinger som brukes mot ulike sykdommer. Legemiddelverket vurderer ikke forholdet mellom effekt og sikkerhet (nytte-risiko-balansen); dette utredes av det europeiske legemiddelbyrået, EMA, under markedsføringstillatelsesprosedyren.

Dokumentasjonsplikten ligger alltid hos legemiddelfirmaet som har markedsføringstillatelse for det aktuelle legemiddelet. Legemiddelverket kan gi veiledning til legemiddelfirmaet og innhente tilleggsopplysninger fra firmaet, det kliniske fagmiljøet og brukere. Legemiddelfirmaet utarbeider vanligvis en helseøkonomisk modell for å beregne forholdet mellom nytte og kostnad, altså kostnaden for et "godt leveår", for det aktuelle legemiddelet. I enkelte saker er det bestilt en forenklet metodevurdering, for eksempel begrenset til oppsummering av effekt og sikkerhet, eller en etablering av relativ effekt. Rapporten fra Legemiddelverket vil i slike tilfeller suppleres med et prisnotat fra Sykehusinnkjøp HF, divisjon LIS, der dette er nødvendig.

Beslutningsforum, som er satt sammen av direktørene for de regionale helseforetakene, tar den endelige avgjørelsen om innføring av nye legemidler i spesialisthelsetjenesten etter en samlet vurdering av de tre prioriteringskriteriene. Legemiddelverket har ikke beslutningsmyndighet i systemet for Nye metoder, men metodevurderingsrapportene inngår i beslutningsgrunnlaget. Sykehusinnkjøp HF forhandler pris på nye legemidler i Nye metoder. Hvor mye samfunnet er villig til å betale for et kvalitetsjustert leveår henger sammen med alvorlighetsgraden til sykdommen. I tillegg kan legemidler forbundet med stor usikkerhet/lav kvalitet på tilgjengelig dokumentasjon og/eller hvor det er store budsjettkonsekvenser, gis lavere prioritet.

Noe av informasjonen i Legemiddelverkets rapporter kan være taushetsbelagt. Legemiddelverket vurderer legemiddelfirmaets ønsker om unntak fra offentlighet og tar stilling til om opplysningene er taushetsbelagte (jf. forv.l. §13,1, se [her](#) for retningslinjer). Alle metodevurderingsrapportene publiseres, og er offentlig tilgjengelig på Legemiddelverkets hjemmesider ([www.legemiddelverket.no](http://www.legemiddelverket.no)).

# Innholdsfortegnelse

<b>FORORD</b> .....	<b>2</b>
<b>INNHOLDSFORTEGNELSE</b> .....	<b>3</b>
<b>LOGG</b> .....	<b>4</b>
<b>ORDLISTE</b> .....	<b>6</b>
<b>1 BAKGRUNN</b> .....	<b>7</b>
1.1 Problemstilling .....	7
1.2 Systemisk lupus erythematosus (SLE) .....	8
1.3 Tilleggsbehandling av moderat til alvorlig aktiv, auto-antistoffpositiv systemisk lupus erythematosus (SLE) .....	10
1.3.1 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis .....	10
1.3.2 Plassering av anifrolumab i behandlingstilbudet .....	12
1.3.3 Behandling med anifrolumab (Saphnelo) .....	13
1.3.4 Behandling med belimumab (Benlysta) .....	14
1.4 Pasientgrunnlag .....	16
1.5 Alvorlighetsgrad og prognosetap .....	17
<b>2 KLINISK DOKUMENTASJON</b> .....	<b>18</b>
2.1 Oppsummering av klinisk dokumentasjon for anifrolumab .....	18
2.1.1 MUSE .....	20
2.1.2 TULIP-1 og TULIP-2 .....	21
2.2 Effekter .....	23
2.3 Sikkerhet .....	25
2.4 Legemiddelverkets vurdering av innsendt klinisk dokumentasjon .....	26
<b>3 OPPSUMMERING OG VURDERING</b> .....	<b>27</b>
<b>REFERANSER</b> .....	<b>29</b>
<b>APPENDIKS 1: KLINISK EFFEKT OG SIKKERHET FOR BELIMUMAB</b> .....	<b>31</b>
Klinisk effekt og sikkerhet for belimumab, subkutan injeksjon .....	31
<b>VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT)</b> .....	<b>35</b>

## Logg

<b>Bestilling:</b>	<i>ID2021_069: Tilleggsbehandling av voksne med moderat til alvorlig aktiv, auto-antistoffpositiv systemisk lupus erythematosus (SLE), til tross for standardbehandling.</i>
<b>Bestillingsordlyd:</b>	En forenklet metodevurdering med vurdering av effekt og sikkerhet (løp D) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for anifrolumab (Saphnelo) som tilleggsbehandling av voksne med moderat til alvorlig aktiv, auto-antistoffpositiv systemisk lupus erythematosus (SLE), til tross for standardbehandling. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS. Statens legemiddelverk og Folkehelseinstituttet kommer tilbake til Bestillerforum for nye metoder dersom metodevurderingen av legemiddelet avdekker behov for et separat oppdrag på diagnostikk <sup>1</sup> .
<b>Forslagstiller:</b>	Statens legemiddelverk
<b>Legemiddelfirma:</b>	AstraZeneca AS
<b>Preparat:</b>	Saphnelo
<b>Virkestoff:</b>	Anifrolumab
<b>Indikasjon:</b>	Tilleggsbehandling hos voksne med moderat til alvorlig aktiv, auto-antistoffpositiv systemisk lupus erythematosus (SLE), til tross for standardbehandling
<b>ATC-nr:</b>	L04A A51
<b>Prosess</b>	
Tidspunkt for MT for legemiddelet	14-02-2022
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	31-05-2021
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	28-02-2022

<sup>1</sup> Egen diagnostikk før behandling med anifrolumab er ikke relevant. MT for anifrolumab er uavhengig av IFN-status.

Medisinske fagekspert kontaktet for første gang	17-10-2022
LIS kontaktet for første gang av Legemiddelverket.	28-09-2022
Legemiddelverket bedt om ytterligere dokumentasjon	-
Ytterligere dokumentasjon mottatt av Legemiddelverket	22-11-2022 [Uoppfordret oversendelse av ny publikasjon]
Rapport ferdigstilt:	28-02-2023
Saksbehandlingstid:	365 dager hvorav 4 dager i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en saksbehandlingstid hos Legemiddelverket på 361 dager, hvorav 168 dager i kø i påvente av tildeling til saksutreder(e).
Saksutredere:	Heidi Werner Holter Gudrun Boge
Medisinske fagekspert:	Klaus Wildhagen Gudrun E. Norby
<p>Medisinske fagekspert har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenlignende behandling, pasientgrunnlag og overførbarhet av studiedata til norsk klinisk praksis). Legemiddelverket er ansvarlig for rapportens innhold. Kliniske eksperter har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten.</p>	

## Ordliste

ACR	American Colleague of Rhematology
ACR-kriteriene	Internasjonalt aksepterte klassifikasjonskriterier for SLE fra 1982 og med en modifisering i 1997
BICLA	BILAG-Based Composite Lupus Assessment
BILAG	British Isles Lupus Assessment Group disease activity index
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use, European Medicines Agency's (EMA)
CLASI	Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index
EULAR	European League Against Rheumatism
INF	Interferoner
INFAR1	Subenhet 1 av type 1 interferon reseptor
LIS	Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler
OCS	Orale kortikosteroider
QALY	Kvalitetsjustert leveår
SDI	SLICC/ACR Damage Index
SLE	Systemisk Lupus Erythematosus
SLEDAI	Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLE sykdoms-aktivitetsindeks)
SoC	Standard of Care (Standard behandling)

# 1 Bakgrunn

## 1.1 Problemstilling

I denne metodevurderingen vurderes anifrolumab (Saphnelo) som tilleggsbehandling av voksne med moderat til alvorlig aktiv, auto-antistoffpositiv systemisk lupus erythematosus (SLE), til tross for standardbehandling. Legemiddelverket har gjennomført en forenklet metodevurdering med vurdering av effekt og sikkerhet ved bruk av anifrolumab (Saphnelo) i henhold til aktuell bestilling fra Bestillerforum (ID2021\_069)(1).

Vurderingen tar utgangspunkt i innsendt dokumentasjon fra AstraZeneca AS (heretter kalt AstraZeneca) samt godkjent preparatomtale. Anifrolumab (Saphnelo) fikk markedsføringstillatelse 14.02.2022 med indikasjonen «Tilleggsbehandling hos voksne med moderat til alvorlig aktiv, auto-antistoffpositiv systemisk lupus erythematosus (SLE), til tross for standardbehandling». Preparatet har ingen andre godkjente indikasjoner (2).

I henhold til bestilling ID2021\_069, har AstraZeneca sendt inn dokumentasjon fra kliniske studier for anifrolumab. I tillegg har de sendt inn en budsjettanalyse.

En oppsummering av behandlingskostnader og budsjettkonsekvenser ved bruk av anifrolumab (Saphnelo) som tilleggsbehandling av voksne med moderat til alvorlig aktiv, auto-antistoffpositiv systemisk lupus erythematosus (SLE), til tross for standardbehandling, vil beskrives i et separat notat fra Sykehusinnkjøp HF (LIS).

Ved høy sykdomsaktivitet til tross for standardbehandling av SLE, er det biologiske virkestoffet belimumab (Benlysta) godkjent som tilleggsbehandling av SLE. Belimumab fikk markedsføringstillatelse i 2011, og er ikke metodevurdert. Belimumab (Benlysta) (til både subkutan og intravenøs administrering) inngår i TNF-BIO anbudet «Legemidler mot betennelsesykdommer innen revmatologi, gastroenterologi og dermatologi 2206b: 01.02.2022-31.01.2023 for legemidler uten biotilsvarende/generisk konkurranse».

Anifrolumab er et nytt biologisk virkestoff med en annen immunologisk og farmakologisk virkning enn belimumab, og det er noe forskjell i indikasjonsordlydene til disse virkestoffene (3, 4). Ifølge kliniske eksperter som Legemiddelverket har vært i kontakt med, vil det kunne bli en overlapp i bruksområde for anifrolumab og belimumab og anifrolumab vil plasseres likt som belimumab i dagens behandlingsalgoritme. Det er derfor naturlig å se hen til bruken av belimumab i denne metodevurderingen.

## 1.2 Systemisk lupus erythematosus (SLE)

Systemisk lupus erythematosus (SLE) er en heterogen, kronisk, tilbakevendende betennelsessykdom i bindevevet som kan gi symptomer fra mange ulike organsystemer som hud, muskelskjelettapparatet, hjerte og kar, nyrer og sentralnervesystemet. Symptomene varierer, men karakteristisk er solutslett, «sommerfuglutslett» (utslett over kinn og nese), smerter i ledd, stivhet, generell sykdomsfølelse og ev. symptomer fra affiserte indre organer. Siden mange av symptomene er uspesifikke, kan tilstanden være vanskelig å diagnostisere og det kan ta flere år fra symptomstart til pasientene tilfredsstiller diagnosekriteriene.

SLE er en autoimmun sykdom hvor vev og celler skades av autoantistoffer og immunkomplekser. Måling av autoantistoffer i blodet (serologiske undersøkelser) brukes derfor i diagnostiseringen av SLE. Ved SLE ses antinukleære antistoffer (ANA), antistoffer mot dobbeltrådet DNA (anti-dsDNA) og antifosfolipid-antistoffer. Antinukleære antistoffer ses hos > 95 % av SLE pasientene og dette er derfor et viktig diagnostisk kriterium for SLE. I henhold til diagnostiske kriterier for SLE utarbeidet av EULAR og American College of Rheumatology, skal pasientene være positive for ANA og videre ha  $\geq 10$  poeng av 51 mulige innenfor 7 kliniske og 3 serologiske domener, hvor hematologiske, nevropsykiatriske, mukokutane, muskoskeletale og nefrologiske kriterier inngår (5).

For en del pasienter kan sykdommen gå inn i en inaktiv tilstand etter noen år, og det vil ikke lenger påvises autoantistoffer hos disse pasientene.

Årsaken til SLE er sammensatt og delvis ukjent. Man vet at faktorer som sollys, medikamentbruk (eksempelvis p-piller, klorpromazin, hydralazin, metyldopa, prokainamid og penicillamin), infeksjoner og svangerskap kan utløse eller gi oppbluss av sykdommen hos genetisk disponerte personer. Hormonnivå synes også å spille en rolle ved sykdommen, men mekanismen bak er ikke kjent. Autoantistoffer kan være til stede i mange år før sykdommen gir kliniske symptomer, og nivået av antistoffer kan øke like før symptomer oppstår, noe som tyder på en multifaktoriell patogenese (6).

SLE kan grovt kategoriseres som mild, moderat og alvorlig. Vurdering av sykdomsaktivitet er både viktig for å sikre riktig nivå på behandlingen, og for å estimere prognose og risiko for oppbluss og organskader hos pasientene. Flere validerte instrumenter har blitt utviklet for å vurdere sykdomsaktivitet for SLE. Instrumenter som vanligvis blir anbefalt og brukt er «Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index-2K (SLEDAI-2K)» og «British Isles Lupus Assessment Group 2004 index (BILAG-2004)» (5).



Tabell 1. Klassifisering av sykdomsaktivitet ved bruk av SLEDAI-2K og BILAG (hentet fra innsendt dokumentasjon)

	Mild	Moderat	Alvorlig
Klinisk beskrivelse	Klinisk stabil sykdom uten livstruende organinvolvering, hovedsakelig uttrykt som artritt, mukokutane lesjoner og mild pleuritt	Alvorlige manifestasjoner, som kan føre til kroniske skader, hvis ubehandlet	Organ- eller livstruende sykdom
SLEDAI-2K Skår	<6	6–12	>12
BILAG	1 BILAG B skår	≥2 BILAG B skår	≥1 BILAG A skår

Source: Gordon (2018)(7)

BILAG, British Isles Lupus Assessment Group; SLEDAI, SLE disease activity index

SLEDAI-2K anvendes til en samlet vurdering av sykdomsaktivitet. Sykdomsaktiviteten vurderes ved tilstedeværelse eller nylig tilstedeværelse av 24 kliniske eller serologiske manifestasjoner som vektet. BILAG-2004 vurderer sykdomsaktivitet ved kliniske og serologiske manifestasjoner på tvers av 9 organsystemer, hvor det oppnås en skår for hvert organsystem på en skala fra A (mest aktiv sykdom) til E (ingen nåværende eller tidligere aktivitet). Inndelingen av sykdomsaktivitet ved hjelp av SLEDAI-2K og BILAG-2004 benyttes hovedsakelig i kliniske studier. I klinisk praksis vurderes sykdomsaktivitet på bakgrunn av pasientens behov for glukokortikoider, og hvorvidt det har tilkommet ytterligere sykdomsmanifestasjoner eller sykdomsoppbluss (8).

## **1.3 Tilleggsbehandling av moderat til alvorlig aktiv, auto-antistoffpositiv systemisk lupus erythematosus (SLE)**

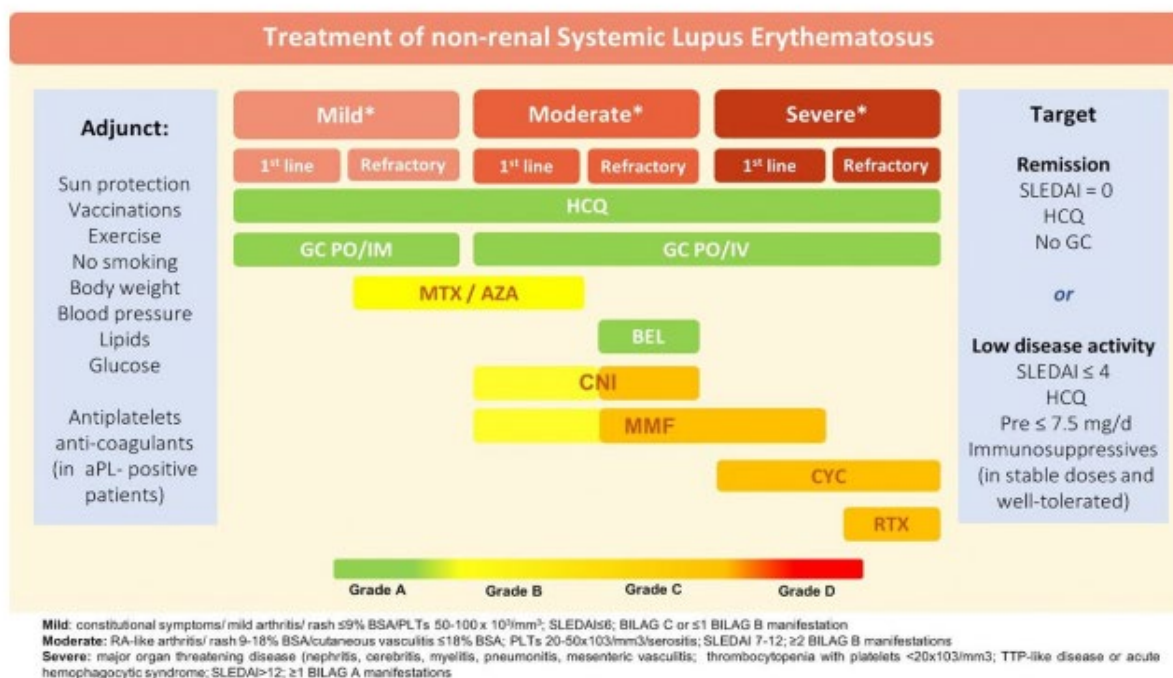
### ***1.3.1 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis***

Det foreligger ingen nasjonale faglige behandlingsretningslinjer for SLE i regi av Helsedirektoratet (9). Norsk revmatologisk forening har imidlertid utarbeidet en metodebok med behandlingsanbefalinger for SLE (siste versjon ble publisert i 2021 på metodebok.no) og EULAR-anbefalingene fra 2019 er utgangspunktet for både diagnostisering, behandling og monitorering av SLE i Norge (5). Ifølge medisinske fageksperter som Legemiddelverket har vært i kontakt med, er klinisk praksis for behandling av SLE i tråd med disse behandlingsanbefalingene.

Et overordnet behandlingsprinsipp for SLE er å sikre langtidsoverlevelse, forebygge organskader og optimalisere livskvalitet ved å kontrollere sykdomsaktivitet og minimere komorbiditeter og legemiddelbivirkninger. Pasienter med SLE krever regelmessig og langsiktig monitorering med fortløpende vurdering av behov for justering av behandling (5). Det finnes ingen kurativ behandling for SLE. Behandlingen tilpasses symptomer, organinvolvering, respons på tidligere behandling, sykdomsaktivitet og alvorlighetsgrad hos den aktuelle pasienten i henhold til et «treat to target»-prinsipp (6).

Dagens standardbehandling av SLE består av en lang rekke legemidler, inkludert antimalarialegemidler som hydroksyklorokin (HCQ) og glukokortikoider (GC) med eller uten tillegg av immunsuppressive legemidler (5).

Behandlings-algoritmen fra [2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus](#) gir en oversikt over behandlingalternativer ved SLE uten nyreaffeksjon:



Antimalariamidler som hydroksyklorokin er basisbehandling til alle pasienter med SLE, og brukes i mange tilfeller som livslang behandling. Glukokortikoider inngår også som en del av grunnbehandlingen for SLE, og brukes i induksjons- og vedlikeholdsbehandling ved sykdomsoppbluss. Det skal alltid tilstrebtes lavest mulig dose og seponering ved remisjon.

Immunosuppressive legemidler som metotreksat (MTX), azatioprin (AZA), mykofenolat mofetil (MMF), syklofosamid (CYC), rituksimab (RTX) eller belimumab (BEL), kan være aktuelle som tillegg til behandling med antimalariamidler og glukokortikoider. Valg av behandling bør følge EULAR-anbefalingene fra 2019 (5).

Ifølge medisinske fageksperter som Legemiddelverket har vært i kontakt med, vil behandlingen som velges være helt avhengig av hvilken organmanifestasjon som er aktuell hos pasienten. Hydroksyklorokin er basisbehandling ved SLE i Norge ved både høy og lav sykdomsaktivitet. I tillegg vil ofte prednisolon legges til i lave doser med behandlingsmål om lavest mulig dose ved remisjon og eventuell seponering av prednisolon så snart remisjon er oppnådd.

Ved SLE sees ofte multiorganaffeksjon med fluktuerende sykdomsaktivitet. Ved organmanifestasjon og mer alvorlig sykdomsaktivitet (som ved hematologisk sykdom, lupus nefritt, serositter med affeksjon av pleura og perikard og affeksjon av sentralnervesystemet (CNS)), er azatioprin og mykofenolat de neste behandlingalternativene som velges etter hydroksyklorokin og glukokortikoider i Norge. Dersom man

med denne behandlingen ikke oppnår tilfredsstillende effekt, vil man vurdere å legge til belimumab, evt. syklofosamid og/eller takrolimus avhengig av type organmanifestasjon og grad av klinisk, inflammatorisk og immunologisk sykdomsaktivitet. I det alvorlige sykdomsbildet ses ofte de mindre alvorlige manifestasjonene samtidig, og behandlingen må rettes inn mot ulike organsystem på samme tid.

Ifølge medisinske fagekspertter som Legemiddelverket har vært i kontakt med, benyttes belimumab som tilleggsbehandling ved SLE med manifestasjoner i form av hudutslett, håravfall, artritt og utmattelse. Belimumab brukes også som tilleggsbehandling ved aktiv lupus nefritt<sup>2</sup>. Det forutsettes høy serologisk sykdomsaktivitet før belimumab tas i bruk. Av de pasientene som får behandling med belimumab i Norge i dag, får ca. 70 % legemiddelet administrert som subkutan injeksjon.

### **1.3.2 Plassering av anifrolumab i behandlingstilbudet**

Ved høy sykdomsaktivitet til tross for standardbehandling av SLE, er det biologiske virkestoffet belimumab godkjent i Norge som tilleggsbehandling av SLE, men legemiddelet er ikke metodevurdert. Benlysta (belimumab) fikk markedsføringstillatelse i Norge i 2011.

Belimumab, til subkutan og intravenøs bruk, inngår i TNF-BIO anbudet «Legemidler mot betennelsesykdommer innen revmatologi, gastroenterologi og dermatologi 2206b: 01.02.2022-31.01.2023 for legemidler uten biotilsvarende/generisk konkurranse» (10).

Anifrolumab er et nytt biologisk virkestoff indisert som tilleggsbehandling hos voksne med moderat til alvorlig aktiv, auto-antistoffpositiv systemisk lupus erythematosus (SLE), til tross for standardbehandling. Siden SLE er en heterogen sykdom som krever individualisert behandling, kan anifrolumab være et alternativt behandlingsvalg for voksne pasienter i Norge som har aktiv og symptomatisk SLE til tross for standard behandling (3, 4).

Det er kun mindre forskjeller i indikasjonsordlyd for anifrolumab og belimumab. Belimumab er indisert til pasienter med høy grad av sykdomsaktivitet (f.eks. positiv anti-dsDNA og lavt kompliment), mens anifrolumab er indisert ved moderat til alvorlig aktiv sykdom. Ifølge medisinske fagekspertter som Legemiddelverket har vært i kontakt med, vil det i norsk klinisk praksis være de samme pasientene som vil være kandidater til begge behandlingene, og anifrolumab vil plasseres likt som belimumab i dagens behandlingsalgoritme.

Anifrolumab og belimumab har helt ulik immunologisk og farmakologisk virkning (3, 4). Ifølge medisinske fagekspertter som Legemiddelverket har vært i kontakt med, er det derfor mulig at pasienter som ikke har effekt av det ene legemiddelet, vil kunne ha effekt av det andre. Norske medisinske fagekspertene mener det er sannsynlig at man først vil forsøke det ene biologiske legemiddelet i 6-12 måneder før man

---

<sup>2</sup> Belimumab er indisert og innført til behandling av voksne med aktiv lupusnefritt, i kombinasjon med immunsuppressiv behandling. Lupusnefritt er en alvorlig komplikasjon av SLE der nyrene påvirkes. Lupusnefritt vil utvikles hos rundt en tredjedel av pasienter med SLE.

vurderer respons og eventuelt bytter til det andre biologiske legemiddelet. Grunnet allerede erfaring med belimumab, mener norske medisinske fageksperter at de trolig ofte vil forsøke dette legemiddelet først. Men dersom pasienten har høy sykdomsaktivitet med mye og hissige hudlesjoner, vil man trolig først forsøke behandling med anifrolumab grunnet raskere forventet effekt og sannsynligvis bedre effekt på kutane lesjoner. Forhåpentligvis vil man ved bruk av anifrolumab kunne trappe ned og seponere glukokortikoider i større grad enn tidligere, og dette beskrives som et behandlingsmål i seg selv.

Ifølge medisinske fageksperter som Legemiddelverket har vært i kontakt med, er det foreløpig ikke aktuelt med samtidig bruk av anifrolumab og belimumab; I preparatomtalen til anifrolumab anbefales ikke samtidig bruk med annet biologisk legemiddel (slik som belimumab), da det ikke finnes studier som har undersøkt denne kombinasjonsbehandlingen. Sekvensiell bruk er heller ikke vurdert.

For pasienter med alvorlig depresjon eller infeksjonstendens, spesielt med tanke på virale infeksjoner, vil man trolig ikke velge behandling med belimumab ifølge de medisinske fagekspertene som Legemiddelverket har vært i kontakt med. Erfaringsmessig tolereres imidlertid legemiddelet godt, og det blir sjelden sett alvorlige infeksjoner ved behandlingen. For pasienter med høy infeksjonsrisiko, spesielt med tanke på luftveisinfeksjoner og Herpes Zoster, vil man trolig ikke velge anifrolumab.

Det er forventet at anifrolumab, hvis legemiddelet blir offentlig finansiert, delvis vil erstatte tilleggsbehandlingen som blir gitt ved SLE i dag. Medisinske fageksperter som Legemiddelverket har vært i kontakt med antar også at det vil kunne bli en økning i det totale forbruket av biologiske legemidler ved SLE ved innføring av anifrolumab.

### **1.3.3 Behandling med anifrolumab (Saphnelo)**

- **Indikasjon**

Tilleggsbehandling hos voksne med moderat til alvorlig aktiv, auto-antistoffpositiv systemisk lupus erythematosus (SLE), til tross for standardbehandling

- **Virkningsmekanisme**

Anifrolumab er et humant immunglobulin G1 kappa monoklonalt antistoff som binder til subenhet 1 på type 1 interferon reseptor (IFNAR1) med høy spesifisitet og affinitet. Denne bindingen hemmer type 1 interferon signalering ved å blokkere for den biologiske aktiviteten til type 1 interferoner. Anifrolumab induserer også internalisering av type 1 interferon reseptor, og reduserer på denne måten nivået av tilgjengelige type 1 interferon reseptorer på overflaten.

Blokade av reseptormediert type 1 interferon signalering hemmer interferonresponsivt genuttrykk i tillegg til nedstrøms inflammatoriske- og immunologiske prosesser. Hemming av type 1 interferoner blokkerer for differensiering av plasmaceller og normaliserer perifere T-celle nivåer, og gjenoppretter balansen mellom adaptivt og medfødt immunforsvaret som er dysregulert ved SLE.

- **Dosering**

Anbefalt dose er 300 mg, administrert som intravenøs infusjon over 30 minutter, hver 4. uke.

- **Bivirkninger**

De vanligste rapporterte bivirkningene som følger av behandling med anifrolumab er infeksjoner i øvre luftveier (34 %), bronkitt (11 %), infusjonsrelaterte reaksjoner (9,4 %) og herpes zoster (helvetesild) (6,1 %). Den vanligste alvorlige bivirkningen var herpes zoster (helvetesild) (0,4 %).

Anifrolumab er ikke undersøkt i kombinasjon med annen biologisk behandling, inkludert behandling målrettet mot B-celler som belimumab, og kombinasjon med biologisk behandling anbefales derfor ikke.

For mer utfyllende informasjon henvises det til godkjent preparatomtale for anifrolumab (Saphnelo) (3).

For oppsummering av klinisk dokumentasjon for anifrolumab (Saphnelo), se kapittel 2.1.

### 1.3.4 Behandling med belimumab (Benlysta)

- **Indikasjon**

**Infusjonsvæske:** Tilleggsbehandling hos pasienter  $\geq 5$  år med aktiv, autoantistoff-positiv systemisk lupus erythematosus (SLE) med høy sykdomsaktivitet (f.eks. positiv anti-dsDNA og lav komplement) til tross for standardbehandling.

**Injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn:** Tilleggsbehandling hos voksne med aktiv, autoantistoff-positiv systemisk lupus erythematosus (SLE) med høy sykdomsaktivitet (f.eks. positiv anti-dsDNA og lav komplement) til tross for standardbehandling.

- **Virkningsmekanisme**

Belimumab er et humant IgG1 $\lambda$  monoklonalt antistoff, spesifikt for løselig humant B-lymfocytstimerende protein (BLyS, også kalt BAFF og TNFSF13B). Belimumab blokkerer binding av løselig BLyS, som er en B-celle-overlevelsesfaktor, til dens reseptorer på B-celler. Belimumab binder seg ikke direkte til B-celler, men ved å binde seg til BLyS hemmer belimumab overlevelse av B-celler, inkludert autoreaktive B-celler og reduserer differensiering av B-celler til immunoglobulinproduserende plasmaceller. Pasienter med SLE og andre autoimmune sykdommer har forhøyede nivåer av BLyS. Det er en sammenheng mellom BLyS-nivået i plasma og sykdomsaktivitet ved SLE. Det relative bidrag av BLyS-nivået til patofysiologien til SLE er ikke fullstendig klarlagt.

- **Dosering ved SLE**

**Infusjonsvæske:** Voksne og barn  $\geq 5$  år: Anbefalt doseringsregime er 10 mg/kg på dag 0, 14 og 28 og deretter med 4 ukers intervaller. Pasientens tilstand bør vurderes kontinuerlig. Seponering bør

vurderes dersom ingen bedring i sykdomskontroll etter 6 måneder. Infusjoner bør administreres av kvalifisert helsepersonell med erfaring i å gi infusjonsterapi.

Administrasjon av belimumab kan resultere i alvorlige eller livstruende hypersensitivetsreaksjoner og infusjonsreaksjoner. Det har vært rapportert at pasienter har utviklet symptomer på akutt hypersensitivitet flere timer etter administrasjon av infusjonen. Det er også sett tilbakefall av klinisk relevante reaksjoner etter at det først er gitt egnet behandling av symptomer. Derfor skal belimumab administreres på et sted hvor ressurser til å håndtere slike reaksjoner er umiddelbart tilgjengelige. Pasienter må observeres i en utvidet periode (flere timer) etter minimum de to første infusjonene, tatt i betraktning muligheten for en forsinket reaksjon.

Forhåndsmedisinering, inkludert et antihistamin, med eller uten et antipyretikum kan administreres før infusjon med belimumab. Det foreligger ikke tilstrekkelige kunnskap til å kunne avgjøre om forhåndsmedisinering kan redusere frekvens eller alvorlighet av infusjonsreaksjoner.

**Injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn:** Voksne: Anbefalt dose er 200 mg 1 gang pr. uke, uavhengig av kroppsvekt. Ved bytte fra intravenøs (i.v.) belimumab til ukentlig subkutan (s.c.) administrering, bør første subkutane injeksjon gis 1-4 uker etter siste dose satt intravenøst. Anbefalt injeksjonssted er mage eller lår. Første subkutane injeksjon bør skje under veiledning av kvalifisert helsepersonell på et sted hvor ressurser til håndtering av overfølsomhetsreaksjoner er umiddelbart tilgjengelig. Helsepersonellet skal gi grundig opplæring i subkutan teknikk og informere om tegn og symptomer på hypersensitivetsreaksjoner. En pasient kan selv injisere eller en omsorgsperson kan administrere belimumab etter at helsepersonell har avgjort at dette er hensiktsmessig.

- **Bivirkninger og forsiktighetsregler**

Bivirkninger ble rapportert hos 87 % av belimumab-behandlede pasienter og 90 % av placebobehandlede pasienter. De hyppigst rapporterte bivirkningene ( $\geq 5$  % av pasientene med SLE behandlet med belimumab i tillegg til standardbehandling og en frekvens på  $\geq 1$  % høyere enn placebo) var virale infeksjoner i de øvre luftveiene, bronkitt og diaré. Andelen av pasienter som avsluttet behandlingen på grunn av bivirkninger var 7 % av belimumab-behandlede pasienter og 8 % av placebobehandlede pasienter.

Virkningsmekanismen til belimumab kan øke risiko for utvikling av infeksjoner, inkludert opportunistiske infeksjoner. I kontrollerte kliniske studier oppstod fatale infeksjoner (f.eks. lungebetennelse og sepsis) oftere hos pasienter som fikk belimumab sammenlignet med placebo. Totalt sett var insidensen av alvorlige infeksjoner lik i belimumab- og placebogruppene. Pneumokokkvaksinering bør vurderes før oppstart av behandling med belimumab. Behandling med belimumab bør ikke startes hos pasienter med aktive alvorlige infeksjoner (inkludert alvorlige kroniske infeksjoner). Leger bør utvise forsiktighet og vurdere nøye om fordelene

forventes å oppveie risiko når det vurderes bruk av belimumab til pasienter med tilbakevendende infeksjon i anamnesen.

Psykiatriske lidelser (depresjon, selvmordstanker og suicidal atferd, inkludert selvmord) har i kontrollerte kliniske studier blitt rapportert oftere hos pasienter som får belimumab. Leger skal vurdere risikoen for depresjon og selvmord i lys av pasientens sykehistorie og nåværende psykiatriske status før oppstart av behandling med belimumab, og skal fortsette å overvåke pasientene under behandlingen.

For mer utfyllende informasjon henvises det til godkjent preparatomtale for belimumab (4).

For mer informasjon om klinisk effekt og sikkerhet for belimumab, se Appendiks 1.

## 1.4 Pasientgrunnlag

Forekomsten av SLE er høyere blant personer som opprinnelig kommer fra ikke-europeiske land (særlig Asia og Afrika), og sykdommen er mest alvorlig hos afroamerikanere og latinamerikanere (5).

Ifølge medisinske fagekspertter som Legemiddelverket har vært i kontakt med, er det 2800 SLE pasienter i Norge i dag; 85 % kvinner med en median alder ved sykdomsdebut på 38,5 år. Median alder ved sykdomsdebut hos menn er 47 år. Insidensen av SLE i Norge er på ca. 2/100 000, ifølge medisinske fagekspertter som Legemiddelverket har vært i kontakt med. Dette vil si ca. 100-110 nye pasienter med SLE totalt per år (11).

I denne metodevurderingen vurderes anifrolumab (Saphnelo) som tilleggsbehandling av voksne med moderat til alvorlig aktiv, auto-antistoffpositiv systemisk lupus erythematosus (SLE), til tross for standardbehandling. Ifølge de medisinske fagekspertter som Legemiddelverket har vært i kontakt med, vil ca. 30 % av pasientene i Norge ha moderat til alvorlig SLE ved diagnosetidspunktet. Videre estimerer de at 50-100 av SLE pasientene i Norge i dag vil ha nytte av tilleggsbehandling innen 5 år.

Medisinske fagekspertter som Legemiddelverket har vært i kontakt med, mener det vil være et visst behov for behandling med anifrolumab, men basert på erfaring med belimumab som brukes i relativt liten utstrekning i Norge, er det lite trolig at flere enn 30-70 pasienter vil få behandling med anifrolumab i det femte året etter innføring, dersom anifrolumab innføres som et behandlingsalternativ i norsk klinisk praksis.



## 1.5 Alvorlighetsgrad og prognosetap

Nytte- og kostnadskriteriene skal vurderes opp mot alvorligheten til den aktuelle tilstanden/sykdommen. Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Dette kriteriet får kun betydning dersom AstraZeneca dokumenterer kostnadseffektivitet ved hjelp av en kostnad-per-QALY-analyse. Ettersom dette er en forenklet metodevurdering som har som formål å vurdere effekt og sikkerhet av anifrolumab, har Legemiddelverket ikke utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad.

Det er store variasjoner i forløp mellom ulike pasienter med SLE, fra milde plager til rask progresjon, organsvikt og død. Risikoen for død ved nyresvikt, infeksjoner, kardiovaskulære sykdommer, Non-Hodgkins lymfom og lungekreft er noe økt ved SLE, men prognosen er klart bedre enn tidligere. Selv om sykdommen kan være livstruende, er den først og fremst en kronisk sykdom med gode og dårlige perioder som kan gi nedsatt livskvalitet (6, 12, 13). Det har vært en sterk bedring av sykdommens prognose de siste 50 år. Komplett remisjon er sjelden, men med best mulig behandling er fem års overlevelse i dag mer enn 95 %.

## 2 Klinisk dokumentasjon

### 2.1 Oppsummering av klinisk dokumentasjon for anifrolumab

Studiene som danner dokumentasjonsgrunnlaget for denne metodevurderingen, er tre randomiserte studier som undersøker effekt og sikkerhet av anifrolumab i 300 mg dose hver fjerde uke: TULIP-1, TULIP-2 og MUSE. De tre studiene er alle randomiserte, dobbeltblindede, placebokontrollerte, multisenter parallellgruppestudier.

Tabell 2 Oversikt over relevante innsendte studier

Studie	Studiedesign	Komparator	Studiepopulasjon	Endepunkter
MUSE ( <a href="#">NCT01438489</a> )	Fase 2, randomisert, dobbeltblindet, multisenter	Placebo	N=305 Pasienter med moderat til alvorlig aktiv, auto-antistoffpositiv SLE, med pågående standard behandling	Primære endepunkter: SRI og OCS Sekundært endepunkt: BICLA
TULIP-1 ( <a href="#">NCT02446912</a> )	Fase 3, randomisert, dobbeltblindet, multisenter	Placebo	N= 457 Pasienter med moderat til alvorlig aktiv, auto-antistoffpositiv SLE, med pågående standard behandling	Primært endepunkt: SRI Sekundære endepunkter: BICLA og OCS
TULIP-2 ( <a href="#">NCT02446899</a> )	Fase 3, randomisert, dobbeltblindet, multisenter	Placebo	N=362 Pasienter med moderat til alvorlig aktiv, auto-antistoffpositiv SLE, med pågående standard behandling	Primært endepunkt: BICLA Sekundære endepunkter: SRI og OCS

SRI = SLE Response Index, OCS = Oral Corticosteroids, BICLA = BILAG-based Composite Lupus Assessment. (14)

I søknad om markedsføringstillatelse for anifrolumab, presenterte AstraZeneca studien TULIP-2 som pivotalt studie og studiene TULIP-1 og MUSE som bekreftende studier. Siden det opprinnelige målet var å presentere både TULIP-1 og TULIP-2 som pivotale studier, ble alle de tre nøkkelstudiene vurdert samlet av EMA uavhengig av AstraZeneca sin klassifisering av studiene (2).

De tre studiene inkluderte voksne pasienter av begge kjønn med moderat til alvorlig aktiv auto-antistoffpositiv SLE med pågående standardbehandling. Pasientene er diagnostisert med SLE i henhold til klassifiseringskriteriene til «American College of Rheumatology» («ACR» -revidert i 1997 (3)) og var diagnostisert med SLE minst 24 uker før de ble inkludert i studiene. Studien hadde liknende inklusjons- og eksklusjonskriterier. Randomiseringen var i alle tre studier stratifisert etter SLEDAI-2K-score (< 10 eller ≥ 10), dose av orale glukokortikoider (prednisolon eller tilsvarende < 10 mg/dag eller ≥ 10 mg/dag) og type 1-interferon gensignatur (høy eller lav). Pasienter mottok infusjon med anifrolumab hver 4. uke frem til uke 48, og den siste vurderingen av pasientene var ved uke 52. Deretter kunne pasientene inngå i en separat langtidsstudie (kun mulig i fase III-studiene TULIP-1 og TULIP-2) eller fortsette i studien i ytterligere 8 uker (obligatorisk i MUSE) for å vurdere legemidlets sikkerhet i inntil 12 uker etter siste dose (8) (2).

Det primære formålet med alle de tre studiene var å evaluere effekten av anifrolumab på total sykdomsaktivitet. To ulike sammensatte primære utfallsmål ble benyttet; SRI- og BICLA-respons. Instrumentene som benyttes for å måle BICLA- og SRI (4)-respons er BILAG-2004, SLEDAI-2K og PGA (se nærmere beskrivelse nedenfor).

De sekundære effektendepunktene som ble inkludert i studien var reduksjon i bruk av orale kortikosteroider, effekt på organspesifikke endepunkter samt årlig oppblussingsrate (2).

**BICLA-2004-respons (2):** BICLA står for «BILAG<sup>3</sup>-based Composite Lupus Assessment» og BICLA-respons defineres som:

- Reduksjon av all baseline BILAG A til B/C/D og baseline BILAG B til C/D, og i tillegg ingen forverring i andre organsystemer, definert som ≥ 1 ny BILAG A eller ≥ 2 ny BILAG B
- Ingen forverring fra baseline i SLEDAI-2K<sup>4</sup>, der forverring er definert som en økning fra baseline på > 0 poeng
- Ingen forverring fra baseline i lupus sykdomsaktivitet, der forverring er definert av en økning ≥ 0,30 poeng på en 3-punkts visuell analog skala (VAS) utført av leger: PGA VAS<sup>5</sup>
- Ingen bruk av legemidler eller legemiddeldoseringer som ikke var tillatt i henhold til protokoll
- Ingen seponering av behandling

---

<sup>3</sup> BILAG (British Isles Lupus Assessment Group) er et instrument for å vurdere SLE sykdomsaktivitet med 97 organspesifikke deler i åtte separate organsystem som kan fange opp forandringer i kliniske SLE-manifestasjoner. Den totale sykdomsaktiviteten i hvert organsystem graderes fra A til E, der «A» innebærer alvorlig sykdom, «B» innebærer moderat sykdom, «C» innebærer mild sykdom og «D-E» innebærer ingen sykdomsaktivitet.

<sup>4</sup> SLEDAI-2K er en SLE sykdoms aktivitetsindeks som består av en liste med 24 definerte organmanifestasjoner som dekker ni ulike organsystem. Disse manifestasjonene vektet ulikt og blir bedømt til å være «nærværende» eller «fraværende». Summen av de vektete organmanifestasjonene vil gi en totalskår mellom 0-105. En SLEDAI-2K score på 6 eller mer har vist seg å være konsistent med moderat til alvorlig SLE sykdom

<sup>5</sup> PGA (Physician rated global assessment) er en vurdering av sykdomsaktivitet utført av leger, ved bruk av en 3-punkts visuell analog skala (VAS) hvor 0 = ingen sykdom, 1 = mild sykdom og 3 = alvorlig sykdom.

**SRI (4)-respons (2):** SRI står for «SLE Responder Index» og er et instrument som har blitt brukt i kliniske utprøvningsstudier for å vurdere effekten av nye legemidler mot SLE og drives av SLEDAI-2K-poeng. SRI defineres som:

- Reduksjon fra baseline på  $\geq 4$  poeng i SLEDAI-2K
- Ingen nye organsystem påvirket som definert av 1 eller flere nye BILAG A, eller 2 eller flere nye BILAG B-elementer sammenlignet med baseline
- Ingen forverring fra baseline i lupus sykdomsaktivitet definert av en økning  $\geq 0,30$  poeng på en 3-punkts PGA visuell analog skala (VAS)
- Ingen bruk av legemidler eller legemiddeldoseringer som ikke var tillatt i henhold til protokoll
- Ingen seponering av behandling

### 2.1.1 MUSE

I MUSE studien, som var en dose respons-studie, ble effekt og sikkerhet av to intravenøse behandlingsregimer med anifrolumab (300 mg og 1000 mg hver 4. uke) undersøkt versus placebo hos voksne pasienter med kronisk moderat til alvorlig SLE til tross for standardbehandling.

Studien inkluderte 305 voksne pasienter mellom 18-65 år som veide  $\geq 40$  kg. Alle pasientene måtte være serumpositive for ANA, anti-dsDNA antistoffer eller anti-Smith antistoffer. Pasientene skulle være i stabil behandling med en av følgende behandlinger: orale kortikosteroider, azatioprin, antimalariamiddel eller mykofenolat mofetil, mykofenolsyre eller metotreksat. Alle pasientene hadde moderat til alvorlig sykdom, men en SLEDAI-2K score for sykdomsaktivitet på minst 6, BILAG-2004 score med minst en A-score eller minst to B-score, og en PGA-score på minst 1 på en skala fra 0-3 til tross for standard SLE-behandling. Pasienter som hadde alvorlig aktiv lupusnefritt og pasienter som hadde alvorlig aktiv lupus i sentralnervesystemet ble ekskludert fra studien. Bruk av andre biologiske legemidler og immundempende legemiddel spesifisert i protokollen var ikke tillatt under den kliniske studien. Studien ble gjennomført i Nord-Amerika, Europa, Sør-Amerika og Asia (15).

Pasientene som ble inkludert i studien hadde en gjennomsnittsalder på 39,8 år, 93 % var kvinner og 42 % var hvite og hadde en SLEDAI-2K skår på 11 (15).

I henhold til to ulike måleverkøy «Multiplex assay» og «Far assay», ble andelen pasienter med forhøyet anti-dsDNA målt til henholdsvis 26 % og 62 %. 40 % av pasientene hadde lav komplementfaktor 3 (C3), og 25 % hadde lav komplementfaktor 4 (C4) (3) (15).

Samtidige legemidler brukt til standardbehandling ved baseline inkluderte orale kortikosteroider (86 %) antimalariamidler (73 %) og immunsuppressiver (50 %, inkludert azatioprin, metotreksat og mykofenolat). For de pasientene som tok OCS (prednisolon eller tilsvarende) ved baseline, var den gjennomsnittlige daglige dosen 12,2 mg. Utprøvere i studien ble oppfordret til å forsøke å redusere dosen av glukokortikoider i løpet av studietiden, men det var ikke et krav. Pasientene kunne midlertidig øke dosen

av glukokortikoider i løpet av studietiden en gang mellom uke 1 og uke 10 og en gang mellom uke 24 og 40. Dosen skulle reduseres til opprinnelig nivå igjen i løpet av 2 uker (8) (15).

Det primære endepunktet for MUSE-studien var andel pasienter med SRI-respons ved uke 24 og en vedvarende reduksjon i inntak av perorale kortikosteroider mellom uke 12 og 24 svarende til mindre enn 10 mg prednisolon/dag eller lavere enn dosen gitt ved uke 1 (15).

### **2.1.2 TULIP-1 og TULIP-2**

Studiene TULIP-1 (N= 457) og TULIP-2 (N=362) var like i design.

Alle pasientene var  $\geq 18$  år og hadde moderat til alvorlig sykdom, med en SLEDAI-2K-score  $\geq 6$  poeng, involvering på organnivå basert på vurdering etter BILAG, og en PGA-score  $\geq 1$ , til tross for at de fikk standard SLE-behandling bestående av enten én eller enhver kombinasjon av orale kortikosteroider, antimalariamidler og/eller immunsuppressiver ved baseline. Med unntak av orale kortikosteroider der nedtrapping var en del av protokollen, fortsatte pasientene å få eksisterende SLE-terapi ved stabile doser under de kliniske studiene. Pasienter som hadde alvorlig aktiv lupusnefritt og pasienter som hadde alvorlig aktiv lupus i sentralnervesystemet ble ekskludert. Bruk av andre biologiske legemidler og syklofosamid var ikke tillatt under de kliniske studiene. Begge studiene ble utført i Nord-Amerika, Europa, Sør-Amerika og Asia (3).

Pasientdemografi var generelt lik i begge studiene. Medianalderen var 41,3 og 42,1 år (variasjon 18-69), 4,4 % og 1,7 % var  $\geq 65$  år, 92 % og 93 % var kvinner, 71 % og 60 % var hvite i henholdsvis studie 1 og 2. I begge studiene hadde 72 % av pasientene høy sykdomsaktivitet (SLEDAI-2K  $\geq 10$ ).

I TULIP-1 og TULIP-2 hadde henholdsvis 47 % og 49 % alvorlig sykdom (BILAG A) i minst 1 organsystem, og 46 % og 47 % av pasientene hadde moderat sykdom (BILAG B) i minst 2 organsystemer. De mest berørte organsystemene (BILAG A eller B ved baseline) var det mukokutane systemet (TULIP-1: 87 %, TULIP-2: 85 %) og muskel-skjelettsystemet (TULIP-1: 89 %, TULIP-2: 88 %).

I TULIP-1 og TULIP-2 var 90 % av pasientene (begge studiene) seropositive for anti-nukleære antistoffer (ANA), og 45 % og 44 % for anti-dobbeltrådet DNA (anti-dsDNA) antistoffer. 34 % og 40 % av pasientene hadde lav komplementfaktor 3 (C3), og 21 % og 26 % hadde lav komplementfaktor 4 (C4) (3).

Samtidige legemidler brukt til standardbehandling ved baseline inkluderte orale kortikosteroider (TULIP-1: 83 %, TULIP-2: 81 %), antimalariamidler (TULIP-1: 73 %, TULIP-2: 70 %) og immunsuppressiver (TULIP-1: 47 %, TULIP-2: 48 %, inkludert azatioprin, metotreksat, mykofenolat, og mizoribin). For de pasientene som tok OCS (prednisolon eller tilsvarende) ved baseline, var den gjennomsnittlige daglige dosen 12,3 mg i TULIP-1 og 10,7 mg i TULIP-2. I løpet av uke 8-40 måtte pasienter med en baseline OCS  $\geq 10$  mg/dag trappe ned OCS-dosen til  $\leq 7,5$  mg/dag, med mindre det var en forverring av sykdomsaktiviteten.

Pasienter som trakk seg fra behandling før uke 52 ble klassifisert som ikke-responderende i henhold til endepunktene BICLA og SRI-4. I TULIP-1 og 2 trakk henholdsvis 35 (19 %) og 27 (15 %) pasienter som fikk anifrolumab og 38 (21 %) og 52 (29 %) pasienter som fikk placebo seg fra behandlingen før uke 52 (3).

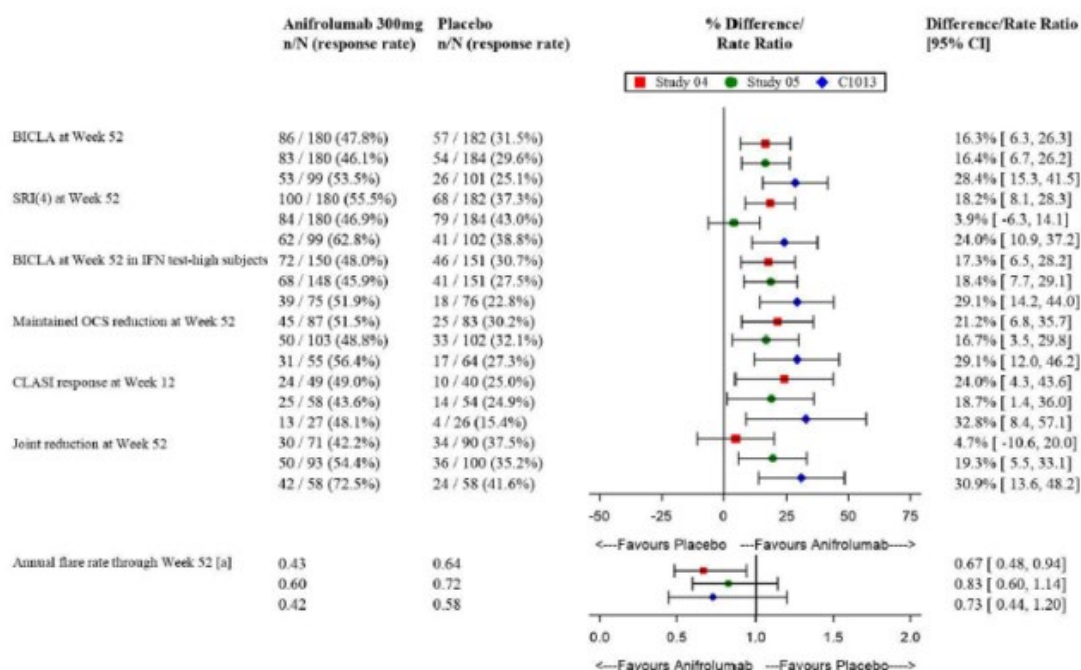
**I TULIP-1 studien** ble effekt og sikkerhet av to intravenøse behandlingsregimer med anifrolumab (150 mg og 300 mg hver 4. uke) versus placebo undersøkt hos voksne pasienter med kronisk moderat til alvorlig aktiv SLE til tross for standardbehandling. Det primære endepunktet for TULIP-1 studien var andel av pasienter som fikk anifrolumab 300 mg som oppnådde en SLE-responder index-4 (SRI-4) ved uke 52 vs. pasienter som fikk placebo (14).

**I TULIP-2 studien** ble effekt og sikkerhet av intravenøs behandling med 300 mg anifrolumab hver 4. uke undersøkt versus placebo hos voksne pasienter med kronisk, moderat til alvorlig aktiv SLE til tross for standardbehandling. Det primære endepunktet for TULIP-2 studien var BICLA-respons ved uke 52 (14).

## 2.2 Effektresultater

Det primære formålet med alle de tre studiene var å evaluere effekten av anifrolumab på total sykdomsaktivitet. I figuren nedenfor er en oversikt over effektresultatene for MUSE (Study 1013), TULIP-1 (Study 05), TULIP-2 (Study 04).

Figur 1 Oversikt over effektresultater fra TULIP-2 (Study 04), TULIP-1 (Study 05) og MUSE (Study 1013)



BICLA = British Isles Lupus Assessment Group-based Composite Lupus Assessment; CI = Confidence interval; CLASI = Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index; INF = Interferon; N = Number of patients in treatment group; n = number of patients with response; OCS = Oral corticosteroids; SRI = Systemic lupus erythematosus Responder Index. Kilde(2)

### BICLA-respons

BICLA-respons ved uke 52 var initialt et sekundært endepunkt for alle de tre nøkkelstudiene MUSE, TULIP-1 og TULIP-2. Basert på resultatanalyser fra MUSE og TULIP-1, endret AstraZeneca sitt endepunkthierarki for TULIP-2 og definerte BICLA-respons som primært endepunkt. Endringen ble foretatt mens data i TULIP-2 fortsatt var blindet.

I TULIP-2 var andelen pasienter med BICLA-respons 47,8 % for anifrolumab og 31,5 % for placebo. I TULIP-1 var responsen 47,1 % for anifrolumab og 30,2 % for placebo. I MUSE var BICLA-responsen 53,3 % for anifrolumab og 25,1 % for placebo (2).

På grunn av forandringen til primært endepunkt, kunne BILCA kun testes formelt i TULIP-2 og forskjellen i respons mellom anifrolumab og placebo på 16,3 prosentpoeng (95 % KI 6,3-26,3) var statistisk signifikant med en p-verdi på 0,001. I TULIP-1 var forskjellen i respons mellom anifrolumab 300 mg og placebo 17,0 prosentpoeng (95% KI 7,2-26,8 og p verdi < 0,001) og i MUSE var forskjellen mellom anifrolumab 300 mg og placebo 28,4 prosentpoeng (95% KI 15,3-41,5 og p verdi < 0,001), skjønt de statistiske testene i TULIP-1 og MUSE ble gjort post hoc (2).

#### SRI (4)-respons

AstraZeneca valgte initialt SRI-respons som det primære endepunktet for alle nøkkelstudier. For MUSE var det primære endepunktet SRI-respons ved uke 24 mens SRI-respons ved uke 52 var et sekundært endepunkt. Basert på resultatanalyser fra MUSE og TULIP-1 ble SRI-respons endret til å bli et sekundært endepunkt i TULIP-2. I MUSE ble det vist en signifikant forskjell i SRI-respons på 24 prosentpoeng (95 % KI 10,9-37,2 p < 0,001). I TULIP-1 ble det vist en minimal forskjell i SRI-respons på 6 prosentpoeng for pasientene som fikk anifrolumab vs. placebo, men forskjellen var ikke statistisk signifikant (p = 0,248). I TULIP-2 ble det vist en forskjell i SRI-respons på 18,2 prosentenheter (95 % KI 8,1-28,3, p verdi = < 0,001) (2).

#### Bruk av orale kortikosteroider

Andelen pasienter (med orale kortikosteroider ved baseline  $\geq$  10 mg/dag) som kunne redusere sin dose til  $\leq$  7,5 mg/dag senest uke 40 og beholde denne dosen til uke 52, var et sekundært endepunkt i studiene TULIP-1 og TULIP-2. En statistisk signifikant forskjell mellom behandlingsgruppene ble sett i TULIP-2 studien på 21,2 % (95 % KI 6,8-35,7 og p verdi = 0,004), I TULIP-1 og MUSE var forskjellen mellom anifrolumab 300 mg og placebo henholdsvis 16,6 % (95% KI 3,4-29,8 og p verdi = 0,014) og 29,1 % (95 % KI 12,0-46,2 og p verdi < 0,001).

#### Oppfølgingsdata

Det ble nylig publisert oppfølgingsdata fra TULIP studieprogrammet i en 3-års, fase III, randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert utvidelsesstudie som skulle undersøke langtids- sikkerhet og tolerabilitet av anifrolumab hos pasienter med SLE. Selv om studien primært ble designet til å studere langtids sikkerhetsdata, så ble effekt på sykdomsaktivitet også målt for følgende eksplorative effektendepunkter; SLEDAI-2K, PGA, bruk av glukokortikoider, hyppighet og alvorlighet av sykdomsoppbluss samt SDI global score (Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College Rheumatology Damage Index global score). Dataene fra oppfølgingsstudien støtter opp om resultatene fra MUSE, TULIP-1 og TULIP-2 og viser at effektene sannsynligvis er vedvarende (16).



## 2.3 Sikkerhet

De hyppigst rapporterte bivirkningene under behandling med anifrolumab var ifølge preparatomtalen øvre luftveisinfeksjoner (34 %), bronkitt (11 %), infusjonsrelaterte reaksjoner (9,4 %) og herpes zoster (6,1 %). Den hyppigste alvorlige bivirkningen var herpes zoster (0,4 %)(3).

Forekomsten av overfølsomhetsreaksjoner var 2,8 % i anifrolumab-gruppen og 0,6 % i placebogruppen. Alle overfølsomhetsreaksjonene ble rapportert i løpet av de første 6 infusjonene. Overfølsomhetsreaksjoner var overveiende milde til moderate i intensitet og førte ikke til seponering av behandling med anifrolumab (3).

Forekomsten av infusjonsrelaterte reaksjoner var av mild til moderat intensitet, og de vanligste symptomene var hodepine, kvalme, oppkast, fatigue og svimmelhet. Ingen infusjonsrelaterte reaksjoner var alvorlige, og ingen førte til seponering av anifrolumab. Infusjonsrelaterte reaksjoner ble hyppigst rapportert i starten av behandlingen under første og andre infusjon, med færre rapporteringer i de påfølgende infusjonene (3, 14).

Luftveisinfeksjonene var hovedsakelig milde til moderate i intensitet og gikk over uten seponering av anifrolumab behandlingen. Rapporteringsratene for anifrolumab sammenlignet med placebo var: øvre luftveisinfeksjon (34,4 % vs. 23,2 %), bronkitt (10,7 % vs. 5,2 %) og luftveisinfeksjon (3,3 % vs. 1,5 %)(3).

Forekomsten av infeksjoner med herpes zoster var 6,1 % i anifrolumab-gruppen og 1,3 % i placebogruppen. I de 52 uker lange kliniske studiene var gjennomsnittlig tid til utbrudd 139 dager (variasjon 2-351 dager). Infeksjonene med herpes zoster var hovedsakelig lokalisert kutant, av mild til moderat intensitet og gikk over uten seponering av anifrolumab-behandlingen. Det er rapportert om tilfeller med multidermatomal involvering og tilfeller med spredning av sykdom (inkludert involvering av sentralnervesystemet)(3).

Det ble nylig publisert oppfølgingsdata fra TULIP studieprogrammet i en 3-års, fase III, randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert utvidelsesstudie som skulle undersøke langtids sikkerhet og tolerabilitet av anifrolumab hos pasienter med SLE (16). Ingen nye sikkerhetsfunn ble identifisert og studien støtter dermed opp om den positive nytte-risiko-profilen som er dokumentert for anifrolumab for pasienter med moderat til alvorlig SLE som står på standardterapi (16).

## 2.4 Legemiddelverkets vurdering av innsendt klinisk dokumentasjon

Siden systemisk lupus erythematosus er en kompleks sykdom med et heterogent symptombylde og alvorlighetsgrad, er det utfordrende å vurdere klinisk relevant effekt basert på kliniske studier av legemidler til behandling av SLE. Det blir ofte benyttet sammensatte endepunkter, slik som BICLA<sup>6</sup> og SRI<sup>7</sup> som ble brukt i de kliniske studiene med anifrolumab, for å evaluere sykdomsaktivitet i flere organsystem samtidig. Både BICLA og SRI er godkjente som mulige primære endepunkter i CHMP<sup>8</sup>s retningslinje for SLE og det er enighet blant både eksperter og pasienter at både BILAG-2004 og SLEDAI-2K gir en klinisk meningsfull karakterisering av endring i sykdomsaktivitet for SLE. Det er imidlertid også enighet om at ingen av endepunktene er ideelle for å beskrive sykdomsaktivitet for SLE og det anerkjennes at bruken av disse endepunktene i kliniske studier er utfordrende (2). SLEDAI-2K regnes for å være det mest adekvate verktøyet for å vurdere sykdomsaktivitet og dette er hyppig brukt i klinisk praksis. SLEDAI-2K er imidlertid lite sensitivt for å måle endring i sykdomsaktivitet. BILAG-2004 regnes for å være et bedre instrument til å måle organinvolvering, men dette er et veldig tidkrevende verktøy og blir sjelden brukt i klinisk praksis(2).

Ifølge de norske medisinske fageksperter som Legemiddelverket har vært i kontakt med, så vil studiepopulasjonene i TULIP-1 og TULIP-2 være representativ for norsk populasjon da det er relativt høy andel kaukasisk populasjon.

Det er verdt å merke seg at studien TULIP-1 ikke nådde sitt primære endepunkt (SRI) og at det primære endepunktet i TULIP-2 ble endret etter at resultatene fra TULIP-1 ble kjent. Til tross for disse svakhetene i studieprogrammet ble det, på bakgrunn av alle studieresultatene og i lys av stort medisinsk behov for behandling til SLE pasienter, konkludert med en sannsynlig fordelaktig effekt av behandling med anifrolumab og en positiv nytte-risikovurdering. En forskjell i BICLA-respons mellom anifrolumab og placebo på 16 %-poeng ble sett i TULIP-2 (primært endepunkt), og 17 %-poeng i TULIP-1 (sekundært endepunkt) selv om punkttestimatet er assosiert med noe usikkerhet (spesielt for studien TULIP-2). Denne forskjellen, selv om den er beskjeden, regnes for å være klinisk meningsfull for gjeldende indikasjon for anifrolumab: tilleggshandling hos voksne med moderat til alvorlig aktiv, auto-antistoffpositiv systemisk lupus erythematosus (SLE), til tross for standard behandling. Flere viktige sekundære endepunkt ble også møtt og ble vurdert som klinisk relevante og meningsfulle: mulighet for nedtrapping av kortikosteroider, reduksjon i sykdomsoppbluss og pasientrapporterte utfallsmål (forbedring i livskvalitet) (2).

---

<sup>6</sup> **BICLA-respons:** BICLA står for «BILAG\*-based Composite Lupus Assessment» og er et endepunkt for vurdering av sykdomsaktivitet som drives av BILAG-2004-skår.

<sup>7</sup> **SRI-respons:** SRI står for «SLE Responder Index» og er et endepunkt som drives av SLEDAI-2K-poeng.

<sup>8</sup> Committee for Medicinal Products for Human Use

### 3 Oppsummering og vurdering

Legemiddelverket har i denne metodevurderingen gjort en forenklet vurdering av effekt og sikkerhet ved bruk av anifrolumab som tilleggshandling av voksne pasienter med moderat til alvorlig aktiv, autoantistoff-positiv systemisk lupus erythematosus (SLE), til tross for standard behandling.

Ved høy sykdomsaktivitet til tross for standardbehandling av SLE, finnes det allerede et biologisk legemiddel, belimumab (Benlysta), godkjent som tilleggshandling av SLE i Norge i dag. Belimumab inngår i TNF-BIO anbudet.

Anifrolumab er et nytt biologisk virkestoff med en annen immunologisk og farmakologisk virkning enn belimumab. Ifølge medisinske fageksperter som Legemiddelverket har vært i kontakt med, vil anifrolumab inngå samme sted i behandlingsalgoritmen som belimumab og det vil være de samme pasientene som vil være kandidater til begge behandlingene. Det er derfor naturlig å se hen til bruken av belimumab i denne metodevurderingen.

Vurdering av alvorlighet:

- Systemisk lupus erythematosus kategoriseres som moderat dersom pasienten har alvorlige manifestasjoner som kan føre til kroniske skader dersom de ikke blir behandlet.
- Systemisk lupus erythematosus kategoriseres som alvorlig dersom pasienten har organ- eller livstruende sykdom.
- Risikoen for død ved nyresvikt, infeksjoner, kardiovaskulære sykdommer, Non-Hodgkins lymfom og lungekreft er noe økt ved SLE, men prognosen er klart bedre enn tidligere.

Vurdering av nytte:

- Siden systemisk lupus erythematosus er en kompleks sykdom, med et heterogent symptombilde og alvorlighetsgrad, er det utfordrende å vurdere klinisk relevant effekt basert på kliniske studier av legemidler til behandling av SLE.
- Nytten av anifrolumab som tilleggshandling av voksne pasienter med moderat til alvorlig aktiv, autoantistoff-positiv SLE, baserer seg på data fra tre store randomiserte og dobbeltblindede studier.
- Til tross for enkelte svakheter i studieprogrammet har EMA, på bakgrunn av alle studieresultatene og i lys av et stort medisinsk behov for ny behandling til SLE pasienter, konkludert med en sannsynlig fordelaktig effekt av behandling med anifrolumab og at anifrolumab har en nytte som overstiger risikoen ved bruk.

Vurdering av ressursbruk:

En oppsummering av behandlingsteknisk og budsjettkonsekvenser ved bruk av anifrolumab som tilleggshandling av voksne med moderat til alvorlig aktiv, auto-antistoffpositiv systemisk lupus erythematosus (SLE), til tross for standardbehandling, vil beskrives i et separat notat fra Sykehusinnkjøp HF (LIS). Medisinske fageksperter som Legemiddelverket har vært i kontakt med, mener det er lite trolig

at flere enn 30-70 pasienter vil få behandling med anifrolumab i det femte året etter innføring, dersom anifrolumab innføres som et behandlingsalternativ i norsk klinisk praksis.

Statens legemiddelverk, 28-02-2023

Elisabeth Bryn

Enhetsleder

Heidi Werner Holter

Gudrun Boge

Saksbehandlere

## Referanser

1. Metoder N. Anifrolumab (Saphnelo) [Bestilling 31.05.2021] [Available from: <https://nyemetoder.no/metoder/anifrolumab-saphnelo>].
2. European Medicines Agency (EMA) CfMPfHUC. EPAR Public Assessment report Saphnelo [16.12.2021] [Available from: [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)].
3. EMA. SmPC Produktinformasjon Anifrolumab [Hentet 06.12.22] [Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/saphnelo-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/saphnelo-epar-product-information_en.pdf)].
4. EMA. SmPC- Produktinformasjon Belimumab [Hentet 06.12.22] [
5. (NRF) Nrf. Metodebok SLE [Sist oppdatert 14.10.21] [Available from: <https://metodebok.no/index.php?action=topic&item=wKtNKyqB>].
6. Norsk elektronisk legehåndbok (NEL). Systemisk lupus erythematosus [ sist oppdatert 31.10.21] [Available from: <https://legehandboka.no/handboken/kliniske-kapitler/revmatologi/tilstander-og-sykdommer/systemiske-inflammasjoner/systemisk-lupus-erytematosus>].
7. Gordon C, Amissah-Arthur MB, Gayed M, Brown S, Bruce IN, D'Cruz D, et al. The British Society for Rheumatology guideline for the management of systemic lupus erythematosus in adults: Executive Summary. Rheumatology (Oxford). 2018;57(1):14-8.
8. DK M. Anbefaling Anifrolumab 15.12.2022 [Available from: <https://medicinraadet.dk/media/rpwlegdk/medicinr%C3%A5dets-anbefaling-vedr-anifrolumab-til-systemisk-lupus-erythematosus-vers-1-0x.pdf>].
9. Helsedirektoratet. Nasjonale anbefalinger, råd, pakkeforløp og pasientforløp [Hentet 06.12.22] [Available from: <https://www.helsedirektoratet.no/produkter?tema=retningslinje>].
10. HF S. Anbudsavtale legemidler mot betennelsesykdommer innen revmatologi, gastroenterologi og dermatologi (2206a og 2206b) [01.02.22] [Available from: <https://sykehusinnkjop.no/seksjon/avtaler-legemidler/Documents/TNF%20BIO/TNFBIO-Helse-Nord-og-S%c3%b8r-%c3%98st.pdf>].
11. Lerang K, Gilboe I, Garen T, Thelle D, Gran J. High incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus in Norway. Lupus. 2012;21(12):1362-9.
12. (NHI) NH. Systemisk lupus erythematosus (SLE) [Sist oppdatert 19.11.21] [Available from: <https://nhi.no/sykdommer/muskelskjelett/ulike-muskelsykdommer/systemisk-lupus-erytematosus/>].
13. legemiddelhandbok N. Systemisk lupus erythematosus (SLE) [Sist oppdatert 20.10.20] [Available from: [https://www.legemiddelhandboka.no/T17.1.5.1/Systemisk\\_lupus\\_erythematosus\\_\(SLE\)](https://www.legemiddelhandboka.no/T17.1.5.1/Systemisk_lupus_erythematosus_(SLE))].
14. Läkemedelsförmansverket TT-o. Hälsoekonomisk bedömning av Saphnelo (anifrolumab) 26.09.2022 [Available from: [https://www.tlv.se/download/18.6edad0af18383cd014486e73/1665045222340/bed220926\\_saphnelo\\_2712-2021.pdf](https://www.tlv.se/download/18.6edad0af18383cd014486e73/1665045222340/bed220926_saphnelo_2712-2021.pdf)].

15. Furie R, Khamashta M, Merrill JT, Werth VP, Kalunian K, Brohawn P, et al. Anifrolumab, an Anti-Interferon- $\alpha$  Receptor Monoclonal Antibody, in Moderate-to-Severe Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69(2):376-86.
16. Kalunian KC, Furie R, Morand EF, Bruce IN, Manzi S, Tanaka Y, et al. A Randomized, Placebo-Controlled Phase III Extension Trial of the Long-Term Safety and Tolerability of Anifrolumab in Active Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol.* 2022.

## Appendiks 1: Klinisk effekt og sikkerhet for belimumab

### ***Klinisk effekt og sikkerhet for belimumab, subkutan injeksjon***

Effekten av belimumab, administrert subkutan, ble undersøkt i en randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert 52-ukers fase III-studie (HGS1006-C1115; BEL112341) som inkluderte 836 voksne pasienter med en klinisk SLE-diagnose i henhold til "American College of Rheumatology" klassifiseringskriterier. Pasientene hadde aktiv SLE-sykdom<sup>9</sup>, og positive testresultater på anti-kjerneantistoff (ANA eller anti-dsDNA). Pasientene stod på et stabilt behandlingsregime (standardbehandling) for SLE som bestod av (alene eller i kombinasjon): kortikosteroider, antimalariamidler, NSAIDs eller andre immunsuppressiver. Pasienter som hadde alvorlig, aktiv lupusnefritt og pasienter som hadde alvorlig aktiv lupus i sentralnervesystemet (CNS) ble ekskludert fra studien.

Studien ble gjennomført i USA, Sør-Amerika, Europa og Asia. Medianalder for pasientene var 37 år (fra 18 til 77 år), og flertallet (94 %) var kvinner. Bakgrunnsbehandlingen inkluderte kortikosteroider (86 %, 60 % brukte > 7,5 mg/dag prednisolon-ekvivalent), immunsuppressiva (46 %) og antimalariamidler (69 %). Pasientene ble randomisert i en 2:1 ratio til belimumab 200 mg eller placebo subkutan en gang ukentlig i 52 uker.

Ved baseline hadde 62,2 % av pasientene høy sykdomsaktivitet (SELENA SLEDAI poengscore  $\geq 10$ ), hvorav 88 % av pasientene hadde mukokutan, 78 % hadde skjelett/muskulær, 8 % hadde hematologisk, 12 % hadde renal og 8 % hadde vaskulær organinvolvering.

Det primære effektendepunktet var et sammensatt endepunkt (SLE Responder Index) som definerte respons når hvert av følgende kriterier i uke 52 sammenlignet med baseline ble oppnådd:

- $\geq 4$ -poengs reduksjon i SELENA-SLEDAI poengscore, og
- ingen ny "British Isles Lupus Assessment Group" (BILAG) A organområde poengscore eller 2 nye BILAG B organområde poengscore, og
- ingen forverring ( $< 0,30$  poengøkning) i "Physician's Global Assessment" poengscore (PGA)<sup>10</sup>

SLE Responder Index måler forbedring i SLE sykdomsaktivitet, uten forverring av noe organsystem eller av pasientens generelle tilstand. I gruppen som ble behandlet med belimumab var det 61,4 % respondere versus 48,4 % respondere i gruppen som ble behandlet med placebo.

---

<sup>9</sup> SLE sykdom definert som en poengscore  $\geq 8$  i henhold til SELENA-SLEDAI (SELENA=Safety of Estrogens in Systemic Lupus Erythematosus National Assessment; SLEDAI=Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index)

<sup>10</sup> PGA (Physician rated global assessment) er en vurdering av sykdomsaktivitet utført av leger, ved bruk av en 3-punkts visuell analog skala (VAS) hvor 0 = ingen sykdom, 1 = mild sykdom og 3 = alvorlig sykdom.

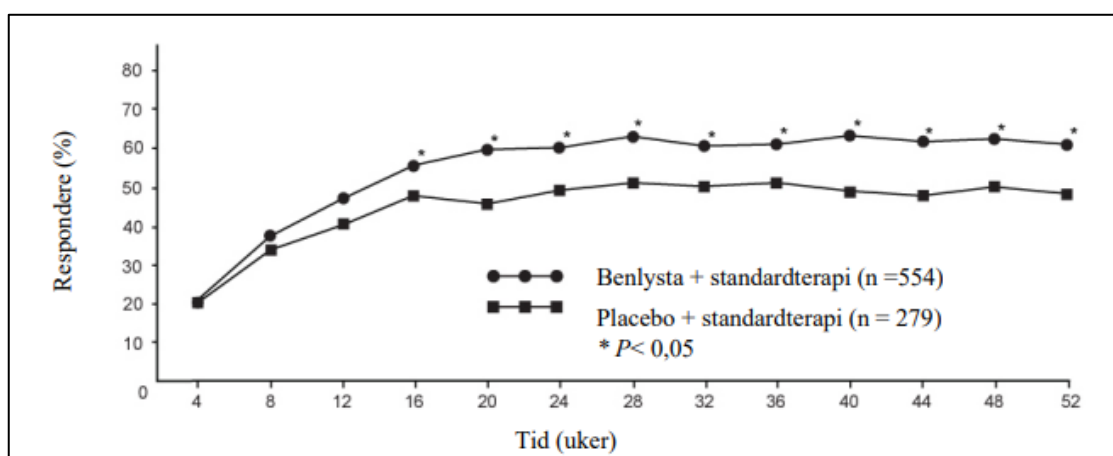
Tabell 3 Responstrate i uke 52

Respons	Placebo (n=279)	Benlysta 200 mg ukentlig (n=554)
SLE responder index	48,4 %	61,4 % (p=0,0006)
Observert differanse vs. placebo		12,98 %
Odds ratio (95 % KI) vs placebo		1,68 (1,25; 2,25)
Komponenter av SLE responder index		
Andel pasienter med reduksjon i SELENA- SLEDAI $\geq 4$	49,1 %	62,3 % (p=0,0005)
Andel pasienter uten forverring av BILAG-index	74,2 %	80,9 % (p=0,0305)
Andel pasienter uten forverring i PGA	72,8 %	81,2 % (p=0,0061)

Alle pasienter fikk standardterapi.

Forskjellene mellom behandlingsgruppene var tydelige innen uke 16 og vedvarte gjennom uke 52 (Figur 1).

Figur 2 Andel av SRI-respondere etter besøk





Prosentandelen av pasienter som brukte mer enn 7,5 mg/daglig prednisolon (eller ekvivalent) ved baseline og som oppnådde minst 25 % reduksjon i kortikosteroid-dose til en dose ekvivalent til prednisolon  $\leq$  7,5 mg/daglig fra uke 40 gjennom uke 52, var 18,2 % i gruppen som fikk belilumab og 11,9 % i gruppen som fikk placebo ( $p=0,0732$ ).

Subgruppeanalyse av det primære endepunktet viste at den største nytten ble observert hos pasienter med høyere sykdomsaktivitet ved baseline. SRI responsrate i uke 52 for pasienter med lavt komplement og positiv anti-dsDNA ved baseline var 64,6 % for pasientene som ble behandlet med belilumab, og 47,2 % for pasientene som ble behandlet med placebo.

### ***Klinisk effekt og sikkerhet for belimumab, intravenøs infusjon***

Effekten av belilumab administrert intravenøst ble evaluert i 2 randomiserte, dobbeltblindede, placebokontrollerte studier (BLISS-76 og BLISS-52) som inkluderte 1684 pasienter med en klinisk diagnose med SLE i henhold til "American College of Rheumatology" (ACR) klassifiseringskriterier. Pasientene hadde aktiv SLE sykdom, definert som en poengscore  $\geq 6$  i henhold til SELENA-SLEDAI (SELENA=Safety of Estrogens in Systemic Lupus Erythematosus National Assessment; SLEDAI=Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index) og positive testresultater på anti-kjerne-antistoff (ANA) (ANA-nivå  $\geq 1:80$  og/eller en positiv anti-dsDNA [ $\geq 30$  enheter/ml]) ved screening. Pasientene var på et stabilt behandlingsregime for SLE som bestod av (alene eller i kombinasjon): kortikosteroider, antimalariamidler, NSAIDs eller andre immunsuppressiver. Disse to studiene var like i design med unntak av at BLISS-76 var en 76-ukers studie og BLISS-52 var en 52-ukers studie. I begge studiene ble det primære endepunktet evaluert ved 52 uker. Pasienter som hadde alvorlig, aktiv lupusnefritt og pasienter som hadde alvorlig aktiv lupus i sentralnervesystemet (CNS) ble ekskludert.

BLISS-76 ble gjennomført primært i Nord-Amerika og Vest-Europa. Bakgrunnsbehandlingen inkluderte kortikosteroider (76 %;  $> 7,5$  mg/dag 46 %), immunsuppressiver (56 %) og antimalariamidler (63 %). BLISS-52 ble gjennomført i Sør-Amerika, Øst-Europa, Asia og Australia. Bakgrunnsbehandlingen inkluderte kortikosteroider (96 %;  $> 7,5$  mg/dag 69 %), immunsuppressiver (42 %) og antimalariamidler (67 %).

Ved baseline hadde 52 % av pasientene høy sykdomsaktivitet (SELENA SLEDAI poengscore  $\geq 10$ ), hvorav 59 % av pasientene hadde mukokutan (hud og slimhinner), 60 % hadde skjelett/muskulær, 16 % hadde hematologisk, 11 % hadde renal og 9 % hadde vaskulær organinvolvering (BILAG A eller B ved baseline).

Det primære effektendepunktet var et sammensatt endepunkt (SLE Responder Index). SLE Responder Index måler forbedring i SLE sykdomsaktivitet, uten forverring av noe organsystem eller av pasientens generelle tilstand. I henhold til samlede data fra BLISS-76 og BLISS-52, så var det 50,6 % respondere i gruppen som ble behandlet med belilumab versus 38,8 % respondere i gruppen som ble behandlet med placebo ( $p < 0,0001$ ).

Tabell 4 Responstrate i uke 52

Respons	BLISS-76		BLISS-52		BLISS-76 og BLISS-52 sammenslått	
	Placebo* (n=275)	Benlysta 10 mg/kg* (n=273)	Placebo* (n=287)	Benlysta 10 mg/kg* (n=290)	Placebo* (n=562)	Benlysta 10 mg/kg* (n=563)
SLE Responder Index	33,8 %	43,2 % (p=0,021)	43,6 %	57,6 % (p=0,0006)	38,8 %	50,6 % (p < 0,0001)
Observert differanse vs placebo		9,4 %		14,0 %		11,8 %
Odds ratio (95% KI) vs placebo		1,52 (1,07, 2,15)		1,83 (1,30, 2,59)		1,68 (1,32, 2,15)
Komponenter av SLE responder index						
Andel av pasienter med reduksjon i SELENA-SLEDAI $\geq$ 4	35,6 %	46,9 % (p=0,006)	46,0 %	58,3 % (p=0,0024)	40,9 %	52,8 % (p < 0,0001)
Andel av pasienter uten forverring av BILAG-indeks	65,1 %	69,2 % (p=0,32)	73,2 %	81,4 % (p=0,018)	69,2 %	75,5 % (p=0,019)
Andel av pasienter uten forverring i PGA	62,9 %	69,2 % (p=0,13)	69,3 %	79,7 % (p=0,0048)	66,2 %	74,6 % (p=0,0017)

\*Alle pasienter fikk standardterapi

I en sammenslått analyse av de to studiene var den prosentvise andelen av pasienter som fikk > 7,5 mg/dag prednison (eller tilsvarende) ved baseline, og som kunne redusere gjennomsnittlig kortikosteroid-dose med minst 25 %, til en dose tilsvarende prednison  $\leq$  7,5 mg/dag, i løpet av ukene 40 til 52, 17,9 % i gruppen som fikk belimumab og 12,3 % i gruppen som fikk placebo (p=0,0451).

Subgruppe-analyse av det primære endepunktet viste at den største nytten ble observert hos pasienter med høyere sykdomsaktivitet ved baseline.

For mer utfyllende informasjon henvises det til godkjent preparatomtale for belimumab (Benlysta) (4).

## **Vedlegg 1 Kommentarer fra produsent**

## **VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT** (14. februar 2023)

*AstraZenecas (AZ) kommentar til hurtig metodevurdering av ID2021\_069 Anifrolumab (Saphnelo) som tilleggsbehandling av voksne pasienter med systemisk lupus erythematosus (SLE) med moderat til alvorlig sykdom på tross av standardbehandling*

AstraZeneca takker Legemiddelverket for en god og konstruktiv prosess. Vi setter pris på de grundige og pragmatiske vurderingene Legemiddelverket har gjort, og at man på bakgrunn av alle studieresultatene og i lys av et stort medisinsk behov for ny behandling til SLE pasienter, **konkluderte med en sannsynlig fordelaktig effekt av behandling med Saphnelo og en positiv nytte-risikovurdering.**

SLE er en autoimmun, heterogen og kronisk betennelsessykdom som kan ramme flere organer i kroppen og føre til betydelig sykkelighet og økt dødelighet. SLE kan ha et variert og sammensatt sykdomsbilde, og pasientene vil ha behov for individuell behandling basert på kliniske vurderinger. Behandlingsmål inkluderer for alle SLE-pasienter adekvat sykdomskontroll og reduksjon i bruken av systemiske kortikosteroider, en behandling som er forbundet med en rekke uønskede bivirkninger. Både ukontrollert sykdom og kortikosteroider kan bidra til irreversibel organskade. **Mange pasienter har i dag ikke god nok effekt av sin medikamentelle behandling, og det er derfor et stort umøtt behov for nye legemidler med nye virkemekanismer som kan bidra til at den individuelle pasientbehandlingen bedres.**

Saphnelo er et monoklonalt antistoff som binder seg til en komponent i immunsystemet, interferon reseptoren IFNAR1 som presenteres på overflaten til mange ulike typer immunceller. Denne bindingen er vist å reversere noen av de feilreguleringene av immunforsvaret som er til stede hos SLE-pasienter. Hemming av type I IFN blokkerer plasmacelledifferensieringen og normaliserer perifere T-celleundergrupper som gjenoppretter balansen mellom den adaptive og medfødte immuniteten som er dysregulert ved SLE<sup>1</sup>. **Saphnelo er det første SLE-legemiddelet i Norge med denne virkemekanismen, og representerer derfor en ny behandlingsmulighet hos en pasientgruppe med behov for flere behandlingsoalternativer. Saphnelo er også det første nye legemiddelet til behandling av SLE på 10 år.**

**I studier av Saphnelo er det vist effekt av legemiddelet i en bred populasjon av SLE-pasienter**, effekten er vist uavhengig av sykdommens varighet, serologi/laboratorieprøver, tidligere behandling med andre biologiske legemidler og standardbehandling (BSC) ved baseline. I studiene opplevde pasienter i ulike subgrupper sammenlignbar respons på behandlingen, og hos responderende pasienter observerte man vedvarende reduksjon i forbruket av systemiske kortikosteroider samt bedring av symptomer fra hud og ledd. Sammenlignet med placebo rapporterte pasienter behandlet med Saphnelo om forbedring av fatigue og fysisk og mental helse på et standardisert verktøy for måling av helse og livskvalitet (SF36)<sup>2,3,4,5,6,7</sup>.

Oppfølgingsdata fra TULIP-LTE (TULIP long term extension) studien ble publisert i november 2022. Studien varte i 3 år og per i dag er dette **den lengste placebokontrollerte studien innen SLE**. Insidensratene for alvorlige bivirkninger, justert for årlig eksponering, var 8,5 Saphnelo i tillegg til BSC sammenlignet med 11,2 for BSC alene. Ved oppfølgingsstudien slutt sto 9,9 % av Saphnelo pasientene på en daglig dose kortikosteroider  $\geq 7,5$  mg, sammenlignet med 29,3 % i placebogruppen<sup>8</sup>. Samlet indikerer resultatene fra Saphnelos SLE-studieprogram en effekt som vil være klinisk relevant for responderende pasienter, samtidig som behandlingen tollereres. Saphnelo kan gi bedre sykdomskontroll og livskvalitet, samt redusere bruken av systemiske kortikosteroider.

### **Vedrørende Legemiddelverket sin metodevurdering er det noen punkter vi ber Beslutningsforum vurdere:**

Per i dag kan et annet biologisk legemiddel, belimumab, tilbys pasienter med SLE og moderat til alvorlig sykdom på tross av standardbehandling. AstraZeneca mener at det er viktig at man kan tilby pasientene behandling med biologiske legemidler utfra **individuelle kliniske vurderinger**, og at det er viktig at det gjøres individuelle nytte-risiko vurderinger gjennom en felles beslutningsprosess hvor både lege og pasient deltar. De to biologiske legemidlene som er tilgjengelige for behandling av norske SLE-pasienter har ulike

virkemekanismer, hvor anti-BAFF (belimumab) blokkerer nøkkelementer i det adaptive immunsystemet, mens anti-IFNAR (Saphnelo) blokkerer nøkkelementer i både det adaptive og det medfødte immunforsvaret. Hvorvidt man vil benytte den ene eller andre virkemekanismen avhenger da både av den individuelle pasients sykdomskarakteristika/manifestasjon og vurderinger rundt risiko for infeksjonssykdommer. Dette skriver også Legemiddelverket at norske kliniske eksperter mener; «*dersom pasienten har høy sykdomsaktivitet med mye og hissige hudlesjoner, vil man trolig først forsøke behandling med anifrolumab grunnet raskere forventet effekt og sannsynligvis bedre effekt på kutane lesjoner. Forhåpentligvis vil man ved bruk av anifrolumab kunne trappe ned og seponere glukokortikoider i større grad enn tidligere, og dette beskrives som et behandlingsmål i seg selv*» (side 12 i SLVs metodevurderingsrapport). AstraZeneca mener at selv om anifrolumab og belimumab plasseres likt i dagens behandlingsalgoritme, så er ikke det ensbetydende med at legemidlene er like. Det foreligger ingen direkte sammenlignende studier av anifrolumab og anifrolumab, men en publisert indirekte sammenligning konkluderer med at det er mer sannsynlig at pasienter behandlet med anifrolumab vil oppnå bedret sykdomskontroll ved moderat til alvorlig SLE, sammenlignet med belimumab<sup>9</sup>. **AstraZeneca håper derfor at Saphnelo innføres til behandling av norske pasienter på lik linje med belimumab, og videre at det ikke settes noen kriterier for bruk (som i for eksempel anbud) av disse legemidlene som begrenser lege og pasients mulighet til å gjøre samvalg vedrørende hvilken behandling som er best for den individuelle pasient.**

AstraZeneca har tilbudt en pris som vi antar at gjør Saphnelo kostnadseffektiv for pasienter med SLE. Vi ber derfor om at en beslutning for Saphnelo fattes raskest mulig, slik at pasienter SLE nå kan få tilbud om ytterligere et behandlingsalternativ for sin sykdom.

## Referanser;

1. Saphnelo SmPC.
2. Vital EM, Merrill JT, Morand EF, et al. Anifrolumab efficacy and safety by type I interferon gene signature and clinical subgroups in patients with SLE: post hoc.
3. Strand V, O'Quinn S, Furie R, et al. 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. *Lancet Rheumatol.* 2022;4:e198-207.
4. Bruce IN, van Vollenhoven R, Tanaka Y, et al. Efficacy of Anifrolumab in Serological Subgroups of Patients with SLE Participating in 2 Phase 3 Trials. *ACR Convergence 2021.* Online: American College of Rheumatology; 2021.
5. Furie R, Morand E, Kalunian K, et al. Efficacy of Anifrolumab in Patients With SLE Previously Treated With Biologics: Post Hoc Analysis of Pooled Data from 2 Phase 3 Trials. *ACR Convergence 2021.* Online: American College of Rheumatology; 2021.
6. Kalunian K, Dall'Era M, Furie R, et al. Anifrolumab Results in Favorable Responses Regardless of SLE Disease Duration: Post Hoc Analysis of Data from 2 Phase 3 Trials. *ACR Convergence 2021.* Online; 2021.
7. Manzi S, Furie R, Morand E, et al. SLE Treatment History and Anifrolumab Efficacy by Baseline Standard Therapies in Patients With SLE From 2 Phase 3 Trials. *ACR Convergence 2021.* Online; 2021.
8. Kalunian KC, Furie R, Morand EF, et al. A Randomized, Placebo-Controlled Phase III Extension Trial of the Long-Term Safety and Tolerability of Anifrolumab in Active Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol.* 2022 Nov 11. doi: 10.1002/art.42392. Epub ahead of print
9. Bruce I. N. et al, Indirect treatment comparison of anifrolumab efficacy versus belimumab in adults with systemic lupus erythematosus. *J Comp Eff Res.* 2022 Jul;11(10):765-777. doi: 10.2217/ce-2022-0040. Epub 2022 May 12.