

Hälsoekonomisk bedömning av Saphnelo (anifrolumab)

Koncentrat till infusionsvätska, lösning

Utvärderad indikation

Saphnelo är avsett som tilläggsbehandling hos vuxna patienter med måttlig till svår, aktiv, autoantikroppspositiv systemisk lupus erythematosus (SLE), trots standardbehandling.

Datum för beslut av underlag: 2022-09-26

Klinikläkemedelsuppdraget

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV) genomför hälsoekonomiska bedömningar av utvalda klinikläkemedel, läkemedel som används inom slutenvården. Inom ramen för detta arbete tar TLV fram hälsoekonomiska underlag för beslut i regionerna.

NT-rådet initierar vilka läkemedel och vilka indikationer som TLV ska utvärdera. NT-rådet ger en rekommendation baserat på bland annat TLV:s hälsoekonomiska bedömning.

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Stefan Borg (medicinsk utredare), Nathalie Eckard (senior hälsoekonom) och Lena Telerud Vaerlien (jurist)

Klinisk expert: Anders Bengtsson, professor vid Reumatologi och Molekylär Skelettbiologi vid Lunds Universitet, överläkare vid Lunds Universitetsjukhus. Experten har konsulterats gällande aktuell klinisk praxis samt viss tolkning av det medicinska underlaget i materialet. TLV är inte bundna av experternas ställningstaganden, tolkningar eller åsikter om vilka antaganden kostnadseffektivitetsanalysen bör vila på.

Företag: Astra Zeneca

Diarienummer: 2712/2021

Postadress: Box 225 20, 104 22 Stockholm
Besöksadress: Fleminggatan 18, 1 trappa, Stockholm
Telefon: 08 568 420 50
www.tlv.se

Pris- och kostnadsbegrepp som används av TLV

Inom förmånen

| | |
|---|--|
| Ansökt/fastställt AIP eller AUP | Dessa begrepp anges alltid om det gäller ett pris som TLV ska fastställa eller ett pris som TLV har fastställt. Begreppet listpris används inte. |
| Kostnaden för läkemedlet efter återbäring | Begreppet används när TLV beskriver kostnaden för användning av en produkt efter återbäring, då en sidoöverenskommelse har tillförts ärendet. Begreppen nettokostnad, behandlingskostnad/läkemedelskostnad efter återbäring används inte. |
| Pris för läkemedel/ pris för förbrukningsartikel | Begreppet används när TLV talar om pris per förpackning/pris per enhet. |
| Läkemedelskostnad/ kostnad för förbrukningsartikel | Begreppet används när TLV talar om förbrukningen för en viss period/cykel. |
| Behandlingskostnad | Används detta begrepp bör det framgå vad som ingår i begreppet, exempelvis läkemedelskostnad + administrationskostnad. Begreppet används inte om TLV endast talar om läkemedelskostnaden. |

Receptbelagda läkemedel utan förmån/receptfria läkemedel

| | |
|-----------------------------------|--|
| Apotekens försäljningspris | Begreppet används när TLV talar om receptfria läkemedel samt receptbelagda läkemedel som inte ingår i förmånen och som då inte har ett av TLV fastställt pris. Begreppen listpris, offentligt pris, grundpris eller officiellt pris används inte. |
|-----------------------------------|--|

Klinikläkemedel och medicinteknik

| | |
|------------------------|---|
| Avtalat pris | Begreppet används när regionerna har upphandlat en produkt och då det avtalade priset är tillgängligt för TLV (ej sekretessbelagt). Begreppen nettopris, avtalspris eller anbudspris används inte. |
| Företagets pris | Begreppet används för de produkter som inte har upphandlats eller då det avtalade priset är sekretessbelagt. Begreppen företagets listpris/grundpris, offentligt pris, grundpris eller officiellt pris används inte. |

TLV:s bedömning och sammanfattning

- Systemisk lupus erythematosus (SLE) är en kronisk autoimmun systemsjukdom som kännetecknas av inflammation samt organförstörelse och kan drabba i stort sett alla organ i kroppen.
- Saphnelo (anifrolumab) är avsett som tilläggsbehandling hos vuxna patienter med måttlig till svår, aktiv, autoantikroppspositiv SLE, trots standardbehandling.
- Anifrolumab är en human monoklonal antikropp som binder till typ I interferonreceptorn (IFNAR1) vilket hämmar typ I IFN-signalering. Detta hämmar relaterade inflammatoriska och immunologiska processer, differentiering av plasmaceller och normaliserar perifera undergrupper av T-celler, samt återställer jämvikten mellan adaptiv och medfödd immunitet, som är ur balans vid SLE.
- TLV bedömer att subkutant administrerat Benlysta (Benlysta s.c.) är relevant jämförelsealternativ till Saphnelo. Detta eftersom Benlysta är indicerat för samma patientpopulation som Saphnelo och av de tillgängliga läkemedelsformerna hos Benlysta, subkutan respektive intravenös administrering, har subkutant administrerat Benlysta den lägsta kostnaden.
- Kliniska studier har visat att anifrolumab har bättre effekt än placebo som tilläggsbehandling till standardbehandling av systemisk lupus erythematosus (SLE) hos vuxna patienter med måttlig till svår sjukdom med numerärt högre SRI(4) respektive BICLA-respons.
- TLV bedömer, med stöd av en indirekt jämförelse, att den kliniska effekten avseende sjukdomsaktivitet, utfallsmåtten för sjukdomsaktivitet SRI(4), SLEDAI och BILAG-utbrott, är jämförbar mellan anifrolumab (Saphnelo) och belimumab (Benlysta), för vuxna patienter med måttlig till svår autoantikroppspositiv systemisk lupus erythematosus (SLE), trots standardbehandling (SLE). TLV bedömer att resultat från indirekta jämförelser är förknippat med en högre osäkerhet än resultat från en väl utförd direkt jämförelse.
- Företagets pris för Saphnelo är 8 400 kronor (AIP) vilket motsvarar 8 614,25 kronor (AUP) för en förpackning koncentrat till infusionsvätska i styrkan 300 mg. En förpackning är avsett för en dos vid ett administrationstillfälle. Detta motsvarar en läkemedelskostnad för Saphnelo på 111 985,25 kronor per patient och år. Till detta tillkommer en administreringskostnad per infusionstillfälle.
- Mot bakgrund av att den kliniska effekten bedöms vara jämförbar mellan Saphnelo och det relevanta jämförelsealternativet Benlysta s.c. baseras TLV:s hälsoekonomiska bedömning på en kostnadsjämförelse.
- TLV:s kostnadsjämförelse visar att den totala behandlingens kostnaden (läkemedels- och administreringskostnaden) för Saphnelo är högre än läkemedelskostnaden för Benslysta s.c. baserat på en underhållsdosering.

Slutsatserna i underlaget kan komma att ändras om förutsättningarna som ligger till grund för den utvärderingen förändras på ett avgörande sätt.

Innehållsförteckning

| | | |
|----------|--|-----------|
| 1 | Medicinskt underlag..... | 1 |
| 1.1 | Systemisk Lupus Erytematosus (SLE)..... | 1 |
| 1.2 | Läkemedlet..... | 1 |
| 1.3 | Behandling..... | 2 |
| 1.4 | Klinisk effekt och säkerhet..... | 4 |
| 2 | Hälsoekonomi | 13 |
| 2.1 | Kostnader och resursutnyttjande..... | 14 |
| 2.2 | TLV:s kostnadsjämförelse | 15 |
| 2.3 | Budgetpåverkan..... | 16 |
| 2.4 | Samlad bedömning av resultaten | 16 |
| 3 | Utvärdering från myndigheter i andra länder | 17 |
| 4 | Referenser..... | 18 |

1 Medicinskt underlag

1.1 Systemisk Lupus Erytematosus (SLE)

Systemisk Lupus Erytematosus (SLE) är en kronisk autoimmun systemsjukdom som kännetecknas av inflammation och organskador som kan drabba så gott som alla organ i kroppen [1]. Mukokutana och muskuloskeletala manifestationer är de vanligaste (80–90 procent prevalens), samtidigt kan patienter också uppvisa kardiovaskulära (CV, 50 procent), gastrointestinala (GI, 30 procent), njur- (60 procent), hematologiska (80 procent), pulmonella (35 procent) och neuropsykiatriska symptom (40 procent).

I Sverige förekommer SLE hos cirka 80 per 100 000 invånare och ses oftare hos kvinnor än hos män. Symptomen varierar kraftigt såsom solkänsliga hudutslag (till exempel fjärrilsexantem i ansiktet), håravfall, inflammatorisk ledsjukdom, cytopeni¹, njurinflammation och CNS-manifestationer. Allmänsymptom som feber och trötthet är mycket vanliga [2]. Oftast uppträder symptomen i skov. Varje skov kan variera i svårighet och drabba olika organ. Tiden mellan skoven kan vara symptomfri.

Långtidsöverlevnaden (5-, 10- respektive 15-årsöverlevnad) med sjukdomen är 96, 93 respektive 75 procent. Andelen kvinnor utgör 80–90 procent. Tidigt i sjukdomsförloppet beror dödligheten främst på ökad risk för infektion samt påverkan på njurar och centrala nervsystemet. På sikt är kardiovaskulär sjukdom den främsta dödsorsaken [3].

Patienter behandlas främst med olika typer av immunhämmande läkemedel. Prognosen har förbättrats betydligt på senare år på grund av mer aktiv behandling, samtidigt som både sjukdomen i sig och behandlingen medför ökad risk för bland annat hjärtkärlsjukdomar, infektioner och benskörhet.

1.2 Läkemedlet

Saphnelo innehåller den aktiva substansen anifrolumab vilket är en monoklonal antikropp. Läkemedlet godkändes i februari 2022 vid ett centraliserat förfarande.

Indikation

Saphnelo är avsett som tilläggsbehandling hos vuxna patienter med måttlig till svår, aktiv, autoantikroppspositiv systemisk lupus erythematosus (SLE), trots standardbehandling.

Verkningsmekanism

Anifrolumab är en human monoklonal antikropp som binder till typ I interferon-receptorn (IFNAR1) vilket hämmar typ I IFN-signalering. Detta hämmar relaterade inflammatoriska och immunologiska processer, differentiering av plasmaceller och normaliserar perifera undergrupper av T-celler, samt återställer jämvikten mellan adaptiv och medfödd immunitet, som är ur balans vid SLE.

Dosering/administrering

Rekommenderad dos är 300 mg, administrerad som intravenös infusion under en 30-minutersperiod var fjärde vecka.

Hos patienter med infusionsrelaterade reaktioner i anamnesen kan premedicinering (till exempel antihistamin) administreras före infusion av anifrolumab.

¹ Brist på blodceller

1.3 Behandling

Aktuella behandlingsrekommendationer

Svensk Reumatologisk Förening (SRF) anger i sina behandlingsrekommendationer för SLE att behandlande läkare initialt och inför val av läkemedelsbehandling bör tydliggöra vilket eller vilka som är målorgan för behandling [4]. Inte sällan föreligger tecken på sjukdomsaktivitet i flera organsystem samtidigt. I dessa fall bör det definieras vilket organ eller organsystem och sjukdomsmekanism som är viktigast och mest akut att behandla. Exempelvis är ledengagemang vanligt hos patienter med aktiv SLE, men rörelseapparaten blir inte primärt målorgan för behandling om patienten samtidigt uppvisar tecken på nefrit. Således är det manifestationer – inte SLE-diagnosen per se – som huvudsakligen styr val av behandling.

För att förhindra nya skov ges förebyggande behandling med läkemedel mot malaria (klorokin eller hydroxiklorokin) till de allra flesta patienter med SLE. Prednisolon, azatioprin, klorokin, hydroxiklorokin, cyklofosfamid och belimumab (Benlysta) har SLE som godkänd indikation enligt FASS samtidigt som en del andra läkemedel, såsom rituximab, används utanför indikation. Vilka läkemedel som används beror på vilket/vilka organsystem som är påverkade hos patienten.

Nedanstående rekommendationer är tagna från Svensk Reumatologisk Förenings behandlingsrekommendationer. Endast de manifestationer som avser rekommenderad behandling med Benlysta (belimumab) tas upp här.

Allmänt

Oavsett organmanifestation används kortikosteroider som akut behandling vid skov.

Muskuloskeletal problem

Muskuloskeletal diagnos innefattar ledsjukdomar (exempelvis reumatism och artros), rygg-sjukdomar (exempelvis lumbago) samt sjukdomar i mjukvävnader (exempelvis fibromyalgi och sjukdomstillstånd i skulderled). Behandling med hydroxiklorokin ska alltid, om inget särskilt skäl talar emot, finnas som grundbehandling och behålls då annan behandling läggs till. Kortisoninjektioner i leder eller peroralt kortison kan fylla sin funktion men betraktas som kortsiktiga lösningar. Vid fortsatt okontrollerad SLE-artrit är nästa steg tillägg av metotrexat. Om inte detta har tillräcklig effekt kan i stället azatioprin eller annan immunsuppressiv behandling såsom mykofenolatmofetil eller ciklosporin prövas. När konventionella immunsuppressiva läkemedel prövats kan tillägg av belimumab (Benlysta) utgöra ett alternativ.

Kutan lupus²

Hudsjukdomen kutan lupus kan ge upphov till fläckvis utbredda, ofta sammanflytande utslag på framför allt magen och ryggen, vilka inledningsvis kan behandlas lokalt med kortikosteroider på lesioner. Ofta krävs även systemisk behandling, i första hand behandling med hydroxiklorokin. Ultrapotenta kortikosteroider ska prövas i samråd med hudspecialist. Vid otillräcklig effekt kan konventionella immunsuppressiva preparat adderas. Metotrexat, azatioprin, mykofenolatmofetil och ciklosporin är möjliga alternativ och av dessa är metotrexat mest studerat.

Alternativ till konventionella immunsuppressiva läkemedel när behandlingen särskilt vill inriktas mot mukokutan lupus (involverar hud och slemhinnor) är thalidomid, lenalidomid, dapson och retinoider. Om dessa läkemedel ska användas bör det ske i samarbete med dermatolog. Vid behandlingsresistenta mukokutana manifestationer finns även belimumab (Benlysta) som ett möjligt alternativ.

² SLE-relaterade hudproblem

Autoimmun hemolytisk anemi³

Brist på röda blodkroppar, behandlas akut med kortikosteroider (1–2 mg/kg per dag av prednisolon). Om inte tillräckligt behandlingssvar uppnås rekommenderas intravenösa pulsar med Metylprednisolon tre dagar i följd. Kortisonsparende behandling är tillägg av azatioprin. Om detta inte fungerar kan man pröva mykofenylatmofetil, danazol, rituximab, (Benlysta) eller intravenöst immunoglobulin.

Trombocytopeni⁴

Brist på blodplättar (i blodet) innebär att blodet inte koagulerar som väntat, vilket kan ge upphov till små blödningar i huden bestående av blåmärken och små punktformiga, millimeterstora blödningar. Vid akut trombocytopeni är behandlingen främst prednisolon 1–2 mg/kg/dag i upp till 14 dagar. I svårare fall eller om ingen effekt av prednisolon uppnås inom 10–14 dagar övervägs att kombinera med intravenöst immunoglobulin. Om patienten inte svarar på kortison eller intravenöst immunoglobulin ges azatioprin, ciklosporin, metotrexat, mykofenylatmofetil, eller intravenös cyklofosfamid. Trombotisk trombocytopen purpura eller trombotisk mikroangiopati behandlas med högdossteroider och noggrann observans om mindre allvarlig sjukdom och plasmaferes vid allvarlig sjukdom. Cyklofosfamid kan också utgöra ett alternativ. Vid kronisk immunologiskt betingad trombocytopeni som svarar sämre på kortison kan trombopoetin-receptor antagonister ges. Belimumab (Benlysta) kan även övervägas vid kronisk trombocytopeni orsakad av SLE.

I ett specifikt avsnitt om belimumab skriver SRF att belimumab är ett alternativ som kan övervägas vid medelsvår terapiresistent SLE, och det är främst aktiva symptom från hud, slemhinnor och leder, och i viss mån hematologiska manifestationer, som studerats.

Jämförelsealternativ

Företaget anger Benlysta som det relevanta jämförelsealternativet till Saphnelo hos SLE-patienter, eftersom Benlysta är det enda läkemedlet som rekommenderas för patienter som fortfarande har en aktiv sjukdom trots standardbehandling. Indikationstexterna för Saphnelo och Benlysta är liknande.

Benlysta tillhandahålls som koncentrat till infusionsvätska för intravenös (i.v.) infusion och som injektionsvätska i förfylld injektionspenna för subkutan (s.c.) injektion. Infusionen ges av vården och subkutan injektion kan tas av patienten själv och TLV har tidigare bedömt att dessa formuleringar har jämförbar effekt (dnr 490/2018).

Företaget anser att den intravenösa administreringen av Benlysta (Benlysta i.v.) är relevant, eftersom Saphnelo och Benlysta utgör sjukhusadministrerade läkemedel.

TLV:s diskussion

Saphnelo är avsett som tilläggsbehandling hos vuxna patienter med måttlig till svår, aktiv, autoantikroppspositiv systemisk lupus erythematosus (SLE), trots standardbehandling.

Benlysta används i svensk klinisk praxis och är indicerat som tilläggsbehandling hos patienter i åldern fem år och äldre med aktiv, autoantikroppspositiv Systemisk Lupus Erythematosus (SLE) med en hög grad av sjukdomsaktivitet (till exempel positivt anti-dsDNA och lågt komplement) trots standardbehandling. Vidare, är Benlysta enligt Svensk Reumatologisk Förenings behandlingsriktlinjer ett alternativ som kan övervägas vid medelsvår terapiresistent SLE.

Enligt TLV:s allmänna råd om ekonomiska utvärderingar bör det mest kostnadseffektiva av de i Sverige tillgängliga och kliniskt relevanta behandlingsalternativen utgöra jämförelsealternativ. Med klinisk relevans avses att behandlingen används i svensk klinisk praxis och att

³ Brist på röda blodkroppar.

⁴ Brist på blodplättar som behövs för att stoppa blödningar.

behandlingen är i överensstämmelse med vetenskap och beprövad erfarenhet. Jämförelsealternativ kan vara annan behandling än läkemedel, läkemedel som inte ingår i läkemedelsförmånerna och i särskilda situationer läkemedel som inte har samma indikation som det aktuella läkemedlet (TLVAR 2003:2).

Benlysta s.c. ingår i läkemedelsförmånerna och TLV har tidigare bedömt att behandling med Benlysta s.c. har en lägre kostnad jämfört med Benlysta i.v. vid beaktande av infusionskostnader (dnr 490/2018).

Vid bedömningen relevant jämförelsealternativ till behandling med Saphnelo har TLV utrett huruvida användningen av Benlysta för behandling av måttlig aktiv SLE eventuellt sker utanför Benlystas godkända indikation – det vill säga off label. Enligt TLV:s anlitate expert går det inte att särskilja formuleringarna måttlig till svår SLE och en hög grad av sjukdomsaktivitet. Vidare, kommer Saphnelo att användas av samma patientpopulation som är aktuell för behandling med Benlysta. Vid inhämtande av data ifrån Svensk Reumatologis Kvalitetsregister (SQR) anger registerhållaren att Benlysta endast övervägs efter att annan behandling har provats och varit olämplig eller otillräcklig. Företagets tillfrågade expert delar även bedömningen att Benlysta utgör relevant jämförelsealternativ till behandling med Saphnelo. TLV bedömer mot denna bakgrund att Saphnelos och Belystas indikationer motsvarar varandra.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att subkutant administrerat Benlysta (Benlysta s.c.) är relevant jämförelsealternativ till Saphnelo. Detta eftersom Benlysta är indicerat för samma patientpopulation som Saphnelo och av de tillgängliga läkemedelsformerna hos Benlysta, subkutan respektive intravenös administrering, har subkutant administrerat Benlysta den lägsta kostnaden.

1.4 Klinisk effekt och säkerhet

Kliniska studier

Tre randomiserade studier utvärderade effekten av anifrolumab vid dosen på 300 mg, var fjärde vecka; TULIP-1, TULIP-2 och MUSE, se tabell 1.

Tabell 1. Sammanfattning av aktuella kliniska studier

| Studie | Studiedesign | Jämförelsealternativ | Studiepopulation | Utfall |
|-----------------------|---|----------------------|---|---|
| MUSE (NCT01438489) | Fas IIb, randomiserad, dubbelblind, multicenter | Placebo | N = 305 (93% kvinnor) Patienter med måttlig till svår aktiv autoantikroppspositiv SLE, med pågående standardbehandling | Statistiskt signifikant effekt avseende primära (SRI samt OCS) och sekundära (BICLA) utfallsvariabler. Andel med SRI med kvarstående reduktion av intag av perorala kortikosteroider; anifrolumab 300 mg, 34,3% (53/99), Placebo 17,6% (41/102) |
| TULIP-1 (NCT02446899) | Fas III, randomiserad, dubbelblind multicenter | Placebo | N=457 (93% kvinnor) Patienter med måttlig till svår aktiv autoantikroppspositiv SLE, med pågående standardbehandling | Ingen statistiskt signifikant skillnad avseende primär (SRI-respons) utfallsvariabel. Förbättring med avseende på sekundära (BICLA, OCS) utfallsvariabler. Andel med SRI-respons (52 v behandlingstid): anifrolumab 300 mg, 36% (65/180), Placebo 40% (74/184) |
| TULIP-2 (NCT02446899) | Fas III, randomiserad, dubbelblind multicenter | Placebo | N=362 (93% kvinnor) Patienter med måttlig till svår aktiv | Statistiskt signifikant effekt avseende primär (BICLA) och sekundära (SRI, OCS) utfallsvariabler. |

| | | | | |
|--|--|--|--|--|
| | | | autoantikroppspositiv SLE, med pågående standardbehandling | Andel med BICLA-respons (52 v behandlingstid): anifrolumab 300 mg, 47,8% (86/180), Placebo 31,5% (57/182) |
|--|--|--|--|--|

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

De tre studierna var alla randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade, multicenter parallellgruppsstudier.

I *MUSE* utvärderas effekt och säkerhet av två intravenösa behandlingsregimer av anifrolumab (300 mg och 1 000 mg var fjärde vecka) hos vuxna patienter med kronisk måttligt till allvarligt aktiv SLE med ett otillräckligt svar på standardbehandling för SLE.

I *TULIP-1* utvärderas effekt och säkerhet av två intravenösa behandlingsregimer av anifrolumab (150 mg och 300 mg var fjärde vecka) hos vuxna patienter med kronisk måttlig till allvarlig aktiv SLE med ett otillräckligt svar på standardbehandling för SLE.

I den pivotala *TULIP-2* studien utvärderas effekt och säkerhet av anifrolumab intravenöst 300 mg var fjärde vecka hos vuxna patienter med kronisk, måttligt till allvarligt aktiv SLE med ett otillräckligt svar på standardbehandling för SLE.

Det primära syftet med alla tre studierna var att utvärdera effekten av anifrolumab på den totala sjukdomsaktiviteten. Två primära effektmått, vilka beskrivs mer i detalj nedan, användes. Sekundära mål valdes för att ytterligare karakterisera minskningen av den totala sjukdomsaktiviteten, i synnerhet förmågan att minska intag av perorala kortikosteroider, effekten på organspecifika effektmått (kutan SLE-aktivitet och leder) och skov.

Statistiska analyser baserades på att visa att effekten inte var sämre än (non inferior) gentemot en placebokontroll.

Patienter

De tre studierna inkluderade vuxna patienter av båda könen med måttlig till svår aktiv autoantikroppspositiv SLE med pågående standardbehandling. Studierna hade liknande inklusions- och exklusionskriterier där de viktigaste sjukdomsrelevanta inklusionskriterierna var:

- Diagnos av pediatrik eller vuxen SLE minst 24 veckor före screening
- Uppfyller minst 4 av de 11 klassificeringskriterierna för American College of Rheumatology (ACR) för SLE, varav ett måste vara:
 - Positivt antinukleär antikroppstest (ANA) vid screening med en titer på \geq 1:80; eller
 - Förhöjda anti-dubbelsträngade DNA (anti-dsDNA) antikroppar vid screening; eller
 - Förhöjda anti-Smith-antikroppar vid screening

Behandling

I *MUSE* fick patienterna anifrolumab i doser på 300 mg eller 1 000 mg, eller placebo. I *TULIP 2* fick patienterna anifrolumab i en dos på 300 mg, eller matchande placebo. I *TULIP 1* fick patienterna anifrolumab i doser på 150 mg eller 300 mg, eller placebo. I alla studier var doseringen en gång var fjärde vecka, med den sista dosen administrerad vid vecka 48. Undersökningsprodukten späddes med 0,9 procent koksaltlösning och administrerades som en intravenös infusion under 60 minuter i *MUSE* och under minst 30 minuter i studierna *TULIP 2* och *TULIP 1*.

Skalor för utvärdering av sjukdomsaktivitet hos patienter med SLE

Både BICLA och SRI(4) är godkända som potentiella primära effektmått i Europeiska läkemedelsmyndighetens kommitté för humanläkemedels (CHMP:s) riktlinjer för SLE.

Sammanfattningsvis är de två sätt att mäta sjukdomsaktivitet för SLE baserat på flera olika sjukdomsspecifika utvärderingsinstrument, vilka redovisas nedan.

BICLA (BILAG-based Composite Lupus Assessment, BICLA) BICLA-respons definieras som:

- minst en grads förbättring av BILAG-poäng i alla kroppssystem med måttlig eller svår sjukdomsaktivitet vid baslinjen (enligt en fastslagen gradering A, allvarlig sjukdom, till E, ingen sjukdomsaktivitet, enligt nedan);
- ingen försämring av övriga organsystem enligt BILAG;
- ingen försämring av total SLEDAI-poäng från baslinjen;
- ≤10 % försämring enligt läkares globala bedömning; och
- ingen inledning av behandlingar som ej tillåts av studieprotokollet eller avbrott av studiebehandling.

BILAG (British Isles Lupus Assessment Group) är ett index med 97 organspecifika poster i åtta separata organsystem (konstitutionella, mukokutana, neuropsykiatriska, muskuloskeletala, kardiorespiratoriska, gastrointestinala, oftalmiska, njur- och hematologiska) som kan fånga förändringar i kliniska SLE-manifestationer. Den övergripande sjukdomsaktiviteten i varje organsystem graderas från A till E där "A" innebär allvarlig sjukdom, "B" innebär måttlig sjukdom, "C" lindrig sjukdom, "D-E" innebär ingen aktivitet.

SRI (SLE Response Index) har på senare år använts i kliniska prövningar som ett instrument för att utvärdera effekt av nya läkemedel SRI drivs av SLEDAI-2K-poäng. SRI(4) definieras som en SLEDAI-förbättring (se förklaring nedan) med fyra poäng eller mer, PGA (se förklaring nedan) försämras inte med 0,3 poäng eller mer (10 % eller mer), och BILAG har inget nytt A och inte två eller flera nya B [5].

SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index) består av en lista med 24 definierade organmanifestationer som täcker nio organsystem (centrala nervsystemet, vaskulära/kärl, njure, muskuloskeletala, serosala, mukokutana, immunologiska, konstitutionella och hematologiska). Dessa manifestationer viktas olika och bedöms vara "närvarande" eller "frånvarande" (under de senaste 28 dagarna och hänförliga till SLE).

PGA är en av läkare utförd bedömning av sjukdomsaktivitet, med användning av en modifiering av den klassiska VAS till att löpa från noll till tre där "0" representerar ingen sjukdom, 1 = mild, 2 = måttlig och 3 = allvarlig sjukdom; till exempel, "3" hänvisar till den allvarligaste möjliga sjukdomen och återspeglar inte den allvarligaste som har setts hos en given patient.

Resultat

Det primära utfallsmåttet i alla tre studierna var total sjukdomsaktivitet. Studierna inkluderade vuxna patienter av båda könen med måttlig till svår aktiv autoantikroppspositiv SLE med pågående standardbehandling.

BICLA

BICLA-respons vid vecka 52 var initialt ett sekundärt effektmått för alla nyckelstudier. Baserat på resultatanalyser från MUSE och TULIP 1 ändrade företaget sin effektmåttshierarki för TULIP 2 och angav BICLA-respons som dess primära effektmått. Ändringen gjordes medan datan i TULIP2 fortfarande var blindad.

BICLA-respons för de tre studierna visas i tabell 2. I TULIP 2 var andelen med BICLA-respons 47,8 procent för anifrolumab 300 mg och 31,5 procent för placebo. I TULIP 1 var responsen 47,1 procent för anifrolumab 300 mg och 30,2 procent för placebo. I MUSE var BICLA-responsen 53,3 procent för anifrolumab 300 mg och 25,1 procent för placebo.

På grund av förändringen av primärt effektmått kunde BICLA endast testas formellt i TULIP 2, och skillnaden i respons på 16,3 procentenheter (95 % KI 6,3 till 26,3) var statistiskt

signifikant med ett p-värde på 0,001. I TULIP 1 var skillnaden i respons mellan anifrolumab 300 mg och placebo 17,0 procentenheter (95 % KI 7,2 till 26,8), och i MUSE var skillnaden mellan anifrolumab 300 mg och placebo 28,4 procentenheter (95 % 3 KI 15,3 till 41,5); dock gjordes de statistiska testerna i TULIP 1 och MUSE utanför den bekräftade ramen.

Tabell 2 BICLA-respons vid vecka 52 för TULIP 2 (Study 04), TULIP 1 (Study 05) och MUSE (Study 1013)

| BICLA response at Week 52 | Study 04 | | Study 05 | | | Study 1013 | |
|---------------------------------------|------------------------------|-------------------|-----------------------------|------------------------------|-------------------|-----------------------------|-------------------|
| | Anifrolumab 300 mg (N = 180) | Placebo (N = 182) | Anifrolumab 150 mg (N = 93) | Anifrolumab 300 mg (N = 180) | Placebo (N = 184) | Anifrolumab 300 mg (N = 99) | Placebo (N = 102) |
| n | 180 | 182 | 93 | 180 | 184 | 99 | 101 |
| Number (%) responders | 86 (47.8) | 57 (31.5) | 35 (37.7) | 85 (47.1) | 55 (30.2) | 53 (53.3) | 26 (25.1) |
| Comparison with placebo | | | | | | | |
| Difference in response rate | 16.3 | | | 17.0 | | 28.4 | |
| 95% CI of difference in response rate | 6.3, 26.3 | | | 7.2, 26.8 | | 15.3, 41.5 | |
| Nominal p-value ^a | 0.001 | | | < 0.001 | | < 0.001 | |

Derived from: Table 2.1.1.1, Appendix 2.7.3.6.1 in Module 5.3.5.3; Table 0001.138.3, Appendix 2.7.3.6.8 in Module 5.3.5.3; Table 14.2.2.1.1.3, study 1013 CSR in Module 5.3.5.1.

^a BICLA response at Week 52 is not part of the multiplicity procedure in studies 05 and 1013, and cannot be interpreted in terms of statistical significance. The p-value for study 1013 is based on the pre-specified logistic regression model for comparison of anifrolumab 300 mg versus placebo, adjusted for randomization stratification factors.

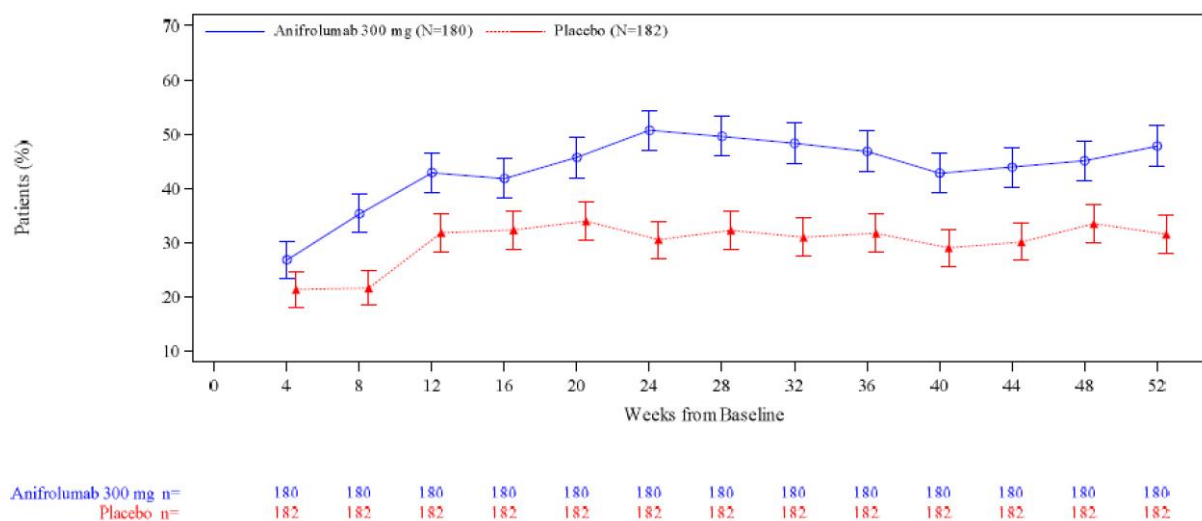
BICLA response is defined in Section 1.2.1.7.

Study 04 and study 05 results are based on the study 04 restricted medications rules. For additional information, see Section 1.2.1.7. Study 1013 results are based on the study 1013 rules for restricted medications.

One patient in the placebo group is excluded from the analysis of BICLA response in study 1013 due to not having an 'A' or 'B' BILAG-2004 item at baseline. The responder rates and the difference in estimates and associated 95% CI, are calculated using a stratified CMH approach, with stratification factors SLEDAI-2K score at screening, Day 1 OCS dose, and type I IFN gene signature test result at screening.

BICLA British Isles Lupus Assessment Group-based Composite Lupus Assessment; CI Confidence interval; CMH Cochran-Mantel-Haenszel; IFN Interferon; n Number of patients in analysis; NA Not available; N Number of patients in treatment group; OCS Oral corticosteroids; SLEDAI-2K Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000.

Tidsförloppen för BICLA-respons i TULIP 2 och TULIP 1 presenteras i figur 1 och figur 2.



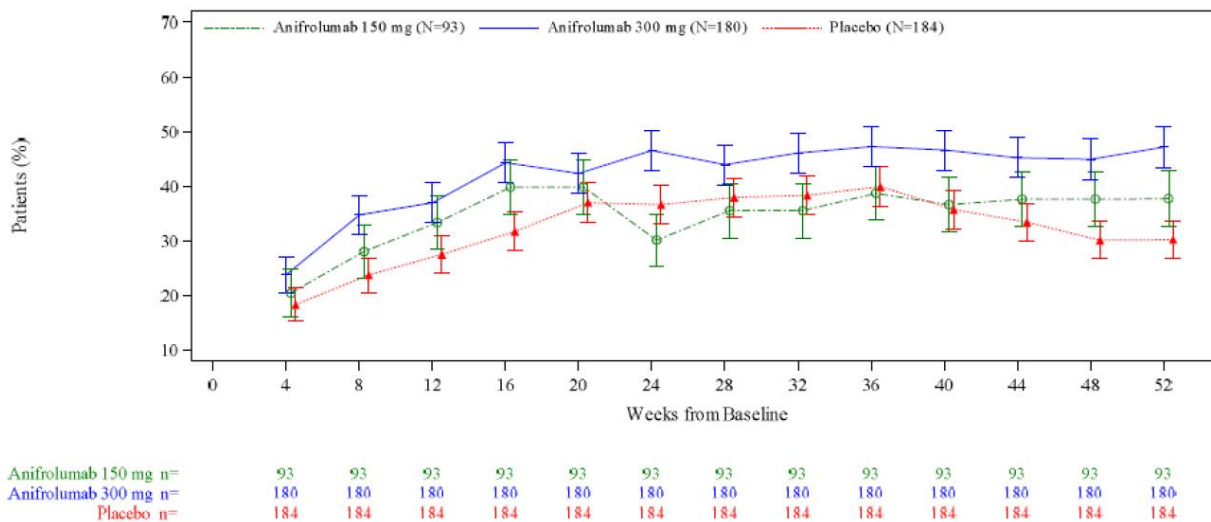
Source: Figure 2.1.4.2, Appendix 2.7.3.6.2 in Module 5.3.5.3.

BICLA response is defined in Section 1.2.1.7.

The responder rates are calculated using a stratified CMH approach, with stratification factors SLEDAI-2K score at screening, Day 1 OCS dose, and type I IFN gene signature test result at screening.

BICLA British Isles Lupus Assessment Group-based Composite Lupus Assessment; CMH Cochran-Mantel-Haenszel; IFN Interferon; n Number of patients in analysis; N Number of patients in treatment group; OCS Oral corticosteroids; SLEDAI-2K Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000.

Figur 1. BICLA-respons och standardavvikelse efter tidpunkt – TULIP 2 (Study 04, full analysuppsättning)



Source: Figure 2.1.4.3, Appendix 2.7.3.6.2 in Module 5.3.5.3.

BICLA response is defined in Section 1.2.1.7.

Results are based on the study 04 rules for restricted medications. For additional information, see Section 1.2.1.7.

The responder rates are calculated using a stratified CMH approach, with stratification factors SLEDAI-2K score at screening, Day 1 OCS dose, and type I IFN gene signature test result at screening.

BICLA British Isles Lupus Assessment Group-based Composite Lupus Assessment; CMH Cochran-Mantel-Haenszel; IFN Interferon; n Number of patients in analysis; N Number of patients in treatment group; OCS Oral corticosteroids; SLEDAI-2K Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000.

Figur 2. BICLA-respons och standardavvikelser efter tidpunkt – TULIP 1 (Study 05, full analysuppsättning)

SRI(4)

Företaget valde initialt SRI(4)-respons som det primära effektmåttet för alla nyckelstudier. För MUSE var det primära utfallsmåttet för SRI(4)-respons vid vecka 24 och SRI(4) vid vecka 52 var ett sekundärt effektmått. Baserat på resultatanalyser från MUSE och TULIP 1 ändrades utfallsmått hierarkin för TULIP 2. BICLA blev det primära utfallsmåttet och SRI(4) blev ett sekundärt utfallsmått. Ändringen gjordes medan datan i TULIP2 fortfarande var blindad.

SRI(4)-resultat för de tre studierna visas i tabell 3. Medan en statistiskt signifikant behandlingseffekt hade setts i MUSE, var skillnaden mellan behandlingarna endast marginell och inte statistiskt signifikant för TULIP 1.

I TULIP 2 uppmättes en effektskillnad mellan behandlingsgrupperna till anifrolumabs fördel. Skillnaden i SRI(4)-svarsfrekvens var 18,2 procentenheter (95 % KI 8,1, 28,3) med ett nominellt p-värde på <0,001.

Tabell 3. SRI(4)-respons vid vecka 52 för TULIP2 (Study 04), TULIP 1 (Study 05) och MUSE (Study 1013)

| SRI(4) response at Week 52 | Study 04 | | Study 05 | | | Study 1013 | |
|---------------------------------------|------------------------------|-------------------|-----------------------------|------------------------------|-------------------|-----------------------------|-------------------|
| | Anifrolumab 300 mg (N = 180) | Placebo (N = 182) | Anifrolumab 150 mg (N = 93) | Anifrolumab 300 mg (N = 180) | Placebo (N = 184) | Anifrolumab 300 mg (N = 99) | Placebo (N = 102) |
| n | 180 | 182 | 93 | 180 | 184 | 99 | 102 |
| Number (%) responders | 100 (55.5) | 68 (37.3) | 45 (48.4) | 88 (49.0) | 79 (43.0) | 62 (62.8) | 41 (38.8) |
| Comparison with placebo | | | | | | | |
| Difference in response rate | 18.2 | | | 6.0 | | 24.0 | |
| 95% CI of difference in response rate | 8.1, 28.3 | | | -4.2, 16.2 | | 10.9, 37.2 | |
| Nominal p-value ^a | < 0.001 | | | 0.248 | | < 0.001 | |

Source: Table 2.3.1.3, Appendix 2.7.3.6.1 in Module 5.3.5.3; Table 0001.138.3, Appendix 2.7.3.6.8 in Module 5.3.5.3; Table 14.2.1.1.1.7, study 1013 CSR in Module 5.3.5.1.

^a SRI(4) response at Week 52 is the primary endpoint in study 05. It is not part of the multiplicity procedure in study 04 and cannot be interpreted in terms of statistical significance. The p-value for study 1013 is based on the pre-specified logistic regression model for comparison of anifrolumab 300 mg versus placebo, adjusted for randomization stratification factors.

Study 04 and 05 results are based on the study 04 rules for restricted medications. For additional information, see Section 1.2.1.7. Study 1013 results are based on the study 1013 rules for restricted medications.

SRI(4) response is defined in Section 1.2.1.7.

The responder/non-responder rates, the difference in estimates and associated 95% CI are calculated using a stratified CMH approach, with stratification factors SLEDAI-2K score at screening, Day 1 OCS dose, and type I IFN gene signature test result at screening. The nominal p-values presented are based on this CMH model.

CI Confidence interval; CMH Cochran-Mantel-Haenszel; IFN Interferon; n Number of patients in analysis; N Number of patients in treatment group; OCS Oral corticosteroids; SLEDAI-2K Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000; SRI Systemic Lupus Erythematosus Responder Index.

Användning av orala kortikosteroider (OCS)

Andelen patienter som kunde minska sin OCS-dos till ett mål på $\leq 7,5$ mg/dag prednison eller motsvarande senast vecka 40 och behålla den till vecka 52 analyserades som ett viktigt sekundärt effektmått i TULIP 2 och TULIP 1. Detta analyserades inom undergruppen av patienter med baslinjeanvändning av OCS ≥ 10 mg/dag. Resultaten visas i tabell 4. En statistiskt signifikant skillnad mellan behandlingsgrupperna sågs i TULIP 2 (skillnad 21,2 procentenheter (95 % KI % 6,8, 35,7), $p=0,004$; i TULIP 1 och MUSE, skillnaderna mellan anifrolumab 300 mg och placebo var 16,6 respektive 29,1 procentenheter.

Tabell 4. Andel patienter som bibehöll OCS-reduktion vid vecka 52 hos patienter med OCS ≥ 10 mg/dag vid baslinjen – TULIP 2, TULIP 1 och MUSE (fullständig analysuppsättning)

| Summary statistics | Study 04 | | Study 05 | | | Study 1013 | |
|---------------------------------------|-----------------------------|------------------|-----------------------------|------------------------------|-------------------|-----------------------------|------------------|
| | Anifrolumab 300 mg (N = 87) | Placebo (N = 83) | Anifrolumab 150 mg (N = 48) | Anifrolumab 300 mg (N = 103) | Placebo (N = 102) | Anifrolumab 300 mg (N = 55) | Placebo (N = 64) |
| n | 87 | 83 | 48 | 103 | 102 | 55 | 64 |
| Number (%) responders | 45 (51.5) | 25 (30.2) | 25 (51.6) | 51 (49.7) | 34 (33.1) | 31 (56.4) | 17 (27.3) |
| Comparison with placebo | | | | | | | |
| Difference in response rate | 21.2 | | | 16.6 | | 29.1 | |
| 95% CI of difference in response rate | 6.8, 35.7 | | | 3.4, 29.8 | | 12.0, 46.2 | |
| Nominal p-value ^a | 0.004 | | | 0.014 | | < 0.001 | |

Derived from: Table 2.2.2.1, Appendix 2.7.3.6.1 in Module 5.3.5.3; Table 0001.138.3, Appendix 2.7.3.6.8 in Module 5.3.5.3; Table 14.2.1.3.1.1, study 1013 CSR in Module 5.3.5.1.

^a The p-value for study 04 can be interpreted, this is a statistically significant result within the multiplicity testing. In study 05, since the primary endpoint failed to meet statistical significance, the analysis is exploratory. The p-value for study 1013 is based on the pre-specified logistic regression model for comparison of anifrolumab 300 mg versus placebo, adjusted for randomization stratification factors.

Percentages are based upon all patients in the full analysis set with baseline OCS ≥ 10 mg/day within the respective study and treatment group.

Baseline is defined as the last measurement prior to randomization and investigational product dose administration on Day 1.

Study 04 and study 05 results are based on the study 04 rules for restricted medications. For additional information, see Section 1.2.1.7. Study 1013 results are based on the study 1013 rules for restricted medications.

OCS are described as 'Prednison or equivalent'. OCS administered PRN are not considered in the calculation of the daily dose.

Maintained OCS reduction is defined as an OCS dose ≤ 7.5 mg/day by Week 40 without a dose increase between Week 40 and Week 52. Subjects treated with restricted medication beyond protocol-allowed thresholds, and those who discontinued investigational product, are regarded as non-responders.

The responder/non-responder rates, the difference in estimates, and associated 95% CI are calculated using a stratified CMH approach, with stratification factors SLEDAI-2K score and type I IFN gene signature test result at screening. The nominal p-values presented are based on this CMH model.

CI Confidence interval; CMH Cochran-Mantel-Haenszel; IFN Interferon; n Number of patients in analysis; N Number of patients in treatment group; NA Not available; OCS Oral corticosteroids; PRN Pro re nata (when necessary); SLEDAI-2K Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000.

Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Av de från studier rapporterade biverkningarna, under behandling med Saphnelo, var för organsystemet "infektioner och infestationer" (Medical Dictionary for Regulatory activities, MedDra) övre luftvägsinfektion samt bronkit mycket vanliga och herpes zoster respektive luftvägsinfektion vanliga. Den vanligaste allvarliga biverkningen var herpes zoster. För "immunsystemet" var biverkningarna "överkänslighet" vanliga respektive "anafylaktisk reaktion" mindre vanliga. För systemet "skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer" var infusionsrelaterad reaktion vanliga.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Överkänslighets- och infusionsrelaterade reaktioner var övervägande lätta till måttliga i intensitet och ledde inte till utsättning av behandling med anifrolumab.

Infusionsrelaterade reaktioner var lätta till måttliga i intensitet (de vanligaste symptomen var huvudvärk, illamående, kräkningar, trötthet och yrsel); inga var allvarliga och inga ledde till utsättning av anifrolumab. Infusionsrelaterade reaktioner rapporterades främst efter behandlingsstart, vid de första och andra infusionerna, med färre rapporter vid efterföljande infusioner.

Luftvägsinfektionerna var i huvudsak inte allvarliga, utan lätta till måttliga i intensitet och gick tillbaka utan att sätta ut behandling med anifrolumab.

Herpes zosterinfektioner var huvudsakligen lokaliserade, kutana, lätta till måttliga i intensitet och gick tillbaka utan att sätta ut behandling med anifrolumab. Fall med multidermatomal påverkan och fall av spridd sjukdom (inklusive involvering av centrala nervsystemet) har rapporterats.

Systematiska översikter, metaanalyser och indirekta jämförelser

Då det saknas direkt jämförande studier mellan anifrolumab och belimumab har företaget utfört en indirekt jämförelse i form justerade jämförelser (simulated treatment comparison) och naiva ojusterade jämförelser (Bucher indirect comparison).

Företaget har utfört en systematisk litteraturgenomgång för att identifiera relevanta publikationer avseende relativ effekt mellan anifrolumab och belimumab. Enbart randomiserade kontrollerade studier inkluderades. För anifrolumab identifierades TULIP-1, TULIP-2 och MUSE utifrån den rekommenderade dosen 300 mg var fjärde vecka. För belimumab identifierades de fem placebokontrollerade fas III-studierna BLISS-52, BLISS-76, BEL113750 (östasiatisk population), EMBRACE (patienter med svart afrikansk härkomst) och BLISS-SC (utvärdering av subkutan behandling). BEL113750 och EMBRACE exkluderades från analysen för att undvika införandet av heterogenitet och potentiell bias. Dessutom tillät dessa studier användningen av olika bakgrundsmediciner såsom icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID:s) och traditionell kinesisk medicin som enda vårdstandard och ansågs därför inte vara relevanta för det svenska fallet.

Eftersom både anifrolumab och belimumab är tillägg till standardterapi, krävdes att studiepatienterna stod på stabil (definierad som inga förändringar i dos inom en specificerad tidsperiod) behandling med orala kortikosteroider, antimalariamedel och/eller immunsuppressiva medel. Alla studier rekryterade vuxna patienter med autoantikroppspositiv SLE, med samma klassificeringskriterier för SLE som använts mellan studier, samt uteslöt de med aktiv lupusnefrit eller svår neuropsykiatrisk lupus.

Till företagets analys, poolades data från TULIP-1 och TULIP-2. Vidare poolades data från BLISS-52 och BLISS-76. Alla primära och sekundära utfallsmått från dessa studier utvärderades.

Resultatet från företagets indirekta jämförelse presenteras i tabell 5 och tabell 6. För SRI(4)-respons, SLEDAI ≥ 4 -poängsreduktion, och prednisonreduktion, indikerar en oddskvot över ett att anifrolumab är bättre än belimumab. För BILAG-utbrott, indikerar en oddskvot mindre än ett att anifrolumab är bättre än belimumab. För förändring i SF-36 PCS indikerar ett värde över noll att anifrolumab är bättre än belimumab.

Tabell 5. Resultat från företagets justerade jämförelse

| Utfallsmått | aniflorumab jämfört med placebo oddskvot (95 % KI)* | belimumab jämfört med placebo oddskvot (95 % KI) | anifrolumab jämfört med belimumab oddskvot (95 % KI) |
|---|---|--|--|
| SRI (4)-respons vid vecka 52 | 4,73 (2,10-9,11) | 1,63 (1,29-2,07) | 2,68 (1,24-5,80) |
| SLEDAI ≥ 4 -punkters reduktion vid vecka 52 | 4,14 (2,00-8,60) | 1,61 (1,27-2,04) | 2,57 (1,19-5,54) |
| Prednison reducerad till $\leq 7,5$ mg/dygn vid vecka 40-52 | 1,58 (0,80-3,12) | 1,59 (1,03-2,47) | 0,99 (0,44-2,23) |
| Patienter med BILAG ny 1A eller 2B utbrott vecka 52 | 0,53 (0,26-1,09) | 0,70 (0,54-0,91) | 0,75 (0,35-1,61) |

*Resultaten för aniflorumab vs placebo är helt justerade med hänsyn till upp till 14 viktiga behandlingseffektmodifierare med avseende på skillnader i studiepopulationens egenskaper mellan TULIP och BLISS. Ojusterade resultat från TULIP-försöken presenteras i tabell 6 nedan.

Tabell 6. Resultat från företagets naiva ojusterade jämförelse

| Utfallsmått | aniflorumab jämfört med placebo oddskvot (95 % KI) | belimumab jämfört med placebo oddskvot (95 % KI) | anifrolumab jämfört med belimumab oddskvot (95 % KI) |
|--|--|--|--|
| SRI (4)-respons vid vecka 52 | 1,63 (1,21-2,18) | 1,63 (1,29-2,07) | 1,00 (0,68-1,46) |
| SLEDAI ≥ 4 -pkt reduktion vid vecka 52 | 1,59 (1,19-2,13) | 1,61 (1,27-2,04) | 0,99 (0,68-1,44) |
| Prednison reducerad till $\leq 7,5$ mg/dygn vid vecka 40-52* | 2,18 (1,43-3,32) | 1,59 (1,03-2,47) | 1,37 (0,75-2,51) |
| Patienter med BILAG ny 1A eller 2B utbrott vid vecka 52 | 0,67 (0,50-0,91) | 0,70 (0,54-0,91) | 0,96 (0,64-1,43) |
| Utfallsmått | aniflorumab jämfört med placebo skillnad (95 % KI) | belimumab jämfört med placebo skillnad (95 % KI) | anifrolumab jämfört med belimumab skillnad (95 % KI) |
| Förändring i PGA-poäng vid vecka 24 | -0,19 (-0,28- -0,11) | -0,07 (-0,16-0,02) | -0,12 (-0,25-0,00) |
| Förändring i SF-36 PCS vid vecka 24 | 0,93 (-0,16-2,01) | -0,10 (-1,35 -1,15) | 1,03 (-0,63-2,69) |

Resultaten från företagets justerade jämförelse påvisar skillnad mellan behandlingarna till anifrolumabs fördel avseende SRI-respons och SLEDAI-reduktion medan resultat i övriga effektmått inte skiljer sig mellan behandlingarna. Den naiva jämförelsen visar inga effektskillnader mellan behandlingarna i någon parameter.

Företaget identifierade en trend för förbättringar av den hälsorelaterade livskvaliteten, mätt med sammanfattningen av den fysiska komponenten av SF-36 efter 24 veckor, för anifrolumab jämfört med placebo men inte för belimumab. Detta översätter företaget till en positiv trend för förbättringar av detta patientrapporterade utfall mellan anifrolumab och belimumab.

Enligt företaget kan det finnas en förbättrad effekt till fördel för anifrolumab gentemot belimumab i sjukdomsaktivitet bedömt utifrån av den justerade SRI(4)-responsen och SLEDAI-poäng. Några slutsatser avseende BICLA respons, kan däremot inte dras. I de ojusterade analyserna antydde resultaten för utfall jämförbara effekter mellan anifrolumab och belimumab.

TLV:s diskussion

Det saknas direkt jämförande studier mellan Saphnelo och Benlysta. Den relativa kliniska effekten bedöms, med stöd av en indirekt jämförelse.

Företaget hävdar, utifrån resultaten i indirekta jämförelser - det vill säga både i en justerad jämförelse och en naiv jämförelse - att anifrolumab är minst lika effektivt som belimumab med avseende på objektiva mått på sjukdomsaktivitet som används i kliniska prövningar, såsom SRI(4), SLEDAI-poäng och BILAG-utbrott och skov, samt jämförbar effekt på steroidsparande med en positiv trend för förbättrad livskvalitet.

Samtidigt som ingen tydlig "golden standard" för effektmått för sjukdomsaktivitet är identifierad anger EMA att både SRI(4) och BICLA är godkända som potentiella primära effektmått i Europeiska läkemedelsmyndighetens kommitté för humanläkemedels (CHMP:s) riktlinjer för SLE. Det råder enighet bland tillfrågade experter och patientrepresentanterna om att både BILAG och SLEDAI ger en kliniskt relevant karakterisering i förändring i sjukdomsaktivitet [6].

Sannolikheten för att patienter uppfyller kriterierna för en respons för en SRI(4)-respons vid vecka 52, och dess viktigaste effektkomponent, en minskning med minst fyra poäng på SLEDAI, tyder enligt företaget på en effektfördel för anifrolumab jämfört med belimumab, efter justering för baslinjekaraktäristika (tabell 6). Vidare, hävdar företaget, visar anifrolumab minst lika bra effekt som belimumab vad gäller minskad läkarbedömd sjukdomsaktivitet och skov, samt jämförbar effekt på steroidsparande. Företaget menar att resultaten i de naiva ojusterade analyserna antyder jämförbara effekter mellan anifrolumab och belimumab.

TLV bedömer att indirekta jämförelser innebär en stor osäkerhet och inte har samma bevisvärde som direkt jämförande studier.

Minskningen av sjukdomsaktivitet med avseende på SLEDAI stöds enligt företaget av resultaten i förändringen i PGA-poäng från baslinje till vecka 24, där patienter som behandlats med anifrolumab visade större minskningar i sjukdomsaktivitet.

TLV:s bedömning: TLV bedömer, med stöd av en indirekt jämförelse, att den kliniska effekten avseende sjukdomsaktivitet, utfallsmåtten för sjukdomsaktivitet SRI(4), SLEDAI och BILAG-utbrott, är jämförbar mellan anifrolumab (Saphnelo) och belimumab (Benlysta), för vuxna patienter med måttlig till svår autoantikroppspositiv systemisk lupus erythematosus (SLE), trots standardbehandling (SLE). TLV bedömer att resultat från indirekta jämförelser är förknippat med en högre osäkerhet än resultat från en väl utförd direkt jämförelse.

2 Hälsoekonomi

Saphnelo innehåller anifrolumab (300 mg) och är avsett som tilläggsbehandling hos vuxna patienter med måttlig till svår, aktiv, autoantikroppspositiv systemisk lupus erythematosus (SLE), trots standardbehandling. Inom läkemedelsförmånerna finns en produkt som bedöms vara relevant jämförelsealternativ; Benlysta, förfylld injektionspenna (Benlysta subkutan; Benlysta s.c.). Benlysta finns även som pulver till koncentrat till injektionsvätska och används då som ett sjukhusadministrerat läkemedel (Benlysta intravenös; Benlysta i.v.).

Företagets pris för Saphnelo (300 mg) är 8 400 kronor (AIP) vilket motsvarar 8 614,25 kronor (AUP) för en förpackning om en flaska koncentrat till infusionsvätska.

Företaget har kommit in med en hälsoekonomisk analys baserad på en kostnadsjämförelse mellan Saphnelo och Benlysta i.v. det vill säga Benlysta som ett sjukhusadministrerat läkemedel. Detta mot bakgrund av att företaget antar, baserat på en indirekt jämförelse, att Saphnelo har jämförbar effekt jämfört med Benlysta. I företagets analyser ingår kostnader för läkemedlet samt kostnader för administrering. Företaget har använt en tidshorisont på två år för sina analyser för att ta hänsyn till att kostnaderna skiljer sig åt det första året (år 1) och efterföljande år (år 2+) det vill säga vid en underhållsdosering. Företaget antar att 27 respektive 28 injektioner för Saphnelo respektive Benlysta går åt över en tidshorisont på två år för en patient som väger 69,5 kg.

Företagets beräkning av läkemedelskostnader presenteras i tabell 7.

Tabell 7. Företagets beräkning av totala läkemedelskostnader i 2 år, AIP, SEK

| Produkt | Dos per infusion | Kostnad per infusion | Antal | Kostnad per dag | Total läkemedelskostnad (2 år) |
|---------------------------|------------------|----------------------|-------|-----------------|--------------------------------|
| Saphnelo (anifrolumab) | 300 mg | 8 400 kr | 27 | 300,00 kr | 226 800 kr |
| Benlysta i.v. (belimumab) | 695 mg | 7 627,02 kr | 28 | 282,48 kr | 213 556,57 kr |

Enligt företagets kostnadsjämförelse innebär behandling med Saphnelo en kostnadsbesparing på cirka 36 200 kronor (AIP) över en tidsperiod om två år i jämförelse med Benlysta i.v. Företaget menar att behandling med Saphnelo innebär lägre administreringskostnader i jämförelse mot Benlysta i.v. Företaget antar att det tar 68 minuter för en sjuksköterska att administrera Benlysta och 32 minuter att administrera Saphnelo vilket innebär en högre administreringskostnad för Benlysta i jämförelse med Saphnelo (2 432,04 kronor i jämförelse med 1 442,40 kronor per administreringstillfälle vid en underhållsdosering). Företaget menar att tidsåtgång för rekonstitution och förberedelse av infusionsvätskan för Benlysta samt förmedicinering innebär en längre tidsåtgång i jämförelse med Saphnelo. Vidare har företaget inkluderat hospitaliseringsdagar (övernattningsdagar på sjukhus) för de två första administreringstillfällena för Benlysta vilket motsvarar cirka 20 300 kronor. Detta för att sjukvårdspersonal ska övervaka eventuella infusionsrelaterade reaktioner. Företaget har även utfört känslighetsanalyser där kostnaden för Benlysta har varierats exempelvis genom att två övernattningsdagar ersätts med en fyra timmars övervakning. Ytterligare analyser har utförts där företaget inte tar hänsyn till eventuell kassation för Benlysta. Företaget framhåller att Saphnelo inte doseras utifrån vikt. I samtliga företagets analyser är Saphnelo kostnadsbesparande.

Resultatet i företaget kostnadsjämförelse redovisas i tabell 8. Den totala behandlingens kostnaden för Saphnelo (läkemedels- och administreringskostnader) är lägre än den totala behandlingens kostnaden för Benlysta i.v. enligt företaget.

Tabell 8: Resultat företagets kostnadsjämförelse i 2 år, AIP, SEK

| Produkt | Totala läkemedelskostnader | Administreringskostnader | Totala kostnader |
|---------------------------|----------------------------|--------------------------|----------------------|
| Saphnelo (anifrolumab) | 226 800 kr | 39 107,30 kr | 265 907,30 kr |
| Benlysta i.v. (belimumab) | 213 556,57 kr | 88 586,98 kr | 302 143,55 kr |
| Skillnad | 13 243,43 kr | -49 479,68 kr | -36 236,25 kr |

Det saknas direkt jämförande studier mellan Saphnelo och Benlysta. Den kliniska effekten bedöms, med stöd av en indirekt jämförelse, vara jämförbar mellan Saphnelo och Benlysta. Mot bakgrund av att den kliniska effekten bedöms vara jämförbar mellan Saphnelo och Benlysta. Har även TLV utgått från en kostnadsjämförelse som grund för den hälsoekonomiska bedömningen. I TLV:s kostnadsjämförelse jämförs Saphnelo mot Benlysta s.c.

2.1 Kostnader och resursutnyttjande

Dosering/administrering

Saphnelo

Saphnelo är avsett som tilläggsbehandling hos vuxna patienter med måttlig till svår, aktiv, autoantikroppspositiv SLE, trots standardbehandling. Den rekommenderade dosen för Saphnelo är 300 mg, administrerad som intravenös infusion under en 30-minutersperiod var fjärde vecka.

Jämförelsealternativ (Benlysta, subkutan)

Benlysta är indicerat som tilläggsbehandling hos vuxna patienter med aktiv, autoantikroppspositiv SLE med en hög grad av sjukdomsaktivitet. Den rekommenderade dosen är 200 mg en gång i veckan, given subkutan. Doseringen bygger inte på vikt. Patientens tillstånd ska utvärderas kontinuerlig.

Kostnader för läkemedlet

Saphnelo

Företagets pris för Saphnelo är 8 614,25 kronor (AUP) för en förpackning koncentrat till infusionsvätska i styrkan 300 mg. En förpackning är avsett för en dos vid ett administrationstillfälle. Detta motsvarar en läkemedelskostnad för Saphnelo på 8 614,25 kronor per infusion eller 111 985,25 kronor per patient och år. Till detta tillkommer en administreringskostnad per infusionstillfälle (se nedan).

Läkemedelskostnaden för Saphnelo redovisas i tabell 9.

Tabell 9. Läkemedelskostnad för Saphnelo, AUP, SEK

| Produkt | Kostnad per förpackning | Förpackningsstorlek | Styrka | Antal | Total läkemedelskostnad per patient och år |
|------------------------|-------------------------|---------------------|--------|-------|--|
| Saphnelo (anifrolumab) | 8 614,25 kr | 1 | 300 mg | 13 | 111 985,25 kr |

Kostnader för administrering

Företagets beräkning av kostnader för administrering för Saphnelo redovisas i tabell 10 och tabell 11.

Tabell 10. Kostnader för administrering för Saphnelo (de första två doserna), SEK

| Händelse | Enhetskostnad | Första 2 doser | |
|-----------------------------|---------------|----------------|--------------------|
| | | Resursåtgång | Total kostnad |
| Läkare | 29,27 kr/min | 5 min | 146,36 kr |
| Sjuksköterska | 27,09 kr/min | 35 min | 948,07 kr |
| Undersköterska | 22,12 kr/min | 10 min | 221,24 kr |
| Material | 68,93 kr | - | 68,93 kr |
| Förmedicinering* | 0,43 kr | 0% | 0 kr |
| Kapitalkostnad | 9,92 kr | - | 9,92 kr |
| Rums- och overheadkostnader | 129,09 kr | 100% | 129,09 kr |
| Total kostnad | | | 1 523,62 kr |

Tabell 11. Kostnader för administrering för Saphnelo (efterföljande dosering), SEK

| Händelse | Enhetskostnad | Efterföljande år (underhållsdosering) | |
|-----------------------------|---------------|---------------------------------------|--------------------|
| | | Resursåtgång | Total kostnad |
| Läkare | 29,27 kr/min | 5 min | 146,36 kr |
| Sjuksköterska | 27,09 kr/min | 32 min | 866,81 kr |
| Undersköterska | 22,12 kr/min | 10 min | 221,24 kr |
| Material | 68,93 kr | - | 68,93 kr |
| Förmedicinering* | 0,43 kr | 11,4% | 0,05 kr |
| Kapitalkostnad | 9,92 kr | - | 9,92 kr |
| Rums- och overheadkostnader | 129,09 kr | 100% | |
| Total kostnad | | | 1 442,40 kr |

*Skattad kostnad för förmedicinering för att undvika infusionsrelaterade reaktioner (2 tabletter cetirizin och 1 tablett paracetamol).

2.2 TLV:s kostnadsjämförelse

Mot bakgrund av att den kliniska effekten bedöms vara jämförbar mellan Saphnelo och Benlysta har TLV utgått från en kostnadsjämförelse som grund för den hälsoekonomiska bedömningen. I TLV:s kostnadsjämförelse jämförs Saphnelo mot Benlysta s.c.

TLV:s kostnadsjämförelse visar att den totala behandlingskostnaden (läkemedels- och administreringskostnad) för Saphnelo är högre i jämförelse med läkemedelskostnaden för Benlysta s.c. baserat på en underhållsdosering.

Resultatet i TLV:s kostnadsjämförelse redovisas i tabell 12 och tabell 13.

Tabell 12. Läkemedels- och behandlingskostnader per patient och år för Saphnelo, underhållsdos, SEK

| Produkt | Kostnad per förpackning (AUP) | Styrka | Rekommenderad dosering enligt SmPC | Antal | Läkemedelskostnad per patient och år | Administreringskostnader | Totala behandlingskostnader* |
|------------------------|-------------------------------|--------|--|-------|--------------------------------------|--------------------------|------------------------------|
| Saphnelo (anifrolumab) | 8 614,25 kr | 300 mg | 300 mg, administrerat som intravenös infusion under 30-minutersperiod var 4: vecka | 13 | 111 985,25 kr | 18 751,20 kr* | 130 736,45 kr |

*Administreringskostnader om 1 442,40 kronor per infusionstillfälle (1 523,62 kronor per administreringstillfälle för de första två doserna innebär en behandlingskostnad för Saphnelo som motsvarar 130 898,98 kronor, år 1).

Tabell 13. Läkemedelskostnader per patient och år för Benlysta s.c., underhållsdos, SEK

| Produkt | Kostnad per förpackning (AUP) | Förpackningstorlek | Styrka | Rekommenderad dosering enligt SmPC | Antal | Total läkemedelskostnad per patient och år |
|--|-------------------------------|--------------------|--------|---|-------|--|
| Benlysta (belimumab) Lösning i förfylld injektionspenna | 9 324,17 kr | 4 | 200 mg | 200 mg en gång i veckan given subkutan. Dosering bygger på vikt | 52 | 121 214,21 kr |

TLV:s bedömning: TLV utgår från en kostnadsjämförelse mellan Saphnelo och det relevanta jämförelsealternativet Benlysta s.c. som grund för den hälsoekonomiska bedömningen. Denna visar att behandlingskosten (läkemedels- och administreringskostnader) för Saphnelo är högre än läkemedelskostnaden för Benlysta s.c.

2.3 Budgetpåverkan

Företaget räknar med en fullskalig försäljning på cirka [-----] kronor (AUP) år 2025. Skattningen bygger på att antalet patienter som är aktuella för behandling år 2025 är [-----] [-----]. Företaget påtalar att beräkningen av fullskalig försäljning är förenat med osäkerhet.

Tabell 14 Företagets uppskattade fullskaliga försäljning, AUP, SEK

| | 2022 | 2023 | 2024 | 2025 |
|---------------------|---------|---------|---------|---------|
| Antal förpackningar | [-----] | [-----] | [-----] | [-----] |
| Antal patienter | [-----] | [-----] | [-----] | [-----] |
| Försäljning | [-----] | [-----] | [-----] | [-----] |

TLV:s bedömning: Saphnelo bedöms ta andelar av befintlig marknad både inom och utanför läkemedelsförmånerna.

2.4 Samlad bedömning av resultaten

Mot bakgrund av att den kliniska effekten bedöms vara jämförbar mellan Saphnelo och relevant jämförelsealternativ Benlysta s.c. baseras TLV:s hälsoekonomiska bedömning på en kostnadsjämförelse. TLV:s kostnadsjämförelse visar att behandlingskosten (läkemedels- och administreringskostnaden) för Saphnelo är högre än läkemedelskostnaden för Benlysta s.c.

3 Utvärdering från myndigheter i andra länder

TLV har inte funnit någon information angående subvention av Saphnelo hos myndigheter motsvarande TLV i Storbritannien (The National Institute for Health and Care Excellence, NICE) som uppger att deras hälsoekonomiska utvärdering är "terminated" eller Skottland (Scottish Medicines Consortium, SMC).

4 Referenser

- [1] A. Kuhn, G. Bonsmann, H. J. Anders, P. Herzer, K. Tenbrock, and M. Schneider, "The Diagnosis and Treatment of Systemic Lupus Erythematosus," (in eng), *Dtsch Arztebl Int*, vol. 112, no. 25, pp. 423-32, Jun 19 2015, doi: 10.3238/arztebl.2015.0423.
- [2] Läkemedelsverket, "Systemisk lupus erythematos," 2018. [Online]. Available: https://lakemedelsboken.se/kapitel/rorelseapparaten/reumatiska_sjukdomar.html?search=systemisk%20lupus&iso=false&imo=false&nplId=null&id=p2_35
- [3] C. E. Fors Nieves and P. M. Izmirly, "Mortality in Systemic Lupus Erythematosus: an Updated Review," (in eng), *Curr Rheumatol Rep*, vol. 18, no. 4, p. 21, Apr 2016, doi: 10.1007/s11926-016-0571-2.
- [4] S. R. Förening, "Riktlinjer för behandling av systemisk lupus erytematosus (SLE)," 2022.
- [5] K. Ohmura, "Which is the best SLE activity index for clinical trials?," (in eng), *Mod Rheumatol*, vol. 31, no. 1, pp. 20-28, Jan 2021, doi: 10.1080/14397595.2020.1775928.
- [6] C. f. M. P. f. H. U. C. European Medicines Agency, "Assessment Report," in "Procedure No. EMEA/H/C/004975/0000," 2021.