

Medicinrådets anbefaling  
vedr. anifrolumab som  
tillægsbehandling til  
behandling af moderat til  
svær aktiv autoantistof-  
positiv systemisk lupus  
erythematosus

# Anb



### Dokumentoplysninger

**Godkendt** 14. december 2022

**Dokumentnummer** 156608

**Versionsnummer** 1.0

### Sagsoplysninger

**Lægemiddel** Anifrolumab (Saphnelo)

**Indikation** Anifrolumab er indiceret som tillægsbehandling til behandling af voksne patienter med moderat til svær aktiv, autoantistof-positiv systemisk lupus erythematosus (SLE), uanset standardbehandling.

**Lægemiddelfirma** AstraZeneca

**ATC-kode** L04AA51

### Sagsbehandling

**Anmodning modtaget fra ansøger** 6. januar 2022

**Fyldestgørende ansøgning modtaget (dag 0)** 23. august 2022

**Medicinerådet har anmodet ansøger om supplerende information** 5. oktober 2022

**Supplerende information fra ansøger modtaget** 14. september 2022, 13. oktober 2022

**Udkast til rapport sendt til Amgros og virksomheden** 4. november 2022

**Rådets anbefaling** 14. december 2022

**Sagsbehandlingstid** 113 dage

**Fagudvalg** Fagudvalget vedrørende gigtsygdomme



# Anbefaling

Medicinerådet anbefaler anifrolumab som tillægsbehandling til patienter med moderat til svær aktiv, autoantistof-positiv systemisk lupus erythematosus.

Medicinerådet vurderer, at anifrolumabs effekt og bivirkningsbyrde er sammenlignelig med belimumab, som er den behandling, patienterne får i dag.

Begge behandlinger kan reducere patienternes behov for glukokortikoid og mindske risikoen for sygdomsopblussen sammenlignet med ingen tillægsbehandling.

Medicinerådet vurderer, at anifrolumab kan betragtes som ligestillet med belimumab, og at omkostningerne til behandlingerne er rimelige.

Medicinerådet anbefaler regionerne at benytte det lægemiddel, der er forbundet med de laveste omkostninger.

Medicinerådet anbefaler, at der opsamles data for anvendelse og effekt af anifrolumab og belimumab i DANBIO. Medicinerådet vil se på disse data om ca. 3 år og vurdere, om der er grundlag for at revurdere anbefalingen.



# Opsummering

## Om Medicinrådets vurdering

Medicinrådet har vurderet anifrolumab til behandling af patienter med moderat til svær systemisk lupus erythematosus (SLE).

Vurderingen omfatter effekt, sikkerhed, omkostningseffektivitet og budgetkonsekvenser og tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden AstraZeneca.

## Systemisk lupus erythematosus

SLE er en kronisk, tilbagevendende inflammatorisk sygdom i bindevævet, som kan medføre symptomer fra mange organsystemer som hud, led, blodårer og nyrer [1,2]. SLE har et varieret og sammensat sygdomsbillede. De kliniske tegn og forandringer i blodprøver er omfattende og vekslende [1,2]. Hos op til 85 % af patienter ses hududslæt, og hos ca. 90 % af patienter opstår smerter og hævelse i leddene [1]. Patienter kan også have symptomer fra hjerte-kar-systemet (hjertehindebetændelse eller væske i hjertesækken), lungerne (væske i lungerne), mave-tarmsystemet (nedsat appetit og vægttab), hæmatologiske symptomer (nedsat antal hvide blodlegemer, nedsat antal blodplader eller nedsat antal røde blodlegemer) [2–4]. Symptomer fra nervesystemet findes hos omtrent 50 %. Sværhedsgraden af sygdommen er varierende. Der kan ske forværring og episodisk opblussen af sygdommen, mens sygdommen i andre perioder kan være i ro. Patienter med SLE har ofte komorbiditet, som løbende udvikler sig og bliver mere betydelig med alderen. Patienter med SLE har en øget risiko for hjerte-kar-sygdom og død sammenlignet med den øvrige befolkning (HR hhv.: 2,05 (95 % CI: 1,83; 2,30) og 2,21 (95 % CI: 2,03; 2,41) [5]. Patienter med SLE er ofte plaget af udmattelse og smerter.

Ca. 50 patienter om året er i dag i biologisk behandling for SLE, og vil være kandidater til behandling med anifrolumab.

## Anifrolumab

Anifrolumab er et humant immunglobulin G1k monoklonalt antistof, der binder til type I-interferonreceptoren (IFNAR1), og forhindrer signalering og biologisk aktivitet af receptoren.

Anifrolumab er indiceret som tillægsbehandling til behandling af voksne patienter med moderat til svær aktiv autoantistof-positiv SLE, uanset standardbehandling. Anifrolumab har ikke andre indikationer.

Anifrolumab 300 mg administreres som en intravenøs (IV) infusion over 30 minutter hver fjerde uge.

## Nuværende behandling i Danmark

Behandling af SLE afhænger af sygdommens sværhedsgrad, samt hvilket organsystem, der er involveret [6]. I dansk klinisk praksis følger behandling en "Treat to target"-tilgang,



hvor målet for behandlingen er remission [2,7]. Fuldstændig remission ses sjældent, og i praksis er behandlingsmålet derfor at opnå lav sygdomsaktivitet for at forebygge organskader og sygdomsopblussen og for at minimere komorbiditet og risiko for død [2,7].

Hydroxyklorokin (HCQ) anbefales til alle patienter med SLE til forebyggelse af sygdomsforværring. Herudover behandles med glukokortikoid, som har god effekt på sygdomsaktiviteten af SLE, men som ved langvarig behandling i sig selv kan medføre organskader. En række immundæpende behandlinger anbefales til længerevarende behandling. I dansk klinisk praksis anvendes fortrinsvis azathioprin og methotrexat (MTX), mens mycophenolat mofetil, calcineurininhibitorer og cyclophosphamid kan anvendes ved betydende sygdomsaktivitet eller ved truende organinvolvering [2].

Hvis sygdommen er aktiv på trods af ovenstående behandling, og det ikke er muligt at reducere behovet for glukokortikoid, kan behandling med biologiske lægemidler igangsættes. I dag anvendes belimumab, som er et B-celledepleterende lægemiddel, i kombination med HCQ, glukokortikoid og evt. immunsupprimerende behandling. Anifrolumab vil indgå samme sted i behandlingsalgoritmen som belimumab.

Der er mindre forskelle mellem indikationerne for anifrolumab og belimumab. Belimumab er indikeret til patienter med høj grad af sygdomsaktivitet (f.eks. positivt anti-dsDNA og lavt komplementniveau), mens anifrolumab er indikeret ved moderat til svær aktiv sygdom. I dansk klinisk praksis vil det dog være de samme patienter, som vil være kandidater til begge behandlinger.

Belimumab og anifrolumab har forskellige virkningsmekanismer, og det er muligt, at patienter, der ikke har effekt af det ene lægemiddel, efterfølgende kan have effekt af det andet.

### **Effekt og sikkerhed**

Anifrolumab og belimumab er sammenlignet ved en indirekte analyse baseret på studier, hvor hvert lægemiddel er sammenlignet med placebo. I sammenligningen indgår tre studier af anifrolumab (TULIP-1, TULIP-2 og MUSE) og to studier af belimumab (BLISS-52 og BLISS-76). Alle studier var randomiserede, dobbelt-blindede, placebo-kontrollerede fase 2b- eller 3-studier, der forløb over 52 uger eller længere. Patienter med alvorlig lupus nefritis samt patienter med svær aktiv lupus i centralnervesystemet var ekskluderet fra alle studier.

Lægemidlernes effekt er vurderet ved andelen af patienter, der opnår vedvarende reduktion i glukokortikoid-dosis, oplever sygdomsopblussen i løbet af studietiden, har en reduktion i sygdomsaktivitet på mindst 4 point målt på den sygdomsspecifikke SLEDAI-skala og opnår det sammensatte sygdomsspecifikke effektmål SRI(4). Alle effektmål er opgjort efter 52 ugers behandling. Medicinrådet tillægger de to første effektmål den største vægt.

51,8 % af patienter opnåede en vedvarende reduktion i glukokortikoid-dosis ved behandling med anifrolumab i tillæg til eksisterende behandling vs. 30,5 % af patienter ved behandling med placebo i tillæg til eksisterende behandling. Ved behandling med



belimumab i tillæg til eksisterende behandling opnåede 18,2 % af patienter en vedvarende reduktion i glukokortikoid-dosis vs. 12,3 % ved behandling med placebo i tillæg til eksisterende behandling. Effektmålet blev opgjort forskelligt mellem studierne af anifrolumab og belimumab, hvorfor der er stor forskel på responset mellem studierne. Den sammenlignende analyse kunne ikke dokumentere forskel mellem lægemidernes effekt (OR (95 % CI): [REDACTED]).

Der kunne ikke dokumenteres forskel i andelen af patienter, som oplevede sygdomsopblussen målt ved det sygdomsspecifikke redskab "BILAG" mellem studierne (OR (95 % CI): [REDACTED]). 29,0 % oplevede sygdomsopblussen ved behandling med anifrolumab i tillæg til eksisterende behandling sammenlignet med 24,9 % ved behandling med belimumab i tillæg til eksisterende behandling. Andelen, der oplevede sygdomsopblussen ved behandling med placebo i tillæg til eksisterende behandling, var hhv. 37,2 % og 32,0 %. Der kunne ligeledes ikke dokumenteres forskel mellem studierne i andelen af patienter, som opnåede mindst fire points reduktion på SLEDAI-skalaen eller andelen af patienter, der opnåede SRI(4) (OR (95 % CI) hhv.: [REDACTED]). Patienter med SLE er en heterogen patientpopulation, og indirekte sammenligninger mellem studier er derfor behæftet med usikkerhed.

Andelen af patienter, som oplevede alvorlige uønskede hændelser, var lavere ved behandling med anifrolumab sammenlignet med behandling med belimumab IV (OR (95 % CI): [REDACTED]). 12,9 % af patienter oplevede en alvorlig uønsket hændelse ved behandling med anifrolumab i tillæg til eksisterende behandling sammenlignet med 18,1 % af patienter ved behandling med belimumab IV i tillæg til eksisterende behandling. Andelen af patienter, der oplevede alvorlige uønskede hændelser ved placebo i tillæg til eksisterende behandling, var hhv. 18,9 % og 16,0 %. Der kunne ikke dokumenteres forskel på andelen af alvorlige infektioner mellem anifrolumab og belimumab IV (OR (95 % CI): [REDACTED]).

De hyppigst rapporterede bivirkninger for begge lægemidler er infektioner, og for begge lægemidler forekom der alvorlige og letale infektioner. Patienter med SLE har generelt en øget tendens til infektioner, og en øget forekomst af infektioner er forventelig ved behandling med biologiske lægemidler.

Samlet set vurderer Medicinrådet, at effekt og bivirkningsbyrde for anifrolumab og belimumab er sammenlignelige.

#### **Omkostningseffektivitet**

Medicinrådets hovedanalyse er en omkostningsminimeringsanalyse, der estimerer de inkrementelle omkostninger forbundet med brug af anifrolumab fremfor belimumab som tillægsbehandling til behandling af moderat til svær aktiv autoantistof-positiv SLE.

Da Medicinrådet vurderer, at effekt og sikkerhed af anifrolumab og belimumab til behandling af SLE er sammenlignelige, er der udført en omkostningsminimeringsanalyse. Analysen tager udgangspunkt i lægemiddel-, administrations- og patientomkostninger forbundet med behandling med anifrolumab og belimumab. Monitorerings- og bivirkningsomkostninger er ikke inkluderet, da disse vurderes at være sammenlignelige



mellem de to lægemidler. Analysen tager udgangspunkt i antagelser fremført af ansøger, klinisk data fra TULIP- og MUSE-studierne, samt data fra de respektive lægemidlernes produktresuméer.

På baggrund af Medicinrådets gennemgang af den indsendte analyse er der foretaget ændringer i analysen, så den bedst muligt afspejler dansk klinisk praksis. Disse ændringer inkluderer primært andelen af patienter, som modtager belimumab ved subkutan injektion og patientvægt.

Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse viser, at de inkrementelle omkostninger ved anbefaling af anifrolumab er [REDACTED] DKK over en tidshorizont på 5 år. Resultaterne er præsenteret i Tabel A. Medicinrådets hovedanalyse er behæftet med usikkerhed vedrørende andelen af patienter, der forventes at modtage behandling med belimumab ved henholdsvis subkutan injektion og IV-infusion. Derudover er den forventede behandlingstid behæftet med usikkerhed, hvorfor længere tidshorisonter er blevet undersøgt via følsomhedsanalyser. De udførte følsomhedsanalyser viser, at de inkrementelle omkostninger stiger, når en større andel modtager belimumab ved subkutan injektion. Det samme er tilfældet ved en længere tidshorizont. Følsomhedsanalyserne medfører et spænd i inkrementelle omkostninger på ca. [REDACTED] DKK.

**Tabel A. Resultatet af Medicinrådets sundhedsøkonomiske hovedanalyse ved en tidshorizont på 5 år, diskonterede tal**

	Anifrolumab (DKK)	Belimumab (DKK)	Forskel (DKK)
Lægemiddelomkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Hospitalsomkostninger	49.327	26.234	23.093
Patientomkostninger	17.767	10.963	6.804
<b>Totale omkostninger</b>	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
<b>Forskel i omkostninger</b>		<b>Beregnet med AIP: 26.776 DKK</b>	
		<b>Beregnet med SAIP: [REDACTED] DKK</b>	

#### Budgetkonsekvenser

På baggrund af tidligere stigninger i antal nye patienter pr. år vurderes det, at der vil forekomme en fortsat stigning. Dermed vurderer Medicinrådet, at der i år 1 vil komme 26 nye patienter, imens der i år 5 vil komme 47 nye patienter. Af disse forventes det, at [REDACTED] % vil modtage behandling med anifrolumab i år 1 og [REDACTED] % i år 5, hvis anifrolumab anbefales. Hvis ikke anifrolumab anbefales forventes det, at 0 % af alle nye patienter over en 5-årig tidshorizont vil modtage behandling med anifrolumab. Ved anbefaling vil budgetkonsekvenserne dermed være ca. [REDACTED] DKK i år 5 ved brug af SAIP og ca. [REDACTED] DKK i år 5 ved brug af AIP.



# Indholdsfortegnelse

<b>1.</b>	<b>Baggrund</b>	<b>11</b>
1.1	Om vurderingen	11
1.2	Systemisk Lupus Erythematosus	11
1.3	Anifrolumab	13
1.4	Nuværende behandling	14
<b>2.</b>	<b>Effekt og sikkerhed</b>	<b>15</b>
2.1	Litteratursøgning	15
2.2	Kliniske studier	17
2.2.1	MUSE, TULIP-1 og TULIP-2	23
2.2.2	BLISS-53, BLISS-76 og BLISS-SC	24
2.3	Population, intervention, komparator og effektmål	25
2.3.1	Population	26
2.3.2	Intervention	30
2.3.3	Komparator	30
2.3.4	Effektmål	31
2.4	Sammenligning af effekt	32
2.4.1	Analysemetode for sammenligning af effekt	32
2.4.2	Oversigt over effektestimater	33
2.4.3	Vedvarende reduktion i glukokortikoid-dosis	33
2.4.4	BILAG-opblussen frem til uge 52	34
2.4.5	SLEDAI $\geq 4$ point reduktion	35
2.4.6	SRI(4)-respons	36
2.4.7	Livskvalitet	37
2.4.8	Sammenligning med belimumab SC	38
2.4.9	Supplerende data	38
2.5	Sammenligning af sikkerhed	40
2.5.1	Alvorlige uønskede hændelser	40
2.5.2	Alvorlige infektioner	40
2.5.3	Behandlingsophør	40
2.5.4	Gennemgang af bivirkningsprofilen	41
2.6	Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed	42
<b>3.</b>	<b>Sundhedsøkonomisk analyse</b>	<b>43</b>
3.1	Analyseperspektiv	43
3.1.1	Model	43
3.2	Omkostninger	44
3.2.1	Lægemiddelomkostninger	45
3.2.2	Hospitalsomkostninger	46
3.2.3	Patientomkostninger	46





3.3	Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinrådets hovedanalyse .....	47
3.4	Resultater.....	47
3.4.1	Resultat af Medicinrådets hovedanalyse.....	47
3.4.2	Medicinrådets følsomhedsanalyser .....	48
<b>4.</b>	<b>Budgetkonsekvenser .....</b>	<b>50</b>
4.1	Estimat af patientantal og markedsandel .....	50
4.2	Resultat af budgetkonsekvensanalysen.....	51
<b>5.</b>	<b>Diskussion.....</b>	<b>51</b>
<b>6.</b>	<b>Referencer .....</b>	<b>53</b>
<b>7.</b>	<b>Sammensætning af fagudvalg .....</b>	<b>55</b>
<b>8.</b>	<b>Versionslog .....</b>	<b>57</b>

### Sådan udarbejder Medicinrådet sine anbefalinger

Medicinrådet er sammensat af tre enheder: Rådet, fagudvalgene og sekretariatet.

Fagudvalgene består af læger, patienter, farmaceuter, sygeplejersker og andre, som bidrager med afgørende viden om sygdom og behandling på hver deres område. Fagudvalgene vurderer og analyserer sagens datagrundlag med fokus på at kortlægge lægemidlets effekter, bivirkninger og omkostninger.

Sekretariatet understøtter fagudvalgene som proces- og metodeansvarlig og bidrager herudover med sundhedsvidenskabelige, biostatistiske, sundhedsøkonomiske, juridiske og kommunikative kompetencer.

Fagudvalgene og sekretariatet udarbejder i fællesskab udkast til den vurderingsrapport, som danner grundlag for Rådets beslutning.

Rådet træffer de endelige beslutninger om at anbefale eller ikke anbefale nye lægemidler og indikationsudvidelser.

Læs mere om Medicinrådets proces og metode for vurdering af nye lægemidler på [www.medicinraadet.dk](http://www.medicinraadet.dk).

Se fagudvalgets sammensætning på side 55.



# Begreber og forkortelser

<b>ANA:</b>	Antinukleære antistoffer
<b>ACR:</b>	<i>American College of Rheumatology</i>
<b>Anti-dsDNA:</b>	Antistoffer for dobbeltstrenget DNA
<b>BICLA:</b>	<i>The British Isles Lupus Assessment Group (BILAG)-based Composite Lupus Assessment</i>
<b>BILAG-2004:</b>	<i>British Isles Lupus Assessment Group 2004</i>
<b>CLASI:</b>	<i>Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index</i>
<b>CSR:</b>	<i>Clinical Study Report</i>
<b>EMA:</b>	Det Europæiske Lægemiddelagentur ( <i>European Medicines Agency</i> )
<b>EPAR:</b>	<i>European Public Assessment Report</i>
<b>EULAR:</b>	<i>The European Alliance of Associations for Rheumatology</i>
<b>HCQ:</b>	Hydroxyklorokin
<b>HR:</b>	<i>Hazard ratio</i>
<b>IFNAR1:</b>	Type I-interferonreceptor
<b>ITT:</b>	<i>Intention to treat</i>
<b>IV:</b>	Intravenøs
<b>mITT:</b>	<i>Modified intention to treat</i>
<b>MTX:</b>	Methotrexat
<b>NSAID:</b>	Ikke-steroidt antiinflammatorisk lægemiddel ( <i>non-steroidal antiinflammatory drug</i> )
<b>OR:</b>	<i>Odds ratio</i>
<b>PGA:</b>	<i>Physicians global assessment</i>
<b>PCS:</b>	<i>Physical component score</i>
<b>PICO:</b>	Population, intervention, komparator og effektmål ( <i>Population, Intervention, Comparator and Outcome</i> )



<b>PP:</b>	<i>Per Protocol</i>
<b>RCT:</b>	Randomiseret kontrolleret studie ( <i>Randomised Controlled Trial</i> )
<b>RR:</b>	Relativ risiko
<b>SC:</b>	Subkutan
<b>SELENA- SLEDAI:</b>	<i>Safety of Estrogens in Lupus National Assessment Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index</i>
<b>SF-36:</b>	<i>36-Item Short Form Survey</i>
<b>SLE:</b>	Systemisk lupus erythematosus
<b>SLEDAI-2K:</b>	<i>Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000</i>
<b>SMD:</b>	<i>Standardized Mean Difference</i>
<b>SRI:</b>	<i>SLE responder index</i>



# 1. Baggrund

## 1.1 Om vurderingen

Medicinrådet har vurderet anifrolumab til behandling af patienter med moderat til svær aktiv, autoantistof-positiv systemisk lupus erythematosus (SLE), uanset standardbehandling.

Vurderingen omfatter effekt, sikkerhed, omkostningseffektivitet og budgetkonsekvenser og tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden AstraZeneca.

AstraZeneca fik markedsføringstilladelse til indikationen i Europa den 14. februar 2022.

Denne rapport er udarbejdet i et samarbejde mellem Medicinrådets sekretariat, Medicinrådets fagudvalg vedrørende gigtsygdomme og Rådet. Det er alene Rådet, der kan beslutte, om lægemidlet skal anbefales som standardbehandling.

## 1.2 Systemisk Lupus Erythematosus

SLE er en kronisk, tilbagevendende inflammatorisk sygdom i bindevævet, som kan medføre symptomer fra mange organsystemer som hud, led, blodårer og nyrer [1,2].

Genetiske, immunologiske, hormonelle og miljømæssige faktorer menes at spille ind i udviklingen af SLE [1,6]. Ved SLE bliver T- og B-celler i kroppens immunsystem aktiveret, fordi immunsystemet udsættes for antigener fra kroppens egne apoptotiske celler eller som følge af celleskade, der kan være opstået pga. infektion eller ved miljømæssige faktorer. Aktiveringen af T- og B-celler leder til dannelse af patogene autoantistoffer mod nukleinsyrer og proteinkomplekser i cellekernen, som ved dannelse af immunkomplekser leder til vævs- og organskade [6].

SLE har et varieret og sammensat sygdomsbillede, og de kliniske tegn og forandringer i blodprøver er omfattende og vekslende [1,2]. Tidlige, uspecifikke symptomer kan blandt andet være træthed og udmattelse, sår i munden, ledsmerter, hævede lymfeknuder og brystmerter [1]. Hos op til 85 % af patienter ses hudinvolvering, blandt andet lysinduceret udslæt og sommerfugleudslæt i ansigtet, der viser sig som et rødt udslæt over næseryg og kind [1]. Hos ca. 90 % af patienter opstår smerter og hævelse i leddene. Patienter kan også have symptomer fra hjerte-kar-systemet (hjerterindebetændelse eller væske i hjertesækken), lungerne (væske i lungerne), mave-tarmsystemet (nedsat appetit og væggtab) eller hæmatologiske symptomer (nedsat antal hvide blodlegemer, nedsat antal blodplader, nedsat antal røde blodlegemer) og lav komplement (C3 og/eller C4) [2–4]. Symptomer fra nervesystemet findes hos omtrent 50 %. Det kan være symptomer som hovedpine, svimmelhed, epileptiske anfald, lammelser, hjernenerveudfald, nervesmerter, delirium og psykose [1,4]. Hvis der er alvorlig nyrepåvirkning, klassificeres sygdommen som lupus nefritis.



Ved SLE ses autoantistoffer. Antinukleare antistoffer (ANA) ses hos > 98 % af patienter, mens antistoffer for dobbeltstrengt DNA (anti-dsDNA) ses hos ca. 80 % af patienter, og antiphospholipid-antistoffer ses hos ca. 40 %.

Sværhedsgraden af sygdommen er varierende. Ofte har patienter løbende symptomer, som ikke leder til, at sygdommen diagnosticeres, før der efter en årrække kan tegnes et samlet billede, som leder til diagnosen SLE. På diagnosetidspunktet vil nogle patienter have alvorlig organtruende sygdom, mens andre patienter har mildere symptomer. Der kan over tid ske forværring og episodisk opblussen af sygdommen, mens sygdommen i andre perioder kan være i ro. Ved behandling vil sygdommen hos nogle patienter gå i ro efter en årrække, hvorefter patienterne ikke længere har symptomer. Sygdommen kan dog hos nogle patienter blusse op på ny flere gange i løbet af patienternes levetid. Patienter med SLE har ofte komorbiditet, som løbende udvikler sig og bliver mere betydelig med alderen. Denne komorbiditetsbyrde accentueres ofte af langtidsbivirkninger til højdosis glukokortikoidbehandling i form af øget forekomst af hypertension, iskæmisk hjertesygdom, diabetes og knogleskørhed.

Der eksisterer en række forskellige redskaber, som kan anvendes ved diagnosticering af SLE og til at definere sygdomsaktivitet, men der er ikke bred konsensus omkring, hvilket redskab der giver det mest præcise billede af sygdomsaktiviteten [8].

EULAR (*The European Alliance of Associations for Rheumatology*)/ACR (*American College of Rheumatology*)-klassifikationskriterier for SLE anvendes især som et redskab til at diagnosticere sygdommen. Patienter skal være positive for ANA og derudover have  $\geq 10$  point ud af 51 mulige indenfor 7 kliniske og 3 serologiske domæner, hvor hæmatologiske, neuropsykiatriske, mukokutane, muskoskeletale og nefrologiske kriterier indgår [4].

*Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000* (SLEDAI-2K) anvendes til en samlet vurdering af sygdomsaktivitet. Sygdomsaktiviteten vurderes ved tilstedeværelse eller nylig tilstedeværelse af 24 kliniske eller serologiske manifestationer, som vægtes og giver en samlet score mellem 0 og 105 [9,10]. *British Isles Lupus Assessment Group 2004* (BILAG-2004) vurderer sygdomsaktivitet ved kliniske og serologiske manifestationer på tværs af 9 organsystemer, hvorved der opnås en score for hvert organsystem på en skala fra A (mest aktive sygdom) til E (ingen nuværende eller tidligere aktivitet) [11].

Sygdomsaktiviteten kan ved hjælp af disse værktøjer inddeles i mild, moderat eller svær sygdom (Tabel 1-1). Inddelingen ved hjælp af SLEDAI-2K og BILAG-2004 anvendes hovedsageligt i kliniske studier. I dansk klinisk praksis vurderes sygdomsaktivitet særligt på baggrund af patientens behov for glukokortikoid, og hvorvidt der er tilkommet yderligere sygdomsmanifestationer eller sygdomsopblussen. SLEDAI-score anvendes i dansk klinisk praksis til at monitorere sygdomsaktivitet hos patienten [2].



**Tabel 1-1. Inddeling af sygdommens alvorlighed ved hjælp af SLEDAI-2K og BILAG-2004 score**

	Mild	Moderat	Svær
Klinisk beskrivelse	Stabil sygdom uden livstruende organinvolvering, som hovedsageligt manifesterer sig som arthritis, mukokutane læsioner og mild pleuritis (lungehindebetændelse).	Alvorlige manifestationer, som kan lede til kroniske skader, hvis ubehandlet.	Organ- eller livstruende sygdom.
SLEDAI-2K-score	< 6	6-12	> 12
BILAG-2004 score	1 BILAG B-score	≥ 2 BILAG B-score	≥ 1 BILAG A-score

Patienter med SLE har en øget risiko for hjerte-kar-sygdom og død sammenlignet med den øvrige befolkning [5]. Et dansk kohorte-studie har vist, at patienter med SLE har en hazard ratio for hjerte-kar-sygdom på 2,05 (95 % CI: 1,83; 2,30) og en hazard ratio for død uanset årsag på 2,21 (95 % CI: 2,03; 2,41) sammenlignet med den generelle befolkning [5].

Forekomsten af SLE anslås til ca. 15-50 pr. 100.000. Sygdommen er ni gange så hyppig hos kvinder som hos mænd, og det er først og fremmest yngre og midaldrende kvinder, der rammes [1]. Ansøger estimerer, at der i 2022 er 2.453 voksne patienter med SLE i Danmark, hvoraf 802 patienter har moderat til svær aktiv, autoantistof-positiv SLE på trods af nuværende behandling. Ca. 50 patienter om året er i dag i biologisk behandling, og vil være kandidater til behandling med anifrolumab.

### 1.3 Anifrolumab

Anifrolumab er et humant immunglobulin G1k monoklonalt antistof, der binder til type I-interferonreceptoren (IFNAR1). Bindingen forhindrer signalering gennem receptoren og dermed den biologiske aktivitet af receptoren. Binding af anifrolumab til receptoren medfører også internalisering af IFNAR1, så niveauerne af receptoren på celleoverfladen reduceres. Ved at blokere receptoren forhindres IFN-responsiv genekspression, og inflammatoriske og immunologiske processer hæmmes. Plasmacelledifferentiering blokeres, og dette normaliserer perifere T-celleundergrupper, hvilket genopretter balancen mellem adaptiv og medfødt immunitet, der er dysreguleret i SLE [12].

Anifrolumab er indiceret som tillægsbehandling til behandling af voksne patienter med moderat til svær aktiv, autoantistof-positiv SLE, uanset standardbehandling. Anifrolumab har ikke andre indikationer.

Anifrolumab 300 mg administreres som en intravenøs (IV) infusion over 30 minutter hver fjerde uge. Behandlingen fortsættes, så længe der fortsat er sygdomsaktivitet.



Lægemidlet har ikke orphan drug status og har ikke været igennem accelerated assessment hos EMA.

## 1.4 Nuværende behandling

Behandling af SLE afhænger af sygdommens sværhedsgrad, samt hvilket organsystem der er involveret [6]. I dansk klinisk praksis følger behandling en "Treat to target"-tilgang, i overensstemmelse med EULARs gældende retningslinjer, hvor målet for behandlingen er remission [2,7]. Fuldstændig remission ses sjældent, og i praksis er behandlingsmålet derfor at opnå lav sygdomsaktivitet for at forebygge organskader og sygdomsopblussen og for at minimere komorbiditet og risiko for død [2,7].

Hydroxyklorokin (HCQ), som er et malarialægemiddel, anbefales til alle patienter med SLE til forebyggelse af sygdomsforværring. Glukokortikoid har god effekt på sygdomsaktiviteten af SLE og anvendes ved alvorlige organmanifestationer, hvor hurtig immunosuppression er nødvendig [2,7]. Langvarig behandling med glukokortikoid kan i sig selv medføre organskader, og dosis af glukokortikoid ved længere tids behandling bør derfor forsøgt minimeret til under 7,5 mg prednisolon eller tilsvarende/dag, og udtrapning bør altid forsøges [2,7].

En række immundæmpende behandlinger anbefales til længerevarende behandling, som kan være med til at mindske behovet for glukokortikoider. I dansk klinisk praksis anvendes fortrinsvis azathioprin og methotrexat (MTX). Mycophenolat mofetil, calcineurininhibitorer og cyclophosphamid kan anvendes ved betydelig sygdomsaktivitet eller ved truende organinvolvement, og andre immundæmpende lægemidler kan anvendes i særlige tilfælde [2].

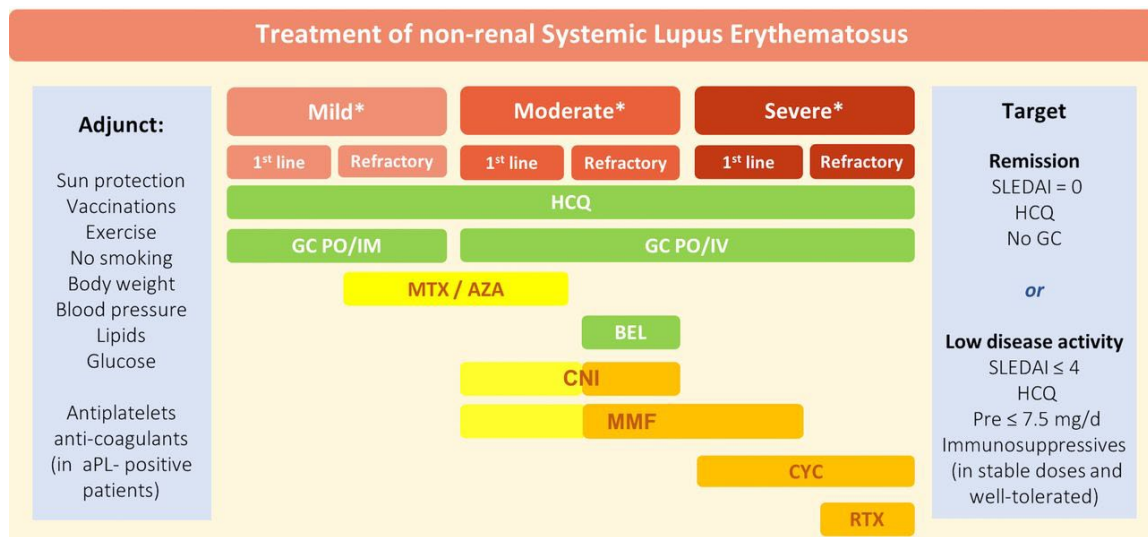
Rituximab er et B-celledepleterende lægemiddel, der ikke har indikation til SLE, men anvendes i særlige tilfælde, hvis der er alvorlig sygdomspåvirkning og manglende effekt eller kontraindikation overfor øvrige lægemidler [2,7].

Hvis sygdommen er aktiv på trods af ovenstående behandling, og det ikke er muligt at reducere behovet for glukokortikoid, kan behandling med biologiske lægemidler igangsættes. Belimumab er et B-celledepleterende lægemiddel, som anvendes i kombination med HCQ, glukokortikoid og evt. immunsupprimerende behandling hos patienter med både klinisk og serologisk aktivitet [2,7]. Belimumab anvendes som glukokortikoidbesparende behandling til patienter med moderat aktiv sygdom. Patienter med alvorlig sygdomsaktivitet som akut nyresygdom eller lupus i centralnervesystemet behandles fortrinsvis med glukokortikoid og er ikke kandidater til behandling med belimumab. Belimumab gives som IV-behandling i en dosis på 10 mg/kg med induktionsbehandling på dag 0, 14 og 28 og herefter hver 4. uge eller som subkutan injektion én gang ugentligt. Belimumab har størst effekt hos patienter, som behandles med glukokortikoid i en dosis svarende til > 7,5 mg prednisolon/dag og har serologisk aktivitet med kutane, muskuloskeletale og serologiske manifestationer [7].

Figur 1.1 viser et overblik over de forskellige lægemidler, der anvendes til behandling af SLE, afhængigt af sygdommens sværhedsgrad.



**Figur 1.1 2019 EULAR-retningslinjer for behandling af SLE uden alvorlig nyrepåvirkning (lupus nefritis) [7]. Anifrolumab vil indgå på samme sted i behandlingsalgoritmen som belimumab.**



aPL, antiphospholipid antibodies; AZA, azathioprine; BEL, belimumab; BILAG: British Isles Lupus Assessment Group disease activity index; CNIs, calcineurin inhibitors; CYC, cyclophosphamide; GC, glucocorticoids; HCQ, hydroxychloroquine; IM, intramuscular; MMF, mycophenolate mofetil; MTX, methotrexate; Pre, prednisone; PO, per os; RTX, rituximab; PLTs: Platelets; SLEDAI, Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index.

Anifrolumab vil indgå i behandlingsalgoritmen samme sted som belimumab.

Der er mindre forskelle mellem indikationerne for anifrolumab og belimumab. Mens anifrolumab er indiceret ved moderat til svær aktiv, autoantistof-positiv SLE, er belimumab indiceret ved aktiv, autoantistofpositiv SLE med en høj grad af sygdomsaktivitet (f.eks. positiv anti-dsDNA og lavt komplementniveau). I dansk klinisk praksis vil det dog være den samme patientpopulation, som er kandidater til begge behandlinger.

## 2. Effekt og sikkerhed

### 2.1 Litteratursøgning

Ansøger har udført en systematisk litteratursøgning frem til den 11. marts 2021. Litteratursøgningen havde til formål at identificere relevante studier til at vurdere effekt og sikkerhed af anifrolumab sammenlignet med belimumab ved behandling af SLE. Der blev ikke fundet direkte sammenlignende studier mellem lægemidlerne. Søgningen resulterede i seks publikationer fra seks forskellige studier, tre for hvert lægemiddel. TULIP-1, TULIP-2 og MUSE sammenligner anifrolumab med placebo som tillæg til standardbehandling hos voksne patienter med aktiv sygdom. BLISS-52, BLISS-76 og BLISS-





SC sammenligner belimumab med placebo som tillægsbehandling til standardbehandling hos voksne patienter med aktiv sygdom.

Medicinrådet accepterer litteratursøgningen.



## 2.2 Kliniske studier

Medicinerådet har baseret vurderingen af effekt og sikkerhed for intervention og komparator på følgende studier:

**Tabel 2-1. Studier, som indgår i Medicinerådets vurdering af anifrolumab til behandling af SLE**

Studienavn [NCT- nummer]	Population	Intervention	Komparator	Effekt mål	Anvendt i den sundhedsøkonomiske analyse
TULIP 2 NCT02446899 [13]	Voksne patienter med moderat til svær aktiv autoantistof-positiv SLE med utilstrækkeligt respons på standardbehandling.	Anifrolumab 300 mg IV hver fjerde uge i 48 uger.	Placebo IV injektion hver fjerde uge i 48 uger.	<ul style="list-style-type: none"><li>• BICLA (The British Isles Lupus Assessment Group (BILAG)-based Composite Lupus Assessment)-respons (uge 52)</li><li>• BICLA-respons hos patienter, der har højt IFN ved baseline (uge 52)</li><li>• Vedvarende reduktion i dosis af oral glukokortikoid (uge 40 og 52)</li><li>• <math>\geq 50</math> % reduktion i CLASI (Cutaneous Lupus Erythematosus Disease)</li></ul>	Effekt og bivirkningsdata anvendes som begrundelse for valg af sundhedsøkonomisk modeltype (omkostningsminimeringsanalyse).



Studienavn [NCT- nummer]	Population	Intervention	Komparator	Effekt mål	Anvendt i den sundhedsøkonomiske analyse
				Area and Severity Index) aktivitetsscore (uge 12) <ul style="list-style-type: none"><li>• <math>\geq 50</math> % reduktion i antal ømme og hævede led (uge 52)</li><li>• Årlig rate af sygdomsopblussen (uge 52)</li><li>• SRI(4) (SLE responder index) eller højere (uge 52)</li></ul>	
TULIP 1 NCT02446912 [14]	Voksne patienter med moderat til svær aktiv autoantistof-positiv SLE med utilstrækkeligt respons på standardbehandling.	Anifrolumab 150 mg IV hver fjerde uge i 48 uger eller anifrolumab 300 mg IV hver fjerde uge i 48 uger.	Placebo IV-injektion hver fjerde uge i 48 uger.	<ul style="list-style-type: none"><li>• SRI(4) eller højere (uge 52)</li><li>• SRI(4) hos patienter, der har højt IFN ved baseline (uge 52)</li><li>• Vedvarende reduktion i dosis af oral kortikosteroid (uge 40-52)</li><li>• <math>\geq 50</math> % reduktion i CLASI aktivitetsscore (uge 12)</li><li>• SRI(4) ved uge 24</li></ul>	Effekt og bivirkningsdata anvendes som begrundelse for valg af sundhedsøkonomisk modeltype (omkostningsminimeringsanalyse).



Studienavn [NCT- nummer]	Population	Intervention	Komparator	Effekt mål	Anvendt i den sundhedsøkonomiske analyse
				<ul style="list-style-type: none"> <li>• Årlig rate af sygdomsopblussen (uge 52)</li> <li>• BICLA-respons (uge 52)</li> <li>• <math>\geq</math> SRI(5-8) (uge 52)</li> <li>• PGA (<i>physicians global assesment</i>)-score</li> <li>• SLEDAI-2K-score</li> <li>• BILAG-score</li> <li>• Reduktion i antal hævede og ømme led</li> <li>• <math>\geq</math> 50 % reduktion i CLASI aktivitetsscore (uge 52)</li> </ul>	
MUSE NCT01438489 [15]	Patienter med kronisk moderat til svær aktiv SLE med utilstrækkeligt respons på standardbehandling.	Anifrolumab 300 mg IV hver fjerde uge i 48 uger eller anifrolumab 1000 mg IV hver fjerde uge i 48 uger.	Placebo IV injektion hver fjerde uge i 48 uger.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• SRI(4)-respons og vedvarende reduktion i dosis oral glukokortikoid (uge 12 til 24) (uge 40 til 52)</li> <li>• <math>\geq</math> 50 % reduktion i CLASI aktivitetsscore (uge 12)</li> </ul>	Effekt og bivirkningsdata anvendes som begrundelse for valg af sundhedsøkonomisk modeltype (omkostningsminimeringsanalyse).



Studienavn [NCT- nummer]	Population	Intervention	Komparator	Effekt mål	Anvendt i den sundhedsøkonomiske analyse
				<ul style="list-style-type: none"> <li>• 50 % reduktion i antal hævede og ømme led</li> <li>• BICLA-respons</li> </ul>	
BLISS-76 NCT00410384 [16]	Voksne patienter med aktiv, autoantistof-positiv SLE med utilstrækkeligt respons på standardbehandling.	Belimumab 1 mg/kg IV eller belimumab 10mg/kg IV på dag 0, 14, 28 og herefter hver 28. dag i 72 uger.	Placebo IV på dag 0, 14, 28 og herefter hver 28. dag i 72 uger.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• SRI-responsrate (uge 52) (uge 76)</li> <li>• <math>\geq 4</math> point reduktion i SELENA-SLEDAI (<i>Safety of Estrogens in Lupus National Assessment-SLEDAI</i>) score (uge 52)</li> <li>• PGA (uge 24)</li> <li>• SF-36 PCS (<i>36-Item Short Form Survey physical component score</i>) (uge 24)</li> <li>• <math>\geq 25</math> % reduktion i dosis oral glukokortikoid (uge 40-52)</li> </ul>	Effekt og bivirkningsdata anvendes som begrundelse for valg af sundhedsøkonomisk modeltype (omkostningsminimeringsanalyse).
BLISS-52 NCT00424476	Voksne patienter med aktiv, autoantistof-positiv SLE med	Belimumab 1 mg/kg IV eller belimumab 10 mg/kg IV på dag 0, 14, 28 og	Placebo IV eller placebo IV samtidig med standardbehandling på dag	<ul style="list-style-type: none"> <li>• SRI responsrate (uge 52)</li> </ul>	Effekt og bivirkningsdata anvendes som begrundelse for valg af



Studienavn [NCT- nummer]	Population	Intervention	Komparator	Effekt mål	Anvendt i den sundhedsøkonomiske analyse
[17]	utilstrækkeligt respons på standardbehandling.	herefter hver 28. dag i 48 uger.	0, 14, 28 og herefter hver 28. dag i 72 uger.	<ul style="list-style-type: none"><li>• <math>\geq 4</math> point reduktion i SELENA SLEDAI score (uge 52)</li><li>• PGA (uge 24)</li><li>• SF-36 PCS (uge 24)</li><li>• 25 % reduktion i dosis oral glukokortikoid (uge 40-52)</li></ul>	sundhedsøkonomisk modeltype (omkostningsminimeringsanalyse).
BLISS-SC NCT01484496 [18]	Voksne patienter med aktiv, autoantistof-positiv SLE med utilstrækkeligt respons på standardbehandling.	Belimumab 200 mg SC dag 0 og herefter hver 7. dag (ugentligt) frem til uge 51.	Placebo SC dag 0 og herefter hver 7. dag (ugentligt) frem til uge 51.	<ul style="list-style-type: none"><li>• SRI-responsrate (uge 52)</li><li>• Tid til første alvorlige sygdomsopblussen</li><li>• <math>\geq 25</math> % reduktion i dosis oral glukokortikoid</li></ul>	Effekt og bivirkningsdata anvendes som begrundelse for valg af sundhedsøkonomisk modeltype (omkostningsminimeringsanalyse).

Ansøgning baserer sig på studierne, som er præsenteret i Tabel 2-1. Også data fra firmaets fortrolige clinical study report (CSR) for effekt målene: Andelen af patienter, der opnår mindst 4 point reduktion i SLEDAI-score og andelen af patienter med én ny BILAG A eller to nye BILAG B-scoringer, indgår i ansøgningen. Medicinrådet har derudover suppleret med EMAs EPARer og produktresuméer for anifrolumab og belimumab.

#### Øvrige studier

Effekten af anifrolumab hos gravide kvinder med SLE skal undersøges i et post-marketing databasestudie [19,20]. Risikoen for cancer hhv. risikoen for alvorlige infektioner skal undersøges i to kohortestudier [20]. Markedsføringstilladelsen for anifrolumab er ikke betinget af disse studier [20].



Effekt og sikkerhed af anifrolumab til behandling af patienter med lupus nefritis bliver undersøgt i et randomiseret, placebokontrolleret fase 3-studie [21].



### 2.2.1 MUSE, TULIP-1 og TULIP-2

Effekt og sikkerhed af anifrolumab vs. placebo er undersøgt i tre randomiserede, dobbelt-blindede, placebo-kontrollerede studier: MUSE (fase 2b), TULIP-1 (fase 3) og TULIP-2 (fase 3). I studierne indgik voksne patienter, som opfyldte ACR-klassifikationskriterierne for SLE og var diagnosticeret med SLE mindst 24 uger før de indgik i studierne.

Inklusionskriterierne i studierne var følgende:

- SLEDAI-2K-score for sygdomsaktivitet på mindst 6 (fratalt point fra feber, lupushovedpine og organiske psykiske lidelser)
- Klinisk SLEDAI-2K-score på mindst 4 (fratalt point for laboratorieprøver)<sup>1</sup>
- BILAG-2004-score med mindst en A-score eller mindst to B-scorer
- *Physicians global assessment* (PGA) score på mindst 1 på en skala fra 0-3
- Serumpositiv for ANA, anti-dsDNA antistoffer eller anti-Smith antistoffer

Patienter skulle være i stabil behandling med enten glukokortikoid, HCQ, azathioprin, mizoribin, mycophenolatmofetil, mycophenolsyre eller MTX. Patienter med alvorlig aktiv lupus nefritis eller svær aktiv lupus i centralnervesystemet var ekskluderet fra studiet.

I MUSE blev patienter randomiseret 1:1:1 til placebo (n=102), anifrolumab 300 mg (n=99) eller anifrolumab 1000 mg (n=104) i tillæg til eksisterende behandling.

I TULIP-1 blev patienter randomiseret 2:1:2 til placebo (n=184), anifrolumab 150 mg (n=93) eller anifrolumab 300 mg (n=180) i tillæg til eksisterende behandling.

I TULIP-2 blev patienter randomiseret 1:1 til placebo (n=181) eller anifrolumab 300 mg (n=184) i tillæg til standardbehandling.

Randomiseringen var i alle tre studier stratificeret efter SLEDAI-2K-score (< 10 eller ≥ 10), dosis af orale glukokortikoider (prednison eller tilsvarende < 10 mg/dag eller ≥ 10 mg/dag) og type 1-interferon gensignatur (høj eller lav).

Patienter modtog infusion med anifrolumab eller placebo hver fjerde uge frem til uge 48, og den sidste vurdering af patienterne var ved uge 52. Herefter kunne patienter indgå i et separat langtidsstudie (kun muligt i fase 3-studierne TULIP-1 og TULIP-2) eller fortsætte i studiet i yderligere 8 uger (obligatorisk i MUSE) for at vurdere lægemidlets sikkerhed indtil 12 uger efter sidste dosis.

I TULIP-1 og 2 blev baggrundbehandlingen kontrolleret jf. protokollen: For patienter, som ved baseline modtog glukokortikoid svarende til 10 mg/dag eller mere oral prednison, var det et krav, at dosis blev forsøgt reduceret svarende til ≤ 7,5 mg/dag prednison mellem uge 8 og uge 40. I TULIP-2 skulle glukokortikoid-dosis holdes stabil de sidste 12 uger af studiet.

---

<sup>1</sup> Dette var et inklusionskriterium i TULIP-1 og 2, men ikke i MUSE





I MUSE blev investigator opfordret til at forsøge at reducere dosis af glukokortikoid i løbet af studietiden, men det var ikke et krav. Patienter kunne midlertidigt øge deres dosis af glukokortikoid i løbet af studietiden én gang mellem uge 1 og uge 10 og én gang mellem uge 24 og uge 40. Dosis skulle reduceres til det tidligere niveau igen i løbet af to uger.

I MUSE var det primære effektmål et sammensat effektmål af SRI(4) ved uge 24 og en vedvarende reduktion i dosis af glukokortikoid mellem uge 12 og 24 svarende til mindre end 10 mg prednison/dag eller lavere end dosis ved uge 1.

I TULIP-1 var det primære effektmål SRI(4) ved uge 52.

I TULIP-2 blev det primære effektmål ændret inden studiets afslutning fra andelen af patienter, der opnåede SRI(4) ved uge 52 til andelen af patienter, der havde BICLA-respons ved uge 52. Ændringen skete efter, at TULIP-1 var gennemført, men før afblænding af data fra TULIP-2.

Effekt- og sikkerhedsanalyser blev i alle tre studier foretaget på mITT-populationen (alle randomiserede patienter, som havde modtaget mindst én dosis lægemiddel/placebo). I MUSE blev effekt- og sikkerhedsanalyser desuden foretaget for en mITT-subpopulation af patienter med høj IFN-gensignatur ved baseline.

### **2.2.2 BLISS-53, BLISS-76 og BLISS-SC**

BLISS-52, BLISS-76 og BLISS-SC var randomiserede, dobbelt-blindede, placebo-kontrollerede fase 3-studier af belimumab vs. placebo hos voksne patienter. BLISS-52 og BLISS-76 undersøgte effekt og sikkerhed af belimumab IV, mens BLISS-SC undersøgte effekt og sikkerhed af belimumab SC. Patienter skulle opfylde ACR-klassifikationskriterierne for SLE, have aktiv sygdom og være serumpositive for ANA eller anti-dsDNA antistoffer. I BLISS-52 og 76 var aktiv sygdom defineret som SELENA-SLEDAI-score på mindst 6, mens patienter i BLISS-SC skulle have en SELENA-SLEDAI-score på mindst 8 ved inklusion i studiet. I mindst 30 dage inden screening skulle patienter have været i stabil behandling med glukokortikoid, NSAID, HCQ eller immunsupprimerende lægemidler. Patienter med alvorlig aktiv lupus nefritis eller svær aktiv lupus i centralnervesystemet var ekskluderet fra studiet.

I BLISS-52 blev patienter randomiseret 1:1:1 til placebo (n=287), belimumab IV 1 mg/kg (n=288) eller belimumab IV 10 mg/kg (n=290) i tillæg til standardbehandling.

I BLISS-76 blev patienter randomiseret 1:1:1 til placebo (n=275), belimumab IV 1 mg/kg (n=271) eller belimumab IV 10 mg/kg (n=273) i tillæg til standardbehandling.

I BLISS-SC blev patienter randomiseret 2:1 til belimumab IV 200 mg (n=280) eller placebo (n=556) i tillæg til standardbehandling.

Randomiseringen var i alle tre studier stratificeret efter SELENA-SLEDAI-score (6-9 vs.  $\geq 10$ ) og etnicitet. I BLISS-52 og 76 var randomiseringen desuden stratificeret efter koncentration af protein i urinen ( $< 2$  g/døgn vs.  $\geq 2$  g/døgn), mens randomiseringen var



stratificeret efter niveauer af komplementsystemets proteiner (patienter som havde vs. ikke havde lav C3 og/eller C4) i BLISS-SC.

I BLISS-52 og 76 modtog patienter IV-infusion med belimumab eller placebo på dag 0, 14 og 28 og herefter hver 28. dag frem til uge 48. Studiet forløb frem til uge 52 (BLISS-52) eller 72 (BLISS-76). I BLISS-SC modtog patienter subkutan injektion med belimumab eller placebo én gang ugentligt frem til uge 52.

I BLISS-52 og BLISS-76 var ændringer i baggrundsbehandlingen tilladt frem til uge 16 for immunsupprimerende lægemidler og frem til hhv. uge 16 (BLISS-76) eller 24 (BLISS-52) for HCQ, men der kunne ikke tilføjes nye immunsupprimerende eller biologiske lægemidler. Angiotensin-konverterende lægemidler kunne ikke tilføjes efter 4. måned, og statiner kunne ikke tilføjes efter 6. måned.

I BLISS-52 kunne glukokortikoid-dosis øges én gang frem til uge 24, men dosis skulle efterfølgende reduceres til højst 25 % af dosis ved baseline eller 5 mg højere end dosis ved baseline. Investigatorer kunne reducere glukokortikoid-dosis baseret på en klinisk vurdering.

I BLISS-76 var der ingen begrænsninger i brug af glukokortikoid frem til uge 24. Efter uge 24 måtte dosis skiftevis være højst 25 % højere end dosis ved baseline/maks. 5 mg højere end dosis ved baseline eller være samme dosis som ved baseline. Investigator kunne reducere glukokortikoid-dosis baseret på en klinisk vurdering.

Det primære effektmål i alle tre studier var andelen af patienter, der opnåede SRI(4)-respons ved uge 52. Effekt- og sikkerhedsanalyser blev foretaget på MITT-populationerne (alle randomiserede patienter, som havde modtaget mindst én dosis lægemiddel/placebo).

## 2.3 Population, intervention, komparator og effektmål

Tabel 2-2. Oversigt over PICO i ansøgningen og Medicinrådets vurdering af disse

	Anvendt i sammenligning af effekt og sikkerhed	Medicinrådets vurdering	Anvendt i sundhedsøkonomisk analyse
<b>Population</b>	Patienter med moderat til svær aktiv autoantistof-positiv SLE på trods af standard-behandling.	Medicinrådet accepterer populationen.	Patientpopulationen i den sundhedsøkonomiske analyse baseres på data for patienter randomiseret til Europæiske sites i TULIP-1 eller TULIP-2.
<b>Intervention</b>	Anifrolumab 300 mg IV hver 4. uge.	Dosis er i overensstemmelse med produktresuméet, og det forventes at være den	Anifrolumab 300 mg IV hver 4. uge.



	Anvendt i sammenligning af effekt og sikkerhed	Medicinrådets vurdering	Anvendt i sundhedsøkonomisk analyse
		dosis, som vil blive anvendt i dansk klinisk praksis.	
<b>Komparator</b>	Belimumab IV 10 mg/kg indgivet på dag 0, 14 og 28 og herefter hver 4. uge  Belimumab SC 200 mg én gang ugentligt.	Medicinrådet accepterer komparator.	Belimumab IV 10 mg/kg indgivet på dag 0, 14 og 28 og herefter hver 4. uge  Belimumab SC 200 mg én gang ugentligt.
<b>Effektmål</b>	Andel patienter med glukokortikoid-dosis reduceret til $\leq 7,5$ mg prednison/dag i uge 40-52  Andel patienter med ny BILAG 1A eller 2B sygdomsopblussen frem til uge 52  Andel patienter med SLEDAI $\geq 4$ points reduktion ved uge 52  Andel patienter med SRI(4)-respons ved uge 52	Medicinrådet accepterer de valgte effektmål.  Medicinrådet betragter effektmålene "vedvarende reduktion i glukokortikoid-dosis" og sygdomsopblussen som de vigtigste effektmål.  Medicinrådet har inkluderet en narrativ gennemgang af livskvalitet i studierne.	Medicinrådet vurderer, at anifrolumab og belimumab er ligeværdige i forhold til effekt og sikkerhed. Der indgår derfor ingen effektmål i den sundhedsøkonomiske analyse.

### 2.3.1 Population

Populationen i ansøgningen er patienter med moderat til svær aktiv autoantistof-positiv SLE på trods af standardbehandling.

Baselinekarakteristika for populationerne i de kliniske studier fremgår af Tabel 2-3 og Tabel 2-4.



Tabel 2-3. Baselinekarakteristika for patienter i anifrolumab-studier

	TULIP-2		TULIP-1		MUSE	
	Anifrolumab 300 mg (N = 180)	Placebo (N = 182)	Anifrolumab 300 mg (N = 180)	Placebo (N = 184)	Anifrolumab 300 mg (N = 99)	Placebo (N = 102)
Alder (år), gennemsnit (SD)	43,1 (12,0)	41,1 (11,5)	42,0 (12,0)	41,0 (12,3)	39,1 (11,9)	39,3 (12,9)
Kvinder, n (%)	168 (93,3)	170 (93,4)	165 (91,7)	171 (92,9)	93 (93,9)	93 (91,2)
Etnicitet, n (%)						
• Kaukasisk	110 (61,1)	107 (58,8)	125 (69,4)	137 (74,5)	35 (35,4)	41 (40,2)
• Sort/afro-amerikansk	17 (9,4)	25 (13,7)	29 (16,1)	23 (12,5)	19 (19,2)	12 (11,8)
• Asiatisk	30 (16,7)	30 (16,5)	11 (6,1)	5 (2,7)	3 (3,0)	13 (12,7)
• Anden	23 (12,8)	20 (11,0)	15 (8,3)	18 (9,8)	42 (42,4)	36 (35,3)
Sygdomsvarighed (år), gennemsnit (SD)	10,9 (9,1)	9,0 (8,3)	9,7 (8,1)	8,6 (7,5)	8,0 (6,4)	7,5 (7,2)
SLEDAI-2K-score						
Gennemsnit (SD)	1,4 (3,6)	1,5 (3,9)	11,3 (4,0)	1,6 (3,5)	10,7 (3,7)	11,1 (4,4)
• ≥ 10, n (%)	129 1,7)	131 (72,0)	125 9,4)	135 (73,4)	59 (59,6)	61 (59,8)
BILAG 1A eller 2B score, n (%)	172 (95,6)	173 (95,1)	172 (95,6)	168 (91,3)	93 (93,9)	97 (95,1)
PGA score, gennemsnit (SD)	1,7 (0,4)	1,8 (0,4)	1,9 (0,4)	1,8 (0,4)	1,9 (0,4)	1,8 (0,4)
CLASI aktivitets-score						
• Gennemsnit (SD)	8,9 (7,9)	1,6 (7,8)	8,5 (7,3)	8,1 (6,7)	7,5 (6,3)	6,7 (5,1)
• ≥ 10, n (%)	49 27,2)	40 (22,0)	58 (32,2)	54 (29,3)	27 (28,3)	26 (25,5)
Type 1 IFN-gensignatur høj, n (%)	150 (83,3)	151 (83,0)	148 (82,2)	151 (82,1)	75 (75,8)	76 (74,5)
Modtager prednisolon, n (%)	141 (78,3)	151 (83,0)	150 (83,3)	153 (83,2)	79 (79,8)	88 (86,3)
• Dosis (mg/dag), gennemsnit (SD)	8,3 (7,2)	8,9 (8,0)	10,7 (11,9)	1,9 (8,3)	11,3 (6,4)	12,8 (8,1)
• > 7,5 mg/dag, n (%)	88 (48,9)	85 (46,7)	103 (57,2)	103 (56,0)	59 (59,6)	68 (66,7)
• ≥ 10 mg/dag, n (%)	87 (48,3)	83 (45,6)	103 (57,2)	102 (55,4)	59 (59,6)	64 (62,7)
Modtager immunsupprimerende midler, n (%)	88 (48,9)	86 (47,3)	85 (47,2)	91 (49,5)	51 (51,5)	46 (45,1)
• Mycophenolat	23 (12,8)	23 (12,6)	31 (17,2)	22 (12,0)	11 (11,1)	11 (10,8)
• Azathioprin	30 (16,7)	27 (14,8)	32 (17,8)	34 (18,5)	23 (23,2)	19 (18,6)
• MTX	34 (18,9)	35 (19,2)	22 (12,2)	38 (20,7)	19 (19,2)	16 (15,7)
Modtager HCQ, n (%)	119 (66,1)	133 (73,1)	124 (68,9)	134 (72,8)	76 (76,8)	75 (73,5)
Biomarkører, n (%)						
• ANA-positive	160 (88,9)	165 (90,7)	164 (91,1)	165 (89,7)	98 (99,0)	99 (97,1)
• Anti-dsDNA-positive	86 (47,8)	73 (40,1)	81 (45,0)	82 (44,6)	56 (55,6)	66 (64,7)
• Lav C3 concentration	72 (40,0)	72 (39,6)	58 (32,2)	65 (35,3)	28 (28,3)	43 (42,2)
• Lav C4 concentration	49 (27,2)	46 (25,3)	35 (19,4)	39 (21,2)	21 (21,2)	25 (24,5)



**Tabel 2-4. Baselinekarakteristika for patienter i belimumab-studier**

	BLISS-52		BLISS-76		BLISS-SC	
	Belimumab 10mg/kg (N = 290)	Placebo (N = 287)	Belimumab 10 mg/kg (N = 273)	Placebo (N = 275)	Belimumab 200 mg (N = 556)	Placebo (N = 280)
Alder (år), gennemsnit (SD)	35,4 (10,8)	36,2 (11,8)	40,5 (11,1)	40,0 (11,9)	38,1 (12,1)	39,6 (12,6)
Kvinder, n (%)	280 (96,6)	270 (94,1)	259 (94,9)	252 (91,6)	521 (93,7)	268 (95,7)
Etnicitet, n (%)						
• Kaukasisk	71 (24,5)	82 (28,6)	189 (69,2)	188 (68,4)	326 (58,6)	160 (57,1)
• Sort/afro-amerikansk	11 (3,8)	11 (3,8)	39 (14,3)	39 (14,2)	56 (10,1)	30 (10,7)
• Asiatisk	116 (40,0)	105 (36,6)	11 (4,0)	11 (4,0)	119 (21,4)	63 (22,5)
• Anden	92 (31,7)	89 (31,0)	34 (12,5)	36 (13,1)	55 (9,9)	27 (9,6)
Sygdomsvarighed (år), gennemsnit (SD)	5,0 (5,1)	5,9 (6,2)	7,2 (7,5)	7,4 (6,7)	6,4 (6,6)	6,8 (6,8)
SELENA-SLEDAI-score						
Gennemsnit (SD)	10,0 (3,9)	9,7 (3,6)	9,5 (3,6)	9,8 (4,0)	10,5 (3,2)	10,3 (3,0)
• ≥ 10, n (%)	160 (55,2)	158 (55,1)	136 (49,8)	140 (50,9)	352 (63,3)	168 (60,0)
BILAG 1A eller 2B score, n (%)	172 (59,3)	166 (57,8)	160 (58,6)	187 (68,0)	388 (69,8)	210 (75,0)
PGA score, gennemsnit (SD)	1,4 (0,5)	1,4 (0,5)	1,4 (0,5)	1,5 (0,5)	1,6 (0,4)	1,5 (0,5)
Type 1 IFN-gensignatur høj, n (%)	NR (80,3)*	NR (84,2)*	NR (80,3)*	NR (84,2)*	NR	NR
Modtager prednisolon, n (%)	278 (95,9)	276 (96,2)	200 (73,3)	212 (77,1)	481 (86,5)	241 (86,1)
• Dosis (mg/dag), gennemsnit (SD)	13,2 (9,5)	11,9 (7,9)	8,4 (7,9)	9,4 (8,9)	10,8 (8,2)	11,2 (9,1)
• > 7,5 mg/dag, n (%)	204 (70,3)	192 (66,9)	120 (44,0)	126 (45,8)	335 (60,3)	168 (60,0)
Modtager immunsupprimerende midler, n (%)	123 (42,4)	122 (42,5)	148 (54,2)	154 (56,0)	244 (43,9)	137 (48,9)
• Mycophenolat	17 (5,9)	19 (6,6)	50 (18,3)	42 (15,3)	70 (12,6)	34 (12,1)
• Azathioprin	84 (29,0)	68 (23,7)	58 (21,2)	57 (20,7)	107 (19,2)	58 (20,7)
• MTX	20 (6,9)	35 (12,2)	39 (14,3)	60 (21,8)	52 (9,4)	39 (13,9)
• Modtager HCQ, n (%)	185 (63,8)	201 (70,0)	168 (61,5)	180 (65,5)	391 (70,3)	189 (67,5)
Biomarkører, n (%)						
• ANA-positive	276 (95,2)	264 (92,0)	245 (89,7)	253 (92,0)	492 (88,5)	254 (90,7)
• Anti-dsDNA-positive	218 (75,2)	205 (71,4)	179 (65,6)	174 (63,3)	404 (72,7)	193 (68,9)
• Lav C3-concentration	147 (50,7)	132 (46,0)	115 (42,1)	116 (42,2)	245 (44,1)	111 (39,6)
• Lav C4-concentration	180 (62,1)	160 (55,7)	147 (53,8)	143 (52,0)	146 (26,3)	71 (25,4)

\* Bestemt i en posthoc analyse af BLISS-52 and BLISS-76. 281 patienter, som modtog belimumab, havde prøve af mRNA af så høj kvalitet, at IFN-niveau kunne bestemmes. Værdierne er rapporteret samlet på tværs af de to studier.

Størstedelen af patienterne i studierne er kvinder i overensstemmelse med den relevante danske population. I forhold til dansk klinisk praksis er patienterne i studierne yngre.



Patienternes sygdomsaktivitet er vurderet ved baseline ved hjælp af SLEDAI-, PGA- og BILAG-score. Den gennemsnitlige SLEDAI- og PGA-score er sammenlignelig mellem studierne, hvilket viser, at patienternes gennemsnitlige sygdomsaktivitet var sammenlignelig. Andelen af patienter, der har BILAG 1A eller 2B-score, er højere i TULIP- og MUSE-studierne sammenlignet med BLISS-studierne. Dette afspejler forskellene i inklusionskriterier mellem studierne. Det var et krav i TULIP- og MUSE-studierne, at patienterne havde 1 BILAG A-score eller 2 BILAG B-scoringer på inklusionstidspunktet, mens dette ikke var et krav i BLISS-studierne. Medicinrådet vurderer dog ikke, at det afspejler en forskel i sværhedsgraden af sygdommen mellem studierne.

En væsentlig forskel mellem studierne er den gennemsnitlige sygdomsvarighed, hvor der er op til fem års forskel mellem studierne. Patienterne i TULIP- og MUSE-studierne havde i gennemsnit været syge i længere tid end patienterne i BLISS-studierne. Hos patienter med SLE tilstøder der ofte komorbiditet ved længere tids sygdom, og dette kan påvirke sammenligningen af lægemidlers effekt. Desuden er det muligt, at lægemidlers effektivitet påvirkes af, på hvilket tidspunkt i sygdomsforløbet de anvendes, grundet lægemidlers forskellige virkningsmekanismer.

Der er lidt variation i den baggrundbehandling, som patienterne modtager ved baseline, men Medicinrådet vurderer ikke, at det har betydning for populationernes sammenlignelighed.

Andelen af patienter, der modtager HCQ, er sammenlignelig mellem studier, men i forhold til dansk klinisk praksis behandles færre patienter i studierne med HCQ. I dansk klinisk praksis behandles størstedelen af patienter med HCQ, da HCQ har en forebyggende effekt på udvikling af sygdommen.

Patienter med svær aktiv lupus i centralnervesystemet og patienter med lupus nefritis var ekskluderet fra alle studier.

#### **Populationen i den sundhedsøkonomiske analyse**

Ansøger modellerer i den sundhedsøkonomiske analyse patienter på baggrund af patientkarakteristika for patienter rekrutteret til europæiske lokationer i TULIP-1 eller TULIP-2. Disse varierer dog fra patientkarakteristika i dansk klinisk praksis, hvorfor en anden patientvægt er brugt i Medicinrådets sundhedsøkonomiske analyse, se afsnit 3.2.1 for uddybelse.

#### **Medicinrådets vurdering af population**

Ansøger har defineret populationen som patienter med moderat til svær aktiv autoantistof-positiv SLE på trods af standardbehandling. Medicinrådet understreger, at patienterne skal være autoantistofpositive på det tidspunkt, hvor behandlingen igangsættes. For en del patienter går sygdommen i ro efter nogle år, hvorefter patienten ikke længere har autoantistoffer, og på dette tidspunkt vil det ikke være relevant at behandle med biologiske lægemidler. Medicinrådet vurderer, at patienter med moderat sygdomsaktivitet er kandidater til behandling med anifrolumab og belimumab. Dette er i overensstemmelse med populationen i studierne, hvor patienter i overvejende grad har moderat sygdom vurderet ud fra den gennemsnitlige SLEDAI-score i studierne.



Anifrolumab er indikeret til patienter med moderat til svær SLE, mens belimumab er indikeret til patienter med en høj grad af sygdomsaktivitet (f.eks. patienter med positiv anti-dsDNA og lav komplement). Medicinrådet vurderer, at patienter med svær og akut sygdom fortrinsvis vil blive behandlet med høj dosis glukokortikoid, indtil symptomerne er under kontrol, og Medicinrådet vurderer derfor ikke, at patienter med svær sygdom er kandidater til behandlingen i dansk klinisk praksis. Medicinrådet vurderer, at det er den samme patientpopulation, som er kandidater til behandling med de to lægemidler.

Der er nogen forskel i baselinekarakteristika mellem de inkluderede studier som beskrevet ovenfor. Patienter med SLE er en heterogen patientpopulation, og man må derfor forvente en vis grad af variation i patienters baselinekarakteristika på tværs af studier. Medicinrådet understreger, at dette bidrager med usikkerhed ved indirekte sammenligninger, men da sygdomsaktiviteten er sammenlignelig mellem studierne, vurderer Medicinrådet, at studierne kan anvendes til at sammenligne lægemidlernes effekt.

### 2.3.2 Intervention

Anifrolumab i tillæg til standardbehandling administreres IV i en dosis på 300 mg hver 4. uge.

Ansøger bruger samme dosering i den sundhedsøkonomiske analyse.

#### Medicinrådets vurdering af intervention

I dansk klinisk praksis vil den EMA-godkendte dosering på 300 mg i tillæg til standardbehandling hver 4. uge anvendes. Doseringen stemmer overens med dosering i studierne og i den sundhedsøkonomiske analyse.

### 2.3.3 Komparator

Belimumab i tillæg til standardbehandling er valgt som komparator i ansøgers analyse.

Belimumab administreres ved IV-infusion i dosis af 10 mg/kg på dag 0, 14 og 28 i en induktionsperiode og efterfølgende hver 4. uge eller som SC-injektion af 200 mg én gang om ugen. Ansøger anvender belimumab IV som primær komparator, fordi inklusionskriterierne for studierne for belimumab IV er mest sammenlignelige med inklusionskriterierne for studierne for anifrolumab. Ansøger foretager derudover endnu en supplerende sammenlignende analyse, hvor belimumab SC anvendes som komparator. Doser er i overensstemmelse med EMAs indikation og med doser i studierne.

I den sundhedsøkonomiske analyse anvender ansøger belimumab IV 10 mg/kg indgivet på dag 0, 14 og 28 i induktionsperioden, og efterfølgende hver 4. uge. Belimumab SC 200 mg én gang om ugen anvendes i en følsomhedsanalyse.

#### Medicinrådets vurdering af komparator

Belimumab anvendes i dag til behandling af patienter med moderat aktiv SLE, som ikke har tilstrækkelig effekt af standardbehandling i dansk klinisk praksis, og Medicinrådet vurderer, at anifrolumab vil indtage samme plads i behandlingsalgoritmen, som



belimumab har i dag. Medicinrådet vurderer, at studierne med de mest sammenlignelige inklusionskriterier udgør det bedste sammenligningsgrundlag, og Medicinrådet accepterer ansøgers valg af belimumab IV som primær komparator. Dosis i ansøgningen er i overensstemmelse med dansk klinisk praksis.

Ansøger har ligeledes anvendt belimumab IV som komparator i den sundhedsøkonomiske analyse, mens belimumab SC er anvendt i en følsomhedsanalyse. I dansk klinisk praksis modtager halvdelen af patienter subkutan behandling, mens den anden halvdel modtager IV-behandling, og Medicinrådet har derfor ændret dette i sin hovedanalyse, hvor belimumab SC anvendes til 50 % af patienter.

### 2.3.4 Effektmål

Virksomheden har udvalgt de effektmål, som indgår i både TULIP/MUSE- og BLISS-studierne til den sammenlignende analyse. Derved indgår fire effektmål i den sammenlignende analyse: Andel patienter, som opnår SRI (4)-respons ved uge 52, andel patienter, som har en reduktion i SLEDAI-score på  $\geq 4$ -point ved uge 52, andelen af patienter, som har vedvarende reduktion i glukokortikoid svarende til en prednison dosis  $\leq 7,5$ mg/dag i uge 40-52 og andel patienter med en ny BILAG 1A eller 2B-opblussen frem til uge 52.

#### Medicinrådets vurdering af effektmål

Reduktion i forbrug af glukokortikoider er et vigtigt effektmål. Glukokortikoider er effektive til at reducere sygdomsaktiviteten hos patienter med SLE, men vedvarende behandling med høj dosis glukokortikoid medfører alvorlig komorbiditet for patienten. Derfor er det nødvendigt at behandle med andre lægemidler, som kan reducere sygdomsaktiviteten. Reduktion i dosis glukokortikoid er derfor et vigtigt effektmål i sig selv, og derudover afspejler en vedvarende reduktion i glukokortikoid-dosis, at sygdomsaktiviteten er under kontrol. Medicinrådet betragter derfor effektmålet ”vedvarende reduktion i glukokortikoid-dosis i uge 40-52” som det vigtigste effektmål.

I klinisk praksis er målet med behandling at holde sygdomsaktiviteten under kontrol og undgå ny sygdomsopblussen. Effektmålet ”andelen af patienter med en ny BILAG A eller to nye BILAG B-scorer” bruger BILAG-skalaen til at måle, hvorvidt patienter har ny alvorlig sygdomsopblussen, og Medicinrådet betragter dette som et vigtigt effektmål.

SLEDAI-scoren er et valideret måleinstrument til vurdering af sygdomsaktivitet hos patienter med SLE, og en reduktion i SLEDAI-score afspejler en forbedring i sygdomsaktivitet på tværs af organsystemer [9]. En ændring i SLEDAI-scoren er ikke et relevant effektmål for den enkelte patient men kan anvendes til at vurdere, om der er en bedring i sygdomsaktiviteten på populationsniveau.

SRI(4) er et sammensat effektmål, hvor patienten skal opnå en reduktion på mindst fire point på SLEDAI-skalaen, ikke må have forværring på BILAG-skalaen (målt som en ny BILAG A eller to nye BILAG B-scorer) og ikke må have mere end 0,3 points forværring på PGA fra baseline. SRI(4) er herved et mål for, at sygdommen samlet set er i tilbagegang. Andel patienter, som opnår SRI(4)-respons, anvendes ofte som effektmål i kliniske studier, men anvendes ikke i daglig klinisk praksis. Medicinrådet vurderer dog, at





effekt målet kan bidrage til at belyse, om der er en bedring i sygdomsaktiviteten hos patienten.

Samlet vurderer Medicinrådet, at de fire effektmål kan anvendes til at vurdere og sammenligne effekten af lægemidlerne.

Medicinrådet bemærker, at ansøger ikke har inkluderet livskvalitet som et effektmål i den sammenlignende analyse, og Medicinrådet har inkluderet en narrativ gennemgang af livskvalitet i studierne.

## 2.4 Sammenligning af effekt

### 2.4.1 Analysemetode for sammenligning af effekt

#### Ansøgers valg af analysemetode

Ansøger har ikke identificeret direkte sammenlignende studier (*head-to-head* studier) af anifrolumab og belimumab, og ansøger har i stedet lavet en indirekte sammenligning af de to lægemidlers effekt ved en forankret STC (*simulated treatment comparison*), hvor placeboarmen fra hvert studie er anvendt som den fælles komparator. Ansøger har i sin hovedanalyse foretaget en indirekte sammenligning, hvor der er justeret for forskelle i potentielt effektmodificerende variable mellem studierne (justeret indirekte sammenligning)<sup>2</sup>. Af ansøgers analyse fremgår desuden resultater for den indirekte sammenligning uden justering (naiv indirekte sammenligning).

Ansøger har pooled resultater fra TULIP-1, TULIP-2 og MUSE ud fra individuelle patientdata, da de tre studier er ens i design og patienternes baselinekarakteristika er sammenlignelige (se Tabel 2-3). Ansøger har ligeledes pooled data fra BLISS-52 og BLISS-76, da også disse to studier er ens i design, og patienternes baselinekarakteristika er sammenlignelige (se Tabel 2-4). BLISS-SC er ikke inkluderet i den sammenlignende hovedanalyse, da patienter i dette studie skulle have højere sygdomsaktivitet, målt som en SLEDAI-score  $\geq 8$  for at blive inkluderet i studiet sammenlignet med de øvrige studier for både anifrolumab og belimumab, hvor patienter skulle have en SLEDAI-score  $\geq 6$ . Resultaterne fra BLISS-SC er sammenlignet med resultaterne fra TULIP-1, TULIP-2 og MUSE i en separat analyse.

Lægemidlernes sikkerhed er sammenlignet ved en ujusteret indirekte sammenligning ved Buchers analyse.

#### Medicinrådets vurdering af analysemetode

Medicinrådet vurderer, at den justerede analyse, som ansøger har udført, ikke er valid, da ansøger samtidigt justerer for flere parametre, som overlapper eller er korrelerede. Medicinrådet anvender derfor ikke den justerede sammenlignende analyse, men anvender alene de ujusterede resultater til sammenligning af lægemidlernes effekt. Der er nogle forskelle i baselinekarakteristika mellem studierne, men Medicinrådet vurderer

---

<sup>2</sup> Detaljer angående den justerede analyse fremgår af ansøgningen, der kan findes som bilag til vurderingsrapporten.



ikke, at de er af væsentlig betydning ved vurdering af lægemidlernes effekt. Dog er en indirekte sammenligning mellem studier behæftet med en vis usikkerhed.

#### 2.4.2 Oversigt over effektestimater

**Tabel 2-5. Indirekte sammenligning mellem anifrolumab (TULIP-1, TULIP-2 og MUSE) og belimumab IV (BLISS-52 og BLISS-76)**

Effektmål	Anifrolumab vs. Placebo, Odds Ratio (95% CI)	Belimumab IV vs. Placebo, Odds Ratio (95% CI)	Anifrolumab vs. Belimumab IV, Odds Ratio (95% CI)
Andel patienter, hvor glukokortikoid-dosis er reduceret til $\leq 7,5$ mg prednison/dag i uge 40-52 <sup>†</sup>	2,04 (1,55; 2,69)	1,59 (1,03; 2,47)	■
Andel patienter med ny BILAG 1A eller 2B opblussen frem til uge 52	0,69 (0,52; 0,91)	0,71 (0,55; 0,92)	■
Andel patienter SLEDAI $\geq 4$ -points reduktion ved uge 52	1,76 (1,36; 2,28)	1,61 (1,27; 2,04)	■
Andel patienter med SRI(4)-respons ved uge 52	1,84 (1,41; 2,39)	1,63 (1,29; 2,07)	■

<sup>†</sup> En reduktion i steroiddosis var defineret forskelligt i studierne. I TULIP/MUSE-studierne var en reduktion defineret som en reduktion til  $\leq 7,5$  mg/dag, for patienter, som modtog en dosis  $\geq 10$  mg/dag ved baseline, mens det i BLISS-studierne var defineret som en reduktion på  $\geq 25$  % af dosis ved baseline til  $\leq 7,5$  mg/dag for patienter, der modtog en dosis på  $> 7,5$  mg/dag ved baseline.

#### 2.4.3 Vedvarende reduktion i glukokortikoid-dosis

Vedvarende reduktion i glukokortikoid-dosis er et særlig vigtigt effektmål. Glukokortikoid er effektiv behandling til at holde sygdommen nede og til at behandle akut sygdom, men en dosis svarende til over 7,5 mg prednison/dag over en længere periode er forbundet med alvorlige bivirkninger [22]. Patienter og klinikere ønsker derfor at reducere forbruget af glukokortikoid, hvilket kan opnås, hvis sygdommen holdes under kontrol af andre lægemidler. En vedvarende reduktion i glukokortikoid-dosis afspejler derfor også, at sygdommen er under kontrol.

Effektmålet reduktion i glukokortikoid-dosis er defineret som andelen af patienter, der opnår vedvarende reduktion i glukokortikoid-dosis til  $\leq 7,5$  mg prednison eller tilsvarende/dag mellem uge 40 og 52.

**Tabel 2-6. Andel patienter, som opnår vedvarende reduktion i glukokortikoid-dosis til  $\leq 7,5$  mg prednison eller tilsvarende/dag fra uge 40-52**

Anifrolumab		Belimumab		Anifrolumab vs. belimumab
TULIP-1, TULIP-2, MUSE		BLISS-52, BLISS-76		
N	Resultat	N	Resultat	Odds ratio (95 % CI)



	Anifrolumab		Belimumab		Anifrolumab vs. belimumab
Intervention	245	51,8 %	324	18,2 %	■
Placebo	249	30,5 %	318	12,3 %	

Analysen af de poolede resultater for hvert lægemiddel viste, at begge lægemidler var mere effektive til vedvarende at reducere glukokortikoid-dosis sammenlignet med placebo. Den indirekte sammenlignende analyse kunne ikke dokumentere en forskel i lægemidlernes effekt vedrørende dette effektmål (Tabel 2-6).

#### Medicinrådets vurdering af vedvarende reduktion i glukokortikoiddosis

Effektmålet vedvarende reduktion i glukokortikoid-dosis var defineret forskelligt i studierne. I TULIP/MUSE-studierne var en reduktion defineret som en reduktion til  $\leq 7,5$  mg prednison/dag. Patienter, som modtog en dosis  $\geq 10$  mg prednison/dag ved baseline, indgik i effektmålet. I BLISS-studierne skulle dosis reduceres til  $\leq 7,5$  mg prednison/dag, og reduktionen skulle svare til mindst 25 % reduktion af dosis ved baseline. Patienter, der modtog en dosis på  $> 7,5$  mg/dag ved baseline, indgik i effektmålet. I TULIP-1 og 2 var det desuden defineret i protokollen, at investigator skulle forsøge at reducere dosis af glukokortikoid, mens det i BLISS-studierne alene var op til investigator, hvorvidt dosisreduktion skulle forsøges. Medicinrådet vurderer, at de to forskellige måder at opgøre effektmålet på har stor indflydelse på resultaterne, fordi der var bedre mulighed for at reducere glukokortikoid-dosis i TULIP/MUSE-studierne, hvor kun patienter, der ved baseline modtog en høj dosis glukokortikoid ( $\geq 10$  mg prednison/dag), indgik i effektmålet.

Begge lægemidler var mere effektive end placebo til at reducere glukokortikoid-dosis vedvarende. Medicinrådet bemærker dog, at der er stor forskel i responset mellem TULIP/MUSE-studierne og BLISS-studierne. Medicinrådet vurderer, at dette afspejler forskellen i, hvordan effektmålet er opgjort i studierne. Medicinrådet vurderer dog, at effekten af anifrolumab og belimumab er sammenlignelig.

#### 2.4.4 BILAG-opblussen frem til uge 52

BILAG-skalaen vurderer sygdomsaktivitet ved kliniske og serologiske manifestationer på tværs af ni organsystemer, hvorved der opnås en score for hvert organsystem på en skala fra A (mest aktive sygdom) til E (ingen nuværende eller tidligere aktivitet) [11].

Antal patienter med ny BILAG 1A eller 2B-opblussen er et klinisk relevant effektmål, idet man i klinisk praksis særligt er opmærksom på, om der er tilkommet symptomer i øvrige organer, eller om eksisterende sygdom i bestemte organer er forværret.

Effektmålet BILAG-opblussen frem til uge 52 er defineret som andelen af patienter, som oplevede mindst en ny BILAG-A eller to nye BILAG-B-scoringer sammenlignet med forrige besøg i løbet af studiets 52 uger.



**Tabel 2-7. Andel patienter, der oplever BILAG-opblussen frem til uge 52**

	Anifrolumab		Belimumab		Anifrolumab vs. belimumab
	TULIP-1, TULIP-2, MUSE		BLISS-52, BLISS-76		
	N	Resultat	N	Resultat	Odds ratio (95 % CI)
Intervention	459	29,0 %	563	24,9 %	■
Placebo	468	37,2 %	562	32,0 %	

BILAG-flare er et negativt effektmål, og resultaterne viste, at både anifrolumab og belimumab var mere effektivt end placebo til at forhindre ny sygdomsopblussen målt som en ny BILAG-A eller to nye BILAG-B-scoringer i løbet af studietiden. Den indirekte sammenlignende analyse kunne ikke dokumentere en forskel i lægemidlernes effekt vedr. dette effektmål (Tabel 2-7).

#### **Medicinerådets vurdering af BILAG-flare**

Effektmålet BILAG-opblussen er af stor betydning for patienten, fordi det måler, om der er forværring af sygdom i berørte organer, eller om der er tilkommet sygdom i andre organer. Medicinerådet vurderer, at der er en sammenlignelig effekt af de to lægemidler, og at lægemidlerne ser ud til at være lige gode til at forhindre sygdomsforværring.

#### **2.4.5 SLEDAI $\geq$ 4 point reduktion**

SLEDAI-skalaen vurderer sygdomsaktiviteten ved tilstedeværelse eller nylig tilstedeværelse af 24 kliniske eller serologiske manifestationer, som vægtes og giver en samlet score på tværs af organer. SLEDAI-skalaen kan derfor anvendes til at følge udviklingen i sygdomsaktiviteten. En reduktion i SLEDAI-score indikerer, at sygdomsaktiviteten er mindsket.

SLEDAI  $\geq$  4 point reduktion er defineret som andelen af patienter med mindst 4 points reduktion i SLEDAI-score fra baseline ved uge 52.

**Tabel 2-8. Andel patienter, der opnår reduktion på SLEDAI-skalaen på  $\geq$  4 point ved uge 52**

	Anifrolumab		Belimumab		Anifrolumab vs. belimumab,
	TULIP-1, TULIP-2, MUSE		BLISS-52, BLISS-76		
	N	Resultat	N	Resultat	Odds ratio (95 % CI)
Intervention	459	54,9 %	563	52,6 %	■
Placebo	468	41,0 %	562	40,7 %	

Den indirekte sammenlignende analyse kunne ikke påvise en forskel i lægemidlernes effekt vedr. dette effektmål (Tabel 2-8).



### Medicinerådets vurdering af SLEDAI $\geq$ 4 point reduktion

To forskellige versioner af SLEDAI-scoren er anvendt i studierne. Studierne af belimumab anvender SELINA-SLEDAI-scoren, mens studierne af anifrolumab anvender SLEDAI-2K. SLEDAI-2K er en nyere valideret version af den oprindelige SLEDAI-score [9]. Medicinerådet vurderer ikke, at anvendelsen af de to forskellige versioner af scoren har betydning for sammenligningen.

En ændring på 4 point på SLEDAI-skalaen har ikke stor betydning for patienten. For begge lægemidler opnår en større andel patienter 4 points forbedring på SLEDAI-skalaen sammenlignet med placebo, og Medicinerådet vurderer, at dette afspejler, at der er en effekt af lægemidlerne på populationsniveau.

Den sammenlignende analyse kunne ikke påvise en forskel i lægemidlernes effekt, og Medicinerådet vurderer, at effekt af anifrolumab og belimumab IV vedr. andelen af patienter, der opnåede mindst 4 points forbedring på SLEDAI-scoren, er sammenlignelig.

### 2.4.6 SRI(4)-respons

SLE responder index (SRI(4)-respons) vurderer ændring i sygdomsaktivitet målt ved ændring på tværs af flere forskellige sygdomsspecifikke skalaer. For at opnå SRI(4)-respons skal patienten opnå mindst 4 points forbedring i SLEDAI-score, have mindre end én ny BILAG A eller mindre end to nye BILAG B-scoringer og mindre end 0,3 points stigning (forværring) på en skala fra 0-3 i PGA fra baseline.

Effekt målet er opgjort som andelen af patienter, der havde opnået SRI(4)-respons ved uge 52. Resultaterne kan ses i Tabel 2-9.

**Tabel 2-9. Andel patienter, der opnår SRI(4)-respons ved uge 52**

	Anifrolumab		Belimumab		Anifrolumab vs. belimumab,
	TULIP-1, TULIP-2, MUSE		BLISS-52, BLISS-76		
	N	Resultat	N	Resultat	Odds ratio (95 % CI)
Intervention	459	54,5 %	563	50,6 %	■
Placebo	468	40,2 %	562	38,6 %	

De absolutte resultater viste, at der for både anifrolumab og belimumab var flere patienter, som opnåede SRI(4) ved behandling med lægemidlerne sammenlignet med placebo. Den sammenlignende analyse kunne ikke påvise en forskel i lægemidlernes effekt vedr. dette effektmål.

### Medicinerådets vurdering af SRI(4)

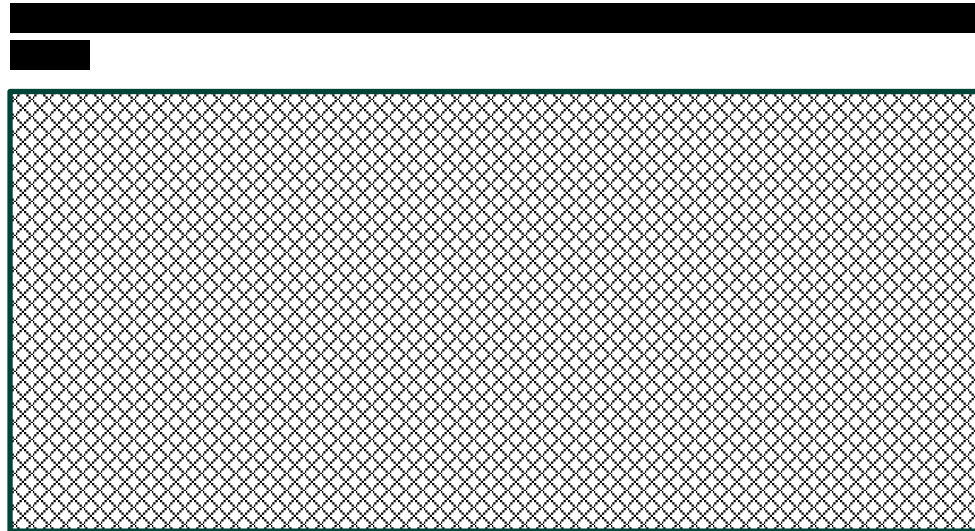
Effekt målet SRI(4) anvendes ikke i daglig klinisk praksis, men anvendes i studier af SLE, og Medicinerådet vurderer, at SRI(4) kan anvendes som et mål for, at sygdomsaktiviteten er reduceret. Medicinerådet vurderer, at effekten af anifrolumab og belimumab IV var sammenlignelig vedr. effektmålet SRI(4).



#### 2.4.7 Livskvalitet

Livskvalitet indgår ikke i ansøgers sammenlignende analyse, men Medicinrådet har inkluderet en narrativ gennemgang af livskvalitet målt ved spørgeskemaet short form 36 (SF-36), som ansøger har inkluderet data for i ansøgningen. SF-36 bygger på 36 spørgsmål og måler helbredsrelateret livskvalitet og funktionsevne. To sammenfattede scorer kan opgøres: fysisk komponent summary (PCS) og mental komponent summary (MCS). Scoren for hver komponent måles på en skala fra 0-100, hvor høj score repræsenterer bedre livskvalitet.

Ansøger har lavet en analyse af sammenlagt data fra TULIP-1 og 2, hvor patienter, som har en forbedring på > 3,4 point i PCS eller > 4,6 point i MCS bliver defineret som respondenter. Resultaterne af analysen fremgår af Figur 2.1. Af resultaterne fremgår det, at andelen af patienter, der oplever forbedring i livskvalitet målt ved SF-36 ved behandling med anifrolumab, ikke er dokumenteret forskellig fra andelen, der opnår forbedring, når de modtager placebo målt både ved PCS og MCS ved uge 52.



I BLISS-52 og 76 blev resultater for livskvalitet målt som gennemsnitlig ændring i SF-36 PCS. I BLISS-76 var der en forbedring i den gennemsnitlige livskvalitet målt ved SF-36 PCS på 3,44 ved behandling med belimumab vs. 2,85 ved behandling med placebo ved uge 52 [16]. I BLISS-52 var der en forbedring i SF-36 PCS på 4,19 point ved behandling med belimumab vs. 2,84 ved behandling med placebo ved uge 52 [17]. SF-36 MCS blev ikke opgjort i BLISS-52 eller BLISS-76 [16,17].

#### Medicinrådets vurdering af livskvalitet

Resultater for livskvalitet er opgjort forskelligt mellem studierne for anifrolumab og studierne for belimumab, og der kan ikke laves en formel sammenstilling af resultaterne. Ud fra det tilgængelige data vurderer Medicinrådet dog, at forbedringen i livskvalitet målt ved SF-36 er lille for begge lægemidler.



#### 2.4.8 Sammenligning med belimumab SC

Ansøger har foretaget en yderligere analyse, hvor de sammenligner effekten af anifrolumab med belimumab SC. Belimumab SC indgår ikke i hovedanalysen, fordi inklusionskriterierne for BLISS-SC adskilte sig fra de øvrige studier, blandt andet ved krav om en højere SLEDAI-score ved baseline ( $\geq 8$ ). Resultaterne af sammenligningen kan ses i Tabel 2-10.

**Tabel 2-10. Indirekte sammenligning mellem anifrolumab og belimumab SC**

Effekt mål	Anifrolumab vs. placebo, odds ratio (95 % CI)	Belimumab SC vs. placebo, odds ratio (95 % CI)	Anifrolumab vs. Belimumab SC, odds ratio (95 % CI)
Andel patienter, hvor glukokortikoid-dosis er reduceret til $\leq 7,5$ mg prednison/dag i uge 40-52 <sup>†</sup>	2,04 (1,55; 2,69)	1,65 (0,95; 2,84)	■
Andel patienter med ny BILAG 1A eller 2B opblussen frem til uge 52	0,68 (0,52; 0,90)	0,69 (0,49; 0,97)	■
Andel patienter SLEDAI $\geq 4$ points reduktion ved uge 52	1,76 (1,36; 2,28)	1,71 (1,28; 2,29)	■
Andel patienter med SRI(4)-respons ved uge 52	1,84 (1,41; 2,38)	1,68 (1,25; 2,25)	■

<sup>†</sup> En reduktion i steroiddosis var defineret forskelligt i studierne. I TULIP/MUSE-studierne var en reduktion defineret som en reduktion til  $\leq 7,5$ mg/dag for patienter, som modtog en dosis  $\geq 10$  mg/dag ved baseline, mens det i BLISS-studierne var defineret som en reduktion på  $\geq 25$  % til  $\leq 7,5$  mg/dag for patienter, der modtog en dosis på  $>7,5$  mg/dag ved baseline.

#### Medicinerådets vurdering af sammenligningen med belimumab SC

EMAs indikation for belimumab til behandling af SLE er udvidet til også at gælde for administration via subkutan injektion. Den sammenlignende analyse af belimumab SC med anifrolumab kunne ikke påvise en forskel i lægemidlernes effekt ved denne administrationsform.

#### 2.4.9 Supplerende data

Medicinerådet har efterspurgt data på organsubdomæner for at belyse, om anifrolumab har særlig god effekt på specifikke sygdomsmanifestationer. Ansøger har foretaget en post hoc analyse af BILAG-2004 og SLEDAI-2K-scoring indenfor blandt andet mukokutane og muskuloskeletale domæner. Patienter, som opnåede en reduktion i SLEDAI-2K-score fra en score  $> 0$  ved baseline eller i BILAG-2004-score fra BILAG A eller B ved baseline indenfor et specifikt domæne i løbet af studietiden, er betragtet som respondenter i analysen. Analysen er foretaget på pooled data fra TULIP-1 og 2.



### **Mukokutane manifestationer**

Analysen viste, at 54 % af patienter, som modtog anifrolumab (n=315) vs. 38 % procent, som modtog placebo (n=312), opnåede en reduktion i det mukokutane domæne på BILAG-2004-skalaen ved 52 uger. På SLEDAI-2K-skalaen opnåede 55 % af patienter behandlet med anifrolumab (n=335) vs. 39 % af patienter, som modtog placebo (n=349), reduktion i de mukokutane domæner ved 52 uger.

Anifrolumabs effekt på hud og slimhinder er også vurderet ved hjælp af CLASI-skalaen (The Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index) [25]. Andelen af patienter, som havde en CLASI-aktivitetsscore > 10 ved baseline, og som havde mindst 50 % forbedring ved 12 uger var 46 % for patienter behandlet med anifrolumab (n=107) vs. 25 % for patienter, som modtog placebo (n=94).

### **Muskuloskeletale manifestationer**

Analysen viste, at 56 % af patienter, som modtog anifrolumab (n=317) vs. 44 % procent, som modtog placebo (n=328), opnåede en reduktion i det muskuloskeletale domæne på BILAG-2004-skalaen ved 52 uger. På SLEDAI-2K-skalaen opnåede 49 % af patienter behandlet med anifrolumab (n=349) vs. 40 % af patienter, som modtog placebo (n=335), reduktion i det muskuloskeletale domæne ved 52 uger.

Anifrolumabs effekt på led blev også vurderet ved andelen af patienter med mindst 50 % forbedring i antal ømme eller hævede led hos patienter, som ved baseline have mindst 6 ømme led eller mindst 6 hævede led. Der var ikke statistisk signifikant forskel på andelen af patienter, der oplevede mindst 50 % reduktion i ømme led ved behandling med anifrolumab (n=241) vs. placebo (n=251) (50 % vs. 43 %). Dog var der en væsentlig reduktion i glukokortikoidforbrug ved uge 52 sammenlignet med baseline i denne patientgruppe ved behandling med anifrolumab vs. placebo (ca. 44 % reduktion vs. ca. 16 % reduktion ved uge 52). Forskellen var statistisk signifikant fra uge 24 til 52.

I gruppen af patienter, som havde mindst 6 hævede led ved baseline, var der en statistisk signifikant forbedring i andelen af patienter, der havde mindst 50 % reduktion i antal hævede led ved behandling med anifrolumab (n=174) vs. placebo (n=200) (57 % vs. 46 %).

### **Medicinrådets vurdering af data for subdomæner**

Data for subdomæner af BILAG-2004 og SLEDAI-2K-skalaerne viste, at behandling med anifrolumab havde bedre effekt på både hudmanifestationer og ledgener sammenlignet med placebo. Den sammenlignende analyse kunne ikke påvise, at anifrolumab var mere effektivt end placebo til at reducere antal ømme led hos patienter, der havde mere end 6 ømme led ved baseline. Ved behandling med anifrolumab var der dog en større reduktion i behovet for glukokortikoider sammenlignet med placebo. Dette viser, at anifrolumab særligt kan have en steroidbesparende effekt hos disse patienter.

Der er ikke publiceret data for specifikke subdomæner fra BLISS-studierne, og det er derfor ikke muligt at sammenligne lægemidlernes effekt indenfor forskellige subdomæner.





## 2.5 Sammenligning af sikkerhed

Sikkerheden ved brug af anifrolumab er sammenlignet med belimumab opdelt efter administrationsform af belimumab (hhv. IV og SC-behandling).

### 2.5.1 Alvorlige uønskede hændelser

12,9 % af patienter oplevede en alvorlig uønsket hændelse ved behandling med anifrolumab vs. 18,9 % af patienter, som modtog placebo. 18,1 % af patienter oplevede en alvorlig uønsket hændelse ved behandling med belimumab IV vs. 16,0 % af patienter, som modtog placebo. Andelen af alvorlige uønskede hændelser var lavere ved behandling med anifrolumab sammenlignet med behandling med belimumab IV (OR (95 % CI): 0,55 (0,34; 0,88)). Ved behandling med belimumab SC oplevede 10,8 % af patienter alvorlige uønskede hændelser vs. 15,7 % ved behandling med placebo. Andelen af alvorlige uønskede hændelser var sammenlignelig mellem behandling med anifrolumab og belimumab SC (OR (95 % CI): 0,98 (0,56; 1,69)).

I studierne af både anifrolumab og belimumab var der alvorlige uønskede hændelser, der førte til død. I studierne af anifrolumab døde 2 patienter (0,4 %) ved behandling med anifrolumab vs. 1 patient (0,2 %), som modtog placebo som følge af alvorlige uønskede hændelser. I studierne af belimumab døde 5 patienter (0,9 %) ved behandling med belimumab IV vs. 3 patienter (0,5 %) ved behandling med placebo. Ved behandling med belimumab SC døde 3 patienter (0,5 %) vs. 2 patienter (0,7 %) ved behandling med placebo. Der kunne ikke påvises en forskel mellem hvert lægemiddel og placebo eller ved sammenligning mellem lægemidlerne (OR (95 % CI): 1,22 (0,07; 20,05) og 2,70 (0,13; 54,21) for anifrolumab vs. hhv. belimumab IV og SC).

### 2.5.2 Alvorlige infektioner

Alvorlige infektioner frygtes særligt af patienter og klinikere, da disse kan forårsage pauser i behandling med dertilhørende risiko for forværring af symptomer. Andelen af alvorlige infektioner var sammenlignelig mellem anifrolumab og belimumab IV og SC (OR (95 % CI): hhv. 0,75 (0,36; 1,57) og 0,98 (0,41; 2,32)). Ved behandling med anifrolumab oplevede 5,2 % af patienter alvorlige infektioner vs. 6,9 % af patienter, som modtog placebo. 5,9 % af patienter oplevede alvorlige infektioner ved behandling med belimumab IV og placebo i studierne af belimumab IV. Ved behandling med belimumab SC oplevede 4,1 % af patienter alvorlige infektioner vs. 5,4 % ved behandling med placebo.

### 2.5.3 Behandlingsophør

4,4 % af patienter behandlet med anifrolumab vs. 6,4 % af patienter, der modtog placebo, ophørte behandling på grund af uønskede hændelser. Ved behandling med belimumab IV ophørte 6,7 % af patienter behandling på grund af uønskede hændelser vs. 7,5 % af patienter, der modtog placebo. Ved behandling med belimumab SC ophørte 7,2 % af patienter behandling på grund af uønskede hændelser vs. 8,9 % af patienter, der modtog placebo. Andelen af patienter, der ophørte behandlingen på grund af uønskede hændelser, var ikke signifikant forskellig mellem nogen af lægemidlerne og placebo, og



andelen af patienter, der ophørte behandlingen på grund af uønskede hændelser, var sammenlignelig mellem anifrolumab og belimumab IV og SC (OR (95 % CI): hhv. 0,74 (0,35; 1,55) og 0,84 (0,38; 1,83)).

Der kunne ikke dokumenteres en forskel mellem lægemidlerne i andelen af patienter, der ophørte behandling uanset årsag (anifrolumab vs. belimumab IV og SC: OR (95 % CI): hhv. 0,66 (0,43; 1,02) og 0,84 (0,52; 1,36)), men det kunne se ud til, at behandlingsophør for anifrolumab er lidt lavere sammenlignet med belimumab IV.

#### 2.5.4 Gennemgang af bivirkningsprofilen

Gennemgangen af lægemidlernes bivirkningsprofiler er baseret på lægemidlernes produktresuméer, hvor bivirkninger er rapporteret på tværs af studier og for belimumab desuden på tværs af indikationer og administrationsvej.

##### **Anifrolumab**

De hyppigst rapporterede bivirkninger ved behandling med anifrolumab sammenlignet med placebo var øvre luftvejsinfektion (34 % vs. 23 %), bronkitis (11 % vs. 5 %) og luftvejsinfektioner (3 % vs. 1,5 %). Infektionerne var overvejende milde eller moderate, men der har været tilfælde af alvorlige og også letale infektioner ved behandling med anifrolumab. Derudover var hyppigt rapporterede bivirkninger: infusionsrelateret reaktion (9 % vs. 7 %) og herpes zoster (6 % vs. 1 %). Den mest almindelige alvorlige bivirkning var herpes zoster (0,4 %) [12].

I studierne forekom også hypersensitivitetsreaktioner. Forekomsten var 2,8 % i anifrolumab-gruppen og 0,6 % i placebo-gruppen. Ét alvorligt tilfælde af hypersensitivitet, som kunne behandles, blev rapporteret under en patients første infusion [12].

Indvirkningen af behandling med anifrolumab på udvikling af cancer er ikke kendt [12]. Der er planlagt et observationelt studie til at belyse forekomsten af cancer ved behandling med anifrolumab sammenlignet med standardbehandling [19].

Anifrolumab bør ikke anvendes under graviditet og til kvinder i den fertile alder, som ikke anvender sikker kontraception, medmindre den mulige fordel ved behandlingen retfærdiggør den potentielle risiko [12,19]. Effekten af anifrolumab hos gravide kvinder med SLE skal undersøges i et post-marketing registerstudie [19].

##### **Belimumab**

De hyppigst rapporterede bivirkninger ved behandling med belimumab hos patienter med SLE var infektioner i de øvre luftveje, bronkitis og diarré. Der forekom alvorlige infektioner hos 5 % af patienter både ved behandling med belimumab og placebo, og visse infektioner var letale [23].

Ved behandling med belimumab IV sås også infusionsrelaterede reaktioner. Forekomsten af infusionsrelaterede reaktioner var sammenlignet med placebo 14 % vs. 10 %. Heraf krævede 1,2 % og 0,3 % seponering af behandlingen. Der sås overfølsomhedsreaktioner hos 7 % sammenlignet med 9 %, der modtog placebo. Ved behandling med belimumab SC sås reaktioner ved injektionsstedet hos 6,1 % vs. 2 % hos patienter, der modtog placebo. Reaktionerne var milde til moderate i sværhedsgrad [23].



Incidensen af leukopeni (for få hvide blodlegemer) var 3 % ved behandling med belimumab vs. 2 % hos patienter, der fik placebo [23].

Alvorlige psykiske bivirkninger er rapporteret både i de kliniske studier, som blev udført før markedsføring og i et post-marketingstudie. Alvorlige psykiske bivirkninger blev rapporteret hos hhv. 1,2 % og 1 % af patienter behandlet med belimumab vs. 0,4 % og 0,3 % af patienter, der modtog placebo. Alvorlig depression blev rapporteret hos 0,6 % og 0,3 % af patienter behandlet med belimumab vs. 0,3 % og < 0,1 % af patienter behandlet med placebo. I studierne var patienter med tidligere psykiske lidelser ikke ekskluderet. Der er efterfølgende udført et studie med belimumab SC, hvor patienter med tidligere psykiske lidelser var ekskluderet. I dette studie blev alvorlige psykiske lidelser rapporteret hos én patient (0,2 %), der modtog belimumab, mens ingen tilfælde blev rapporteret for patienter, der modtog placebo [23].

#### **Medicinrådets vurdering af sikkerhed**

Der sås en øget forekomst af infektioner ved behandling med både anifrolumab og belimumab, og for begge lægemidler opstod der infektioner, som var alvorlige eller letale. En øget forekomst af infektioner er forventelig ved behandling med biologiske lægemidler. Andelen af alvorlige infektioner var sammenlignelig mellem anifrolumab og belimumab.

Andelen af alvorlige uønskede hændelser var lavere ved behandling med anifrolumab sammenlignet med belimumab IV, mens der ikke var forskel i andelen af alvorlige uønskede hændelser ved sammenligning af anifrolumab med belimumab SC. Dette stemmer overens med, at der var færre alvorlige uønskede hændelser ved SC-behandling med belimumab sammenlignet med behandling IV. Andelen af patienter, der ophørte behandling på grund af uønskede hændelser og uanset årsag var sammenlignelig mellem lægemidlerne.

Samlet set vurderer Medicinrådet, at bivirkningsbyrden for anifrolumab og belimumab er sammenlignelig.

## **2.6 Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed**

Anifrolumab og belimumab er sammenlignet ved en indirekte analyse baseret på studier, hvor hvert lægemiddel er sammenlignet med placebo. Patienter med SLE er en heterogen gruppe, hvilket gør sammenligning mellem studier usikker.

Effekt målet "vedvarende reduktion af glukokortikoid-dosis" blev opgjort forskelligt mellem studierne for belimumab og anifrolumab. Denne forskel bidrager med usikkerhed til sammenligningen.

I studiet TULIP-2 blev det primære effektmål ændret fra andelen af patienter, der opnåede SRI(4) ved uge 52, til andelen af patienter, der havde BICLA-respons ved uge 52. Ændringen skete inden afblænding af data fra TULIP-2, men efter at det første fase 3-studie (TULIP 1) var gennemført. Medicinrådet vurderer, at dette kan medføre en risiko



for bias. Data for SRI(4) blev dog rapporteret fra studiet og viste, at flere patienter opnåede effektmålet ved behandling med anifrolumab sammenlignet med placebo.

## 3. Sundhedsøkonomisk analyse

Ansøger har indsendt en omkostningsminimeringsanalyse, idet de vurderer, at effekt og sikkerhed af anifrolumab som tillægsbehandling til moderat til svær aktiv autoantistof-positiv SLE ikke er betydende forskellig fra belimumab.

Belimumab er ikke tidligere blevet vurderet af Medicinrådet, hvorfor der er usikkerhed om lægemidlets omkostningseffektivitet, men ansøger har ikke inkluderet en cost-utility analyse for belimumab mod anden standardbehandling, som kan forventes at være omkostningseffektiv. Belimumab er til trods for dette valgt som komparator, da det anses som værende nuværende standardbehandling for den omtalte patientgruppe i dansk klinisk praksis.

### 3.1 Analyseperspektiv

Ansøger har udført en analyse fra et begrænset samfundsperspektiv med en tidshorisont på 5 år. Omkostninger diskonteres efter 1. år med en årlig diskonteringsrente på 3,5 %.

#### **Medicinrådets vurdering af analyseperspektiv**

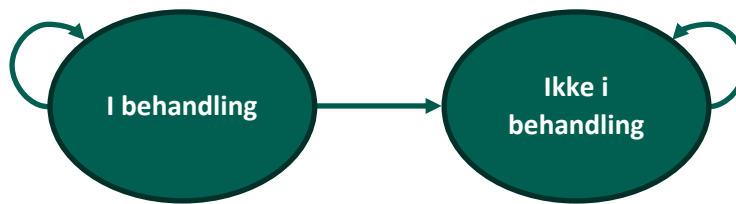
Medicinrådet accepterer den anvendte diskonteringsrente og vurderer, at tidshorisonten brugt af ansøger er passende. Ansøgers ekstrapoleringer viser, at ca. 1/3 af patienterne fortsat forventes at være i behandling efter 5 år, men Medicinrådet accepterer alligevel den valgte tidshorisont, da behandlingslængden mellem anifrolumab og belimumab forventes at være sammenlignelig. Endvidere udfører Medicinrådet en følsomhedsanalyse med en tidshorisont på 10 år grundet usikkerhed omkring den faktiske behandlingslængde af anifrolumab og belimumab og for at undersøge betydningen heraf.

#### **3.1.1 Model**

Ansøger har udført omkostningsminimeringsanalysen ved hjælp af en Markov-model. Modellen inkluderer to stadier: "i behandling" og "ikke i behandling". Alle patienter starter i behandling, og fordelingen i de to stadier over tid afhænger af frafaldsraten for patienter i behandling. På baggrund af antagelsen om sammenlignelig effekt og sikkerhed mellem anifrolumab og belimumab forventer ansøger, at raten for behandlingsophør vil være den samme for begge lægemidler gennem hele modellen. Modellen har en cykluslængde på én uge, idet dette er det korteste inkluderede doseringsinterval. Modelstrukturen ses i Figur 3.1.



Figur 3.1. Modelstruktur brugt i ansøgers Markov model



Behandlingslængden i ansøgers model bygger på data fra TULIP- og MUSE-studierne, som er brugt til at udregne sandsynligheder for frafald gennem modellen. Sandsynlighed for frafald i det første år af behandling er baseret på sammenlagt data fra TULIP- og MUSE-studierne, imens efterfølgende sandsynlighed for behandlingsophør baseres på open-label extension-studiet af MUSE. Det estimeres ud fra modellen, at patienter gennemsnitligt er i behandling 30,5 måned.

I ansøgers hovedanalyse vurderes behandlingsrespons efter 24 ugers behandling. Patienter, der ikke har respons på dette tidspunkt, ophører behandlingen. Ansøger har inkluderet følsomhedsanalyser, der undersøger betydningen af, hvis behandlingsrespons vurderes på et andet tidspunkt, således at behandlingsrespons vurderes fra 12-40 uger efter behandlingsopstart for anifrolumab og efter 40-52 uger for belimumab på baggrund af kliniske studier og ekspertudtalelser.

#### Medicinerådets vurdering af model

Medicinerådet vurderer, at ansøgers antagelser vedrørende behandlingsforløb, cykluslængde og længde af behandling er retvisende. Medicinerådet vurderer dog, at der forefindes data for patientfrafald i de første seks måneder af behandling, som er mere repræsentative, end de som er brugt af ansøger. Et studie af Ke. X. et al. undersøgte behandlingslængde i en real-world setting, hvor amerikanske patienter, som fik udskrevet recept på belimumab, blev fulgt [24]. Studiet viste, at ca. 66,5 % af patienter fortsat var i behandling efter seks måneder, hvorimod pooled data for TULIP- og MUSE-studierne viste, at 91,8 % af patienter fortsat var i behandling efter seks måneder. Medicinerådet inkluderer ansøgers oprindelige modellering af patientfrafald i en følsomhedsanalyse. Samtidig udelades ansøgers følsomhedsanalyse af vurdering af behandlingsrespons på forskellige tidspunkter, da dette ikke vil være relevant i dansk klinisk praksis.

## 3.2 Omkostninger

Ansøger inkluderer lægemiddelomkostninger, administrationsomkostninger samt patientomkostninger for både anifrolumab og belimumab. Monitoreringsomkostninger og bivirkningsomkostninger inkluderes ikke, da ansøger antager, at disse er ens for anifrolumab og belimumab.

#### Medicinerådets vurdering af inkluderede omkostninger

Medicinerådet vurderer, at de inkluderede omkostningsgrupper er passende, da monitorering af effekt er ens for de to behandlinger, og da anifrolumab antages at være



sammenlignelig med belimumab ift. sikkerhed jf. afsnit 2.5.4. Dermed er monitorerings- og bivirkningsomkostninger ikke relevante.

### 3.2.1 Lægemedelomkostninger

Ansøger angiver, at størstedelen af patienter modtager behandling med belimumab ved IV-infusion, hvorfor ansøger bruger denne administrationsvej i sin hovedanalyse. Samtidig inkluderer ansøger følsomhedsanalyser, hvori 20 % af responderende patienter skifter til behandling med belimumab ved subkutan injektion over tid.

Ansøger anvender lægemiddeldoser som angivet i de respektive produktresuméer for anifrolumab og belimumab og har angivet lægemiddelpriserne i AIP, jf. Medicinrådets Metodevejledning. I den sundhedsøkonomiske analyse anvendes følgende doser:

- Anifrolumab (IV): 300 mg hver 4. uge.
- Belimumab (IV): 10 mg/kg på dag 0, 14 og 28, og efterfølgende hver 4. uge.
- Belimumab (SC): 200 mg én gang ugentligt.

Ansøger antager, at en dansk patient i gennemsnit vejer 69,7 kg, og anvender dette estimat ved beregning af dosis for belimumab IV. Ansøger har yderligere inkluderet omkostninger forbundet med medicinspild ved belimumab IV ved at simulere 1000 patienters vægt på baggrund af ovenstående gennemsnitsvægt og den tilhørende standardafvigelse, som er observeret ved europæiske patienter i TULIP-studierne.

#### Medicinrådets vurdering af lægemiddelomkostninger

Medicinrådet udskifter AIP med SAIP for lægemiddelomkostninger, se Tabel 3-1.

**Tabel 3-1. Lægemedelpriser anvendt i den sundhedsøkonomiske analyse (SAIP)**

	Styrke	Pris pr. pakke (DKK)
Anifrolumab IV	300 mg	■
Belimumab IV (1 stk.)	120 mg	■
	400 mg	■
Belimumab SC (4 stk.)	200 mg	■

Medicinrådet vurderer, at ansøgers dosering og tilgang til udregning af spild i forbindelse med IV-infusion af belimumab er retvisende. Samtidig ændrer Medicinrådet den gennemsnitlige patientvægt til 71,4 kg for at afspejle dansk klinisk praksis [25].

Medicinrådet vurderer, at doseringer af henholdsvis anifrolumab og belimumab præsenteret af ansøger er retvisende, da disse er i overensstemmelse med EMAs indikation og med doser i studierne, se afsnit 2.3.2 og 2.3.3 for uddybelse.

Medicinrådet vurderer jf. afsnit 2.3.3, at 50 % af patienter i behandling med belimumab modtager behandlingen ved subkutan injektion. Denne vurdering baseres blandt andet



på udfordringer angående compliance, som gør det nødvendigt, at en stor andel af patienterne modtager behandling ved IV-infusion. Baseret på klinisk erfaring vurderer Medicinrådet ikke, at patienter, der er opstartet behandling ved IV-infusion, vil overgå til behandling ved subkutan infusion.

Grundet usikkerhed forbundet med antagelsen om andelen af patienter, der modtager behandling med belimumab ved subkutan injektion, inkluderer Medicinrådet følsomhedsanalyser, der undersøger betydningen af dette. Følsomhedsanalyserne inkluderer scenarier, hvor henholdsvis 60 % og 70 % modtager behandling ved subkutan injektion.

### 3.2.2 Hospitalsomkostninger

Ansøger har inkluderet administrationsomkostninger forbundet med IV-infusion af lægemidlerne samt subkutan injektion og oplæring i dette. Ansøger takserer henholdsvis IV-infusion og subkutan injektion på baggrund af DRG-takster til 1.645 DKK (DRG-2022: 08MA98, MDC08 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år), hvor subkutan injektion og oplæring heri indgår i samme ydelse. Ingen administrationsomkostninger er forbundet med subkutan injektion af belimumab, efter patienten er oplært heri, da patienten forventes at administrere lægemidlet hjemmefra. Omkostninger forbundet med regelmæssige ambulante kontroller er ikke inkluderet i analysen, da disse forventes at være ens, uanset hvilken behandling patienten modtager.

#### Medicinrådets vurdering af hospitalsomkostninger

Medicinrådet vurderer, at ansøgers tilgang til opgørelse af hospitalsomkostninger er fyldestgørende. Ansøger har ikke inkluderet præmedicinering med antihistamin forud for IV-infusioner og subkutan injektion, dog accepterer Medicinrådet denne mangel, da det har minimal betydning for den samlede analyse og forventes at være sammenlignelig mellem patienter i behandling med anifrolumab og belimumab.

### 3.2.3 Patientomkostninger

Ansøger har inkluderet patientomkostninger forbundet med patientens oplæring i subkutan injektion og afhentning af medicin. Transportomkostninger og patienttid opgøres jf. Medicinrådets Værdisætning af Enhedsomkostninger, hvormed transport takseres til 140 DKK pr. besøg på sygehuset, og patienttid takseres til 181 DKK/time [26].

Ansøger påregner 30 minutter til IV-administration af anifrolumab, efterfulgt af 60 minutter til post-infusion monitorering jf. monitoreringstiden i TULIP-2-studiet. Til IV-administration af belimumab påregner ansøger 60 minutter efterfulgt af 120 minutter til post-infusion monitorering grundet øget risiko for hypersensitiv reaktion. Til hvert besøg på sygehuset påregnes 60 minutter til transport, og ved afhentning af medicin påregnes yderligere 5 minutter til dette. Ansøger har ikke inkluderet patienttid forbundet med subkutan selvinjektion af belimumab.

#### Medicinrådets vurdering af patientomkostninger

Medicinrådet vurderer, at ansøger har inkluderet korrekte takster for patientomkostninger, og at patientomkostninger er opgjort og inkluderet korrekt for anifrolumab. Medicinrådet vurderer, at post-infusion monitorering af patienter efter IV-



administration af belimumab kun vil vare 30 minutter jf. klinisk praksis. Ansøger har ikke inkluderet patientomkostninger forbundet med den tid, patienter bruger på selvinjektion af subkutan belimumab. Denne mangel accepteres dog, da inklusion af denne parameter vil have minimal betydning for analysens samlede resultat.

### 3.3 Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinrådets hovedanalyse

Ændringerne, som Medicinrådet har foretaget fra ansøgers analyse til Medicinrådets hovedanalyse, fremgår af Tabel 3-2.

**Tabel 3-2. Forskelle mellem ansøgers analyse og Medicinrådets hovedanalyse**

Antagelser	Ansøger	Medicinrådet	Begrundelse
Andel, der modtager behandling med belimumab ved subkutan injektion	0 %	50 %	Afsnit 3.1
Gennemsnitlig patientvægt brugt til udregning af dosis og spild	69,7 kg	71,4 kg	Afsnit 3.3.1
Monitoreringstid efter intravenøs administration af belimumab	120 minutter	30 minutter	Afsnit 3.3.4

### 3.4 Resultater

#### 3.4.1 Resultat af Medicinrådets hovedanalyse

Hovedantagelsen bag såvel ansøgers som Medicinrådets hovedanalyse er, at anifrolumab og belimumab er ligeværdige på effekt og sikkerhed som tillæg til standardbehandling af moderat til svær aktiv autoantistof-positiv SLE.

Medicinrådets sundhedsøkonomiske hovedanalyse viser, at de inkrementelle omkostninger pr. patient er [REDACTED] DKK ved behandling med anifrolumab sammenlignet med belimumab over en 5-års tidshorisont. De samlede resultater er angivet i Tabel 3-3.

**Tabel 3-3. Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse over 5 år, diskonterede tal (SAIP)**

	Anifrolumab (DKK)	Belimumab (DKK)	Forskel (DKK)
Lægemiddelomkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Hospitalsomkostninger	49.327	26.234	23.093
Patientomkostninger	17.767	10.963	6.804





	Anifrolumab (DKK)	Belimumab (DKK)	Forskel (DKK)
<b>Totale omkostninger</b>	■	■	■

Regnes hovedanalysen med AIP resulterer det i inkrementelle omkostninger over en 5-årig tidshorisont på 26.776 DKK.

### 3.4.2 Medicinrådets følsomhedsanalyser

#### Deterministiske følsomhedsanalyser

Medicinrådet udfører fire følsomhedsanalyser. To af disse udføres for at undersøge, hvor sensitivt hovedanalysens resultat er for ændringer i antagelsen om, hvor stor en andel af patienter, der modtager belimumab ved subkutan injektion. I de to analyser modtager henholdsvis 60 % og 70 % behandling med belimumab ved subkutan injektion, imens de resterende patienter modtager behandling ved IV-infusion. Endvidere udføres en følsomhedsanalyse for at undersøge sensitiviteten af hovedanalysens resultat for ændringer af tidshorisonten, hvor en tidshorisont på 10 år bruges. Den sidste følsomhedsanalyse undersøger betydningen af at bruge sammenlagt data fra MUSE- og TULIP-studierne til at modellere patientfravald i de første 6 måneder. Resultaterne af disse følsomhedsanalyser fremgår i Tabel 3-4.



**Tabel 3-4. Resultatet af Medicinrådets scenarieanalyser over en 5-årig periode sammenlignet med hovedanalysen, DKK**

Parameter	Oprindelig værdi	Følsomhedsanalyse	Rationale	Inkrementelle omkostninger over en 5-årig periode (DKK)
<b>Resultatet af hovedanalysen</b>				■
Andel af belimumab patienter behandlet subkutant	50 %	60%	Usikkerhed forbundet med estimat	■
Andel af belimumab patienter behandlet subkutant	50 %	70%	Usikkerhed forbundet med estimat	■
Længere tidshorisont	5 år	10 år	Usikkerhed forbundet med ekstrapolering/antagelse om tidshorisont	■
Frafald af patienter over de første 6 måneder	Frafald af patienter baseres på real world evidence fra studiet af Ke. X. et al [24].	Frafald af patienter baseres på pooled data fra MUSE- og TULIP-studierne.	Usikkerhed grundet definition af frafald i studiet brugt til hovedanalysen	■

De udførte følsomhedsanalyser viser, at de inkrementelle omkostninger mellem anifrolumab og belimumab vil være højere end i hovedanalysen, hvis andelen af patienter, der modtager belimumab ved subkutan injektion, øges til henholdsvis 60 % og 70 %. Det samme gør sig gældende for tidshorisonten, hvor en længere tidshorisont medfører flere inkrementelle omkostninger. Usikkerhed omkring andelen af patienter, som modtager belimumab behandling ved subkutan injektion, påvirker resultatet markant, der er dog fortsat tale om inkrementelle omkostninger af irrelevant størrelse.



## 4. Budgetkonsekvenser

### 4.1 Estimat af patientantal og markedsandel

Ansøger forventer, at antallet af nye patienter, der starter biologisk tillægsbehandling, vil stige fra 20 i år 1 til 41 i år 5 ved anbefaling. Dette estimat er dels baseret på den tidligere vækst i antallet af patienter, der starter i biologisk behandling, dels en forventning om en yderligere stigning, hvis anifrolumab anbefales – baseret på en antagelse om ufuldstændigt overlap mellem patientpopulationerne. Ansøger forventer, at 76 % af de patienter, der er kandidater til behandling med anifrolumab, også er kandidater til behandling med belimumab, baseret på en svensk kohorte-analyse [30]. Hvis anifrolumab anbefales, forventer ansøger at få en markedsandel på ■ % i første år og slutte med en markedsandel på ■ % i år 5. Ved fuldstændigt overlappende patientpopulationer svarer dette til henholdsvis ■ % og ■ %

I budgetkonsekvensanalysen antager ansøger, modsat i den sundhedsøkonomiske analyse, at 65 % af patienter, der behandles med belimumab, fremadrettet modtager behandling ved subkutan injektion. Yderligere antager ansøger, at 20 % af patienter, der opstarter behandling med belimumab ved IV-infusion, vil skifte til subkutan, hvis de responderer på behandling.

Ansøger antager endvidere, at ■ % af patienter, som er kandidater til tillægsbehandling med anifrolumab, vil blive behandlet med anifrolumab, selvom anifrolumab ikke anbefales.

#### **Medicinerådets vurdering af ansøgers budgetkonsekvensanalyse**

Medicinerådet vurderer, at ansøgers antagelser om, hvor mange nye kandidater der vil være til biologisk behandling fra år 1-5, er retvisende. Medicinerådet vurderer dog, at der i dansk klinisk praksis vil være et fuldstændigt overlap mellem patienter, som er kandidater til behandling med anifrolumab og komparatoren. Derfor estimerer Medicinerådet, at det samlede antal nye patienter vil være uændret, uanset om anifrolumab anbefales eller ikke anbefales, men at antallet af nye patienter pr. år vil være højere end først antaget af ansøger. Medicinerådet vurderer, at anifrolumab ved anbefaling vil få ■ % markedsandel i år 1, og at denne markedsandel vil stige til ■ % i år 5 med samme tidsmæssige hastighed som først antaget af ansøger. Anifrolumab forventes at få en markedsandel på 0 % i tilfælde af, at lægemidlet ikke anbefales. Det estimerede antal nye patienter pr. år fremgår af Tabel 4-1.

Som i hovedanalysen vurderer Medicinerådet, at 50 % af patienter i behandling med belimumab vil modtage behandlingen subkutan. Medicinerådet vurderer, at der over tid ikke vil være et skift af patienter fra IV-behandling til subkutan behandling.



Tabel 4-1 Estimat af antal nye patienter pr. år

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Nye patienter:	<b>Anbefales</b>				
Anifrolumab	■	■	■	■	■
Belimumab	■	■	■	■	■
Totalt antal patienter:	26	30	35	40	47
Nye patienter:	<b>Anbefales ikke</b>				
Anifrolumab	0	0	0	0	0
Belimumab	26	30	35	40	47
Totalt antal patienter:	26	30	35	40	47

## 4.2 Resultat af budgetkonsekvensanalysen

Medicinerådet vurderer, at anvendelse af anifrolumab efter en anbefaling vil medføre budgetkonsekvenser på ca. ■ DKK i år 5 ved brug af SAIP. Resultatet af budgetkonsekvensanalysen ses i Tabel 4-2.

Udføres analysen med AIP, bliver budgetkonsekvenserne ca. ■ DKK i år 5.

Tabel 4-2. Medicinerådets analyse af totale budgetkonsekvenser, mio. DKK, ikke-diskonterede tal

	År 1 (DKK)	År 2 (DKK)	År 3 (DKK)	År 4 (DKK)	År 5 (DKK)
Anbefales	■	■	■	■	■
Anbefales ikke	■	■	■	■	■
Totalt budgetkonsekvenser	■	■	■	■	■

## 5. Diskussion

Den sammenlignende analyse kunne ikke dokumentere en forskel mellem anifrolumab og belimumabs effekt til at reducere behovet for glukokortikoid og forhindre ny sygdomsopblussen hos patienter med moderat SLE. Ved behandling af patienter med SLE er det essentielt at kunne reducere patienternes glukokortikoid-behov, og dette er derfor det vigtigste parameter ved vurdering af lægemidlernes effekt.

Der sås en øget forekomst af infektioner ved behandling med både anifrolumab og belimumab. Andelen af alvorlige infektioner var sammenlignelig mellem lægemidlerne,



og en øget forekomst af infektioner er forventeligt ved behandling med biologiske lægemidler.

Sammenligningen af lægemidernes effekt og sikkerhed er baseret på en indirekte analyse. Patienter med SLE er en heterogen patientpopulation, hvorfor en indirekte sammenligning er behæftet med usikkerhed.

Der er mindre forskel i indikationerne mellem belimumab og anifrolumab. Medicinrådet vurderer dog, at det i dansk klinisk praksis er de samme patienter, som er kandidater til de to behandlinger. Medicinrådet vurderer, at den primære gruppe SLE-patienter, som vil være kandidater til behandling med lægemidlerne, er patienter med moderat sygdom, som har mukokutane symptomer eller ledsygdom. Patienter med alvorlig lupus nefritis samt patienter med svær aktiv lupus i centralnervesystemet var ekskluderet fra alle studier, og Medicinrådet har ikke vurderet lægemidernes effekt til disse patientgrupper.

Samlet set vurderer Medicinrådet, at effekt og sikkerhed af anifrolumab og belimumab er sammenlignelig.

Belimumab og anifrolumab har forskellige virkningsmekanismer, og det er muligt, at patienter, der ikke har effekt af behandling med et lægemiddel med en virkningsmekanisme, efterfølgende kan have effekt af behandling med et lægemiddel med en anden virkningsmekanisme.

I Medicinrådets hovedanalyse estimeres de inkrementelle omkostninger ved at anbefale anifrolumab som behandling til den pågældende patientpopulation til [REDACTED] DKK over en tidshorisont på 5 år. Medicinrådet bemærker, at den forventede behandlingsslængde samt andelen af patienter, som vil modtage behandling med belimumab ved subkutan injektion, er usikker. Følsomhedsanalyser viste, at en forlænget behandlingsslængde vil medføre en stigning i de inkrementelle omkostninger, hvilket ligeledes var tilfældet ved øgning af andelen af patienter, der modtager belimumab ved subkutan injektion.

Medicinrådet har ikke tidligere vurderet omkostningseffektiviteten af belimumab, som er komparator i sammenligningen. Ansøger har valgt ikke at indsende en analyse, der sammenligner anifrolumab med et omkostningseffektivt alternativ. Dette medfører, at det ikke kan vurderes, om anifrolumab er en omkostningseffektiv behandling i sig selv. Det kan dermed ikke vurderes, om hverken anifrolumab eller belimumab er omkostningseffektive behandlinger.



## 6. Referencer

1. sundhed.dk. Systemisk lupus erythematosus (SLE) - Patienthåndbogen på sundhed.dk [internet]. 2019 [citeret 30. juni 2022]. Tilgængelig fra: <https://www.sundhed.dk/borger/patienthaandbogen/knogler-muskler-og-led/sygdomme/oevrige-sygdomme/systemisk-lupus-erythematosus-sle/>
2. Dansk Reumatologisk Selskab. Systemisk Lupus Erythematosus (NBV) [internet]. 2014 [citeret 17. august 2022]. Tilgængelig fra: [https://danskeumatologi.dk/nbv/sygdomme/systemisk-lupus-erythematosus/#:~:text=Definition Systemisk lupus erythematosus \(SLE,eller andre organer i kroppen.](https://danskeumatologi.dk/nbv/sygdomme/systemisk-lupus-erythematosus/#:~:text=Definition Systemisk lupus erythematosus (SLE,eller andre organer i kroppen.)
3. Sundhed.dk. Systemisk Lupus Erythematosus (SLE) - Lægehåndbogen på sundhed.dk [internet]. 2019 [citeret 17. oktober 2022]. Tilgængelig fra: <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/reumatologi/tilstande-og-sygdomme/systemiske-inflammationer/systemisk-lupus-erythematosus-sle/>
4. Aringer M, Costenbader K, Daikh D, Brinks R, Mosca M, Ramsey-Goldman R, et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol.* 2019;71(9):1400–12.
5. Hesselvig JH, Ahlehoff O, Dreyer L, Gislason G, Kofoed K. Cutaneous lupus erythematosus and systemic lupus erythematosus are associated with clinically significant cardiovascular risk : a Danish nationwide cohort study. 2017;48–53.
6. Justiz Vaillant AA, Goyal A, Varacallo M. Systemic Lupus Erythematosus [internet]. StatPearls Publishing; 2022. Tilgængelig fra: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535405/>
7. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Alunno A, Aringer M, Bajema I, Boletis JN, et al. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. 2019;736–45. Tilgængelig fra: <https://ard.bmj.com/content/annrheumdis/78/6/736.full.pdf>
8. Zucchi D, Elefante E, Schilirò D, Signorini V, Trentin F, Bortoluzzi A, et al. One year in review 2022: Systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol.* 2022;40(1):4–14.
9. GLADMAN DD, IBAÑEZ D, UROWITZ MB. Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000. *J Rheumatol.* 2002;29(2):288–91.
10. Touma Z, Urowitz MB, Taghavi-Zadeh S, Ibañez D, Gladman DD. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000 responder index 50: Sensitivity to response at 6 and 12 months. *Rheumatol (United Kingdom).* 2012;51(10):1814–9.
11. Isenberg DA, Rahman A, Allen E, Farewell V, Akil M, Bruce IN, et al. BILAG 2004. Development and initial validation of an updated version of the British Isles Lupus Assessment Group's disease activity index for patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology.* 2005;44(7):902–6.
12. European Medicines Agency (EMA). Produktresumé - Saphnelo [internet]. 2022. Tilgængelig fra: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20171003139003/anx\\_139003\\_da.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20171003139003/anx_139003_da.pdf)
13. Morand EF, Furie R, Tanaka Y, Bruce IN, Askanase AD, Richez C, et al. Trial of Anifrolumab in Active Systemic Lupus Erythematosus. *N Engl J Med.* 2020;382(3):211–21.
14. Furie RA, Morand EF, Bruce IN, Manzi S, Kalunian KC, Vital EM, et al. Type I interferon inhibitor anifrolumab in active systemic lupus erythematosus (TULIP-1): a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Rheumatol* [internet]. 2019;1(4):e208–19. Tilgængelig fra: [http://dx.doi.org/10.1016/S2665-9913\(19\)30076-1](http://dx.doi.org/10.1016/S2665-9913(19)30076-1)



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. Furie R, Petri M, Zamani O, Cervera R, Wallace DJ, Tegzová D, et al. A phase III, randomized, placebo-controlled study of belimumab, a monoclonal antibody that inhibits B lymphocyte stimulator, in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2011;63(12):3918–30.
17. Navarra S V., Guzmán RM, Gallacher AE, Hall S, Levy RA, Jimenez RE, et al. Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: A randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* [internet]. 2011;377(9767):721–31. Tilgængelig fra: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61354-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61354-2)
18. Stohl W, Schwarting A, Okada M, Scheinberg M, Doria A, Hammer AE, et al. Efficacy and Safety of Subcutaneous Belimumab in Systemic Lupus Erythematosus: A Fifty-Two-Week Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69(5):1016–27.
19. European Medicines Agency (EMA). Assessment report (EPAR) - Saphnelo. Bd. 31. 2022.
20. European Medicines Agency (EMA). SUMMARY OF THE RISK MANAGEMENT PLAN FOR RISKS ASSOCIATED WITH THE MEDICINE AND ACTIVITIES TO [internet]. 2022. Tilgængelig fra: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/saphnelo-epar-risk-management-plan-summary\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/saphnelo-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf)
21. ClinicalTrials.gov. Phase 3 Study of Anifrolumab in Adult Patients With Active Proliferative Lupus Nephritis (IRIS) [internet]. [citeret 22. august 2022]. Tilgængelig fra: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05138133>
22. pro.medicin.dk. Glukokortikoider [internet]. 2021 [citeret 20. september 2022]. Tilgængelig fra: <https://pro.medicin.dk/Laegemiddelgrupper/Grupper/171030>
23. European Medicines Agency (EMA). Produktresume - Benlysta. 2021.
24. Ke X, Eisenberg Lawrence DF, Oglesby A, Patel J, Kan H, Boggs R. A Retrospective Administrative Claims Database Evaluation of the Utilization of Belimumab in US Managed Care Settings. *Clin Ther.* 2015;37(12):2852–63.
25. Sundhedsstyrelsen. Danskernes sundhed - Den Nationale Sundhedsprofil 2021 [internet]. 2022. Tilgængelig fra: [https://www.sst.dk/-/media/Udgivelser/2022/Sundhedsprofil/Sundhedsprofilen.ashx?sc\\_lang=da&hash=5C9A9A81483F6C987D5651976B72ECB2](https://www.sst.dk/-/media/Udgivelser/2022/Sundhedsprofil/Sundhedsprofilen.ashx?sc_lang=da&hash=5C9A9A81483F6C987D5651976B72ECB2)
26. Medicinrådet. Værdisætning af enhedsomkostninger. 2022;1–16. Tilgængelig fra: <https://medicinraadet.dk/media/12930/vaerdisaetning-af-enhedsomkostninger-vers-13.pdf>



## 7. Sammensætning af fagudvalg

### Medicinerådets fagudvalg vedrørende gigtsygdomme

Sammensætning af fagudvalg	
Formand	Indstillet af
Annemarie Lyng Svensson <i>Overlæge</i>	Lægevidenskabelige Selskaber og Dansk Reumatologisk Selskab
Medlemmer	Udpeget af
Salome Kristensen <i>Overlæge</i>	Region Nordjylland
Lars Erik Bartels <i>Afdelingslæge</i>	Region Midtjylland
Hanne M. Lindegaard <i>Overlæge, klinisk lektor</i>	Region Syddanmark
Thomas Adelsten <i>Uddannelsesansvarlig overlæge</i>	Region Sjælland
Maria Krogstrup <i>Afdelingslæge</i>	Region Hovedstaden
Per Damkier <i>Professor, overlæge</i>	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Ane Hornbæk Mortensen <i>Farmaceut</i>	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Dorte Vendelbo Jensen <i>Overlæge, sekretariatsleder</i>	DANBIO
Philip Bennett <i>Overlæge</i>	Dansk Reumatologisk Selskab
Annette de Thurah <i>Klinisk sygeplejespecialist</i>	Dansk Sygepleje Selskab
Connie Ziegler <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter
Lene Mandrup Thomsen <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter





**Medicinrådets sekretariat**

Medicinrådet

Dampfærgevej 21-23, 3. sal

2100 København Ø

+45 70 10 36 00

[medicinraadet@medicinraadet.dk](mailto:medicinraadet@medicinraadet.dk)



## 8. Versionslog

### Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	14. december 2022	Godkendt af Medicinrådet.

**Medicinrådets sekretariat**

Medicinrådet Dampfærgevej 21-23, 3. sal  
2100 København Ø

+ 45 70 10 36 00  
[medicinraadet@medicinraadet.dk](mailto:medicinraadet@medicinraadet.dk)

[www.medicinraadet.dk](http://www.medicinraadet.dk)