



## **(21475) SAPHNELO, AstraZeneca AG**

### **Aufnahme in die Spezialitätenliste (SL) per 1. November 2022**

#### **1 Zulassung Swissmedic**

SAPHNELO wurde von Swissmedic per 31. August 2022 mit folgender Indikation zugelassen:

*„SAPHNELO ist indiziert für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerem bis schwerem systemischen Lupus erythematodes (SLE) zusätzlich zur Standardtherapie (siehe «Eigenschaften/Wirkungen»).*

*Einschränkungen der Anwendung*

*Die Wirksamkeit von SAPHNELO wurde bei Patienten mit schwerer aktiver Lupusnephritis oder schwerem aktiven Lupus des zentralen Nervensystems nicht untersucht. Die Anwendung von SAPHNELO wird in diesen Situationen nicht empfohlen.“*

#### **2 Beurteilung der Wirksamkeit**

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

##### **Wirkmechanismus**

Wirkstoffklasse, Wirkmechanismus gemäss Fachinformation:

Anifrolumab ist ein humaner monoklonaler Immunglobulin-G1-kappa-Antikörper, der mit hoher Spezifität und Affinität an die Untereinheit 1 des Typ-I-Interferon-Rezeptors (IFNAR1) bindet. Diese Bindung hemmt die Typ-I-IFN-Signalgebung und blockiert dadurch die biologische Aktivität von Typ-I-IFN. Anifrolumab induziert ausserdem die Internalisierung von IFNAR1 und reduziert dadurch die Konzentrationen von IFNAR1 an der Zelloberfläche, die für die Rezeptorbildung verfügbar sind. Die Blockade der rezeptorvermittelten Typ-I-IFN-Signalgebung hemmt die IFN-reaktive Genexpression sowie die nachgeschalteten inflammatorischen und immunologischen Prozesse. Typ-I-IFN können bei der Pathogenese von SLE eine Rolle spielen. Die meisten erwachsenen Patienten mit SLE (ca. 60–80 %) exprimieren erhöhte Mengen von Typ-I-IFN-induzierbaren Genen, die mit einer erhöhten Krankheitsaktivität und Schwere assoziiert sind.

##### **Standard of Care**

Lupus erythematodes (LE) ist eine heterogene entzündliche Autoimmunerkrankung, die eine Vielzahl von Organen befallen und einen variablen Krankheitsverlauf aufweisen kann. Hierbei wird der systemische Lupus erythematodes (SLE) vom kutanen Lupus erythematodes (CLE) unterschieden. Systemischer Lupus Erythematodes (SLE) ist eine typische systemische Autoimmunerkrankung, welche alle Organe betreffen und klinisch sehr unterschiedlich aussehen kann. Wie alle Autoimmunerkrankungen ist der SLE eine chronisch verlaufende Erkrankung. Betroffen sind etwa jede tausendste Frau und jeder zehntausendste Mann. Das Spektrum des SLE reicht von milden, schleichenden Verläufen bis hin zu schubartig auftretenden und zum Teil lebensbedrohlichen Entzündungen und Durchblutungsstörungen in Organen.

Gemäss der Rheumaliga Schweiz werden folgende Medikamente bei SLE-Patienten eingesetzt:

- NSAR
- COX-2-Hemmer
- Antimalariamittel Hydroxychloroquin (Plaquenil)
- Prednison
- Methothrexat und Leflunomid
- Belimumab (Benlysta)
- Cyclophosphamid (Endoxan)
- Mycophenolat-Mofentil (Cellcept, Myfortic)
- Azathioprin (Imurek)
- Cyclosporin A (Sandimmun Neoral)
- Rituximab (MabThera)
- Blutverdünner wie Marcoumar

### **Studienlage**

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Saphnelo wurde in zwei multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase 3 Studien mit 52-wöchiger Behandlungsphase, Studie 2 [TULIP 1] und Studie 3 [TULIP 2] sowie einer multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase 2 Studie, Studie 1 [MUSE] beurteilt.

Alle drei Studien wurden in Nordamerika, Europa, Südamerika und Asien durchgeführt. Die Patienten erhielten alle 4 Wochen eine i. v. Infusion von Anifrolumab oder Placebo.

In allen drei Studien wurden ähnliche Zulassungskriterien angewandt; die wichtigsten krankheitsrelevanten Einschlusskriterien waren:

Alle Patienten waren  $\geq 18$  Jahre alt und litten an mittelschwerer bis schwerer Erkrankung mit einem SLEDAI-2K-(SLE Disease Activity Index 2000-)Score  $\geq 6$  Punkte, einer Organbeteiligung gemäss British Isles Lupus Assessment Group (BILAG)-Index und einem PGA-(Physician's Global Assessment) Score  $\geq 1$ , obwohl sie die SLE-Standardtherapie erhielten, bestehend aus oralen Kortikosteroiden (OCS), Antimalariamitteln oder Immunsuppressiva oder einer beliebigen Kombination dieser Präparate.

Die Patienten erhielten während der klinischen Studien weiterhin ihre bisherige SLE-Therapie in stabilen Dosen, mit Ausnahme von OCS (Prednison oder entsprechendes Präparat), deren Ausschleichen ein Bestandteil des Prüfplans war

Die wichtigsten krankheitsrelevanten Ausschlusskriterien waren:

Patienten mit schwerer aktiver Lupusnephritis und Patienten mit schwerem aktivem Lupus des Zentralnervensystems wurden aus den Studien ausgeschlossen.

Die Anwendung anderer Biologika und von Cyclophosphamid war in den klinischen Studien nicht erlaubt; Patienten, die mit anderen biologischen Therapien behandelt wurden, mussten vor Aufnahme in die Studien eine Auswaschphase von mindestens 5 Halbwertszeiten durchlaufen.

### **Studie 1 - Furie, F. (2017) - MUSE - Anifrolumab, an anti-interferon-a receptor monoclonal antibody, in moderate-to-severe systemic lupus erythematosus. Arthritis & Rheumatology, 69 (2), 376-86.**

Die Studie wurde als multizentrische, randomisierte, doppelblinde placebokontrollierte Phase 2 Studie durchgeführt.

In der Studie 1 MUSE wurden 305 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 1:1:1 einer Behandlung mit 1000 mg Anifrolumab (N = 104), 300 mg Anifrolumab (N = 100) oder Placebo (N = 103) randomisiert zugeteilt.

In der Studie wurde nach der Randomisierung ein Absetzen der OCS auf der Grundlage der Krankheitsaktivität empfohlen. Das Absetzen der OCS war immer erlaubt ausser 8 Wochen vor der Bewertung des dem primären (Woche 24) und sekundären (Woche 52) Endpunktes.

Primärer Endpunkt war eine kombinierte Bewertung des SLE Responder Index (SRI-4, ein kombinierter Endpunkt) und die anhaltende Reduktion von OCS (< 10 mg/Tag und ≤ OCS-Dosis in Woche 1, über 12 Wochen anhaltend) nach 24 Wochen.

Von den mit Anifrolumab 300 mg behandelten Patienten erreichte ein höherer Anteil ein SRI-4-Ansprechen und eine anhaltende OCS-Reduktion (Anifrolumab zu Placebo 34,3 % vs. 17,6 %).

Endpoint		Anifrolumab 300 mg n/N (response rate)	Placebo n/N (response rate)	Effect measure <sup>a</sup> with CI <sup>b</sup>	Nominal p-value	Adjusted p-value	Significant following multiplicity
Primary	SRI(4) + OCS tapering at Week 24	34/99 (34.3)	18/102 (17.6)	2.38 (1.33, 4.26)	0.014	NA	Yes, alpha 0.1 pre- specified
	SRI(4) + OCS tapering in IFN test-high patients at Week 24	27/75 (36.0)	10/76 (13.2)	3.55 (1.72, 7.32)	0.004	NA	Yes, alpha 0.1 pre- specified
Secondary	SRI(4) + OCS tapering at Week 52	51/99 (51.5)	26/102 (25.5)	3.08 (1.86, 5.09)	< 0.001	NA	NA
	SRI(4) + OCS tapering in IFN test-high patients at Week 52	39/75 (52.0)	15/76 (19.7)	4.30 (2.34, 7.91)	< 0.001	NA	NA
	Maintained OCS tapering at Week 52	31/55 (56.4)	17/64 (26.6)	3.59 (1.87, 6.89)	0.001	NA	NA
	Maintained OCS tapering in IFN test-high patients at Week 52	26/44 (59.1)	13/53 (24.5)	4.40 (2.12, 9.16)	< 0.001	NA	NA

Sekundäre Endpunkte waren die Verbesserung der Krankheitsaktivität nach 52 Wochen, gemessen mittels SRI-4 bzw. BICLA.

Die vorgegebene Analyse der mittels BICLA (British Isles Lupus Assessment Group based Composite Lupus Assessment) gemessenen Krankheitsaktivität nach 52 Wochen betrug 53,5 % für Anifrolumab und 25,1 % für Placebo.

Patienten die mit Anifrolumab behandelt wurden erreichten nach 52 Wochen ein höheres SRI(4)-Ansprechen verglichen mit Placebo (40.2% versus 62.6% mit Placebo und Anifrolumab 300 mg).

Overall disease activity	BICLA response at Week 52 <sup>b</sup>	Anifrolumab 300 mg (N = 99)	Placebo (N = 102)
	n	99	101
	Number (%) responders	53 (53.3)	26 (25.1)
SRI(4) response at Week 52 <sup>b</sup>		Anifrolumab 300 mg (N = 99)	Placebo (N = 102)
	n	99	102
	Number (%) responders	62 (62.8)	41 (38.8)

## Studie 2 & 3

**Studie 2 – Morand, E. F. (2020), - TULIP-2 – Trial of anifrolumab in active systemic lupus erythematosus. N Engl J Med, Vol. 382 (3), 211-21.**

**Studie 3 – Furie, R. A. (2019), - TULIP-1 - Type I interferon inhibitor anifrolumab in active systemic lupus erythematosus: a randomised, controlled, phase 3 trial. Lancet, 1:e208-19.**

Die beiden Studien wurden als multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase 3 Studien mit 52-wöchiger Behandlungsphase durchgeführt.

Insgesamt wurden in der Studie 2; TULIP-1 457 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 1:2:2 einer Behandlung mit 150 mg Anifrolumab (N = 93), 300 mg Anifrolumab (N = 180) oder Placebo (N = 184) randomisiert zugeteilt.

In der Studie 3; TULIP-2 wurden insgesamt 365 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 1:1 einer Behandlung mit 300 mg Anifrolumab (N = 181) oder Placebo (N = 184) randomisiert zugeteilt.

In beiden Studien hatten 72 % der Patienten eine hohe Krankheitsaktivität (SLEDAI-2K-Score ≥ 10).

Die standardtherapeutischen Begleitmedikamente zur Baseline waren orale Kortikosteroide (Studie 2:

83 %, Studie 3: 81 %), Antimalariamittel (Studie 2: 73 %, Studie 3: 70 %) und Immunsuppressiva (Studie 2: 47 %, Studie 3: 48 %; darunter Azathioprin, Methotrexat, Mycophenolat und Mizoribine). Bei den Patienten, die als Standardtherapie OCS (Prednison oder ein entsprechendes Präparat) zur Baseline einnahmen, betrug die mittlere Tagesdosis 12,3 mg in Studie 2 und 10,7 mg in Studie 3. Während der Wochen 8 – 40 sollen Patienten mit einer OCS-Dosis von  $\geq 10$  mg/Tag bei Baseline ihre OCS-Dosis möglichst auf  $\leq 7,5$  mg/Tag schrittweise reduzieren, es sei denn, es kam zu einer Verschlechterung des Krankheitszustandes.

Patienten, die die Behandlung vor Woche 52 beendeten, wurden in Bezug auf das Ansprechen im BICLA und SRI-4 als Non-Responder gewertet. In Studie 2 bzw. Studie 3 beendeten 35 (19 %) bzw. 27 (15 %) der Patienten, die Anifrolumab erhielten, und 38 (21 %) bzw. 52 (29 %) der Patienten, die Placebo erhielten, die Behandlung vor Woche 52.

Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Krankheitsaktivität (SLEDAI-2K-Score zur Baseline  $< 10$  vs.  $\geq 10$  Punkte), OCS-Dosis am Tag 1 ( $< 10$  mg/Tag vs.  $\geq 10$  mg/Tag Prednison oder entsprechendes Präparat) und Interferon-Gensignatur-Testergebnis (hoch vs. niedrig).

Primärer Endpunkt war die Verbesserung der Krankheitsaktivität nach 52 Wochen, gemessen mittels SRI-4 (Studie 2) bzw. BICLA (Studie 3).

Das SRI-4-Ansprechen, primärer Endpunkt in Studie 2, war definiert als Erfüllung jedes der folgenden Kriterien nach 52 Wochen verglichen mit den Ausgangswerten:

- Reduktion des Baseline-SLEDAI-2K-Scores um  $\geq 4$  Punkte
- Keine neue Organsystembeteiligung, definiert als 1 oder mehr BILAG-A- oder 2 oder mehr BILAG-B-Items gegenüber der Baseline
- Keine Verschlechterung der Lupus-Krankheitsaktivität des Patienten gegenüber der Baseline, definiert als Anstieg von  $\geq 0,30$  Punkten auf einer visuellen 3-Punkte-Analogskala (VAS) der PGA
- Kein Absetzen der Behandlung
- Keine Anwendung der eingeschränkten Medikation über die im Prüfplan erlaubten Schwellenwerte hinaus

Das BICLA-Ansprechen nach 52 Wochen, primärer Endpunkt in Studie 3, war definiert als Verbesserung in allen Organdomänen mit mittelschwerer oder schwerer Krankheitsaktivität zur Baseline:

- Reduktion aller Baseline-BILAG-A zu B/C/D und Baseline-BILAG-B zu C/D, und keine BILAG-Verschlechterung in anderen Organsystemen, definiert als  $\geq 1$  neuer BILAG-A oder  $\geq 2$  neue BILAG-B
- Keine Verschlechterung des SLEDAI-2K vs. Baseline, definiert als Anstieg von  $>0$  Punkten im SLEDAI-2K vs. Baseline
- Keine Verschlechterung der Lupus-Krankheitsaktivität des Patienten vs. Baseline, definiert als Anstieg von  $\geq 0,30$  Punkten auf einer 3-Punkte-PGA-VAS
- Kein Absetzen der Behandlung
- Keine Anwendung der eingeschränkten Medikation über die im Prüfplan erlaubten Schwellenwerte hinaus

Bezüglich des primären Endpunkts (SRI-4 nach 52 Wochen) führte die Behandlung mit Anifrolumab zu keinen statistisch signifikanten Verbesserungen gegenüber Placebo (p-Wert = 0,455).

Nach der Auswertung der Studie 2; TULIP-1 wurde in der Studie 3; TULIP-2 mit Amendment 5 zum Studienprotokoll (23.05.2019) der ursprüngliche primäre Endpunkt Ansprechen im SRI(4) durch Ansprechen des BILAG-based Composite Lupus Assessment (BICLA) zu Woche 52 ersetzt.

Der primäre Endpunkt BICLA der Studie 3 war statistisch signifikant.

Relevanter gemeinsamer sekundärer Wirksamkeitsendpunkt in beiden Studien war die die Aufrechterhaltung der OCS-Reduktion. Beide Studien beurteilten die Wirksamkeit von Anifrolumab 300 mg versus Placebo.

	Studie 1		Studie 2	
	Anifrolumab 300 mg	Placebo	Anifrolumab 300 mg	Placebo
<b>BICLA-Response in Woche 52*</b>				
Ansprechrate in % (n/N)	47,1 (85/180)	30,2 (55/184)	47,8 (86/180)	31,5 (57/182)
Differenz in % (95 %-KI)	17,0 (7,2; 26,8)		16,3 (6,3; 26,3)	
<b>Komponenten der BICLA-Response:</b>				
BILAG-Verbesserung, n (%) †	85 (47,2)	58 (31,5)	88 (48,9)	59 (32,4)
Keine Verschlechterung des SLEDAI-2K, n (%) †	121 (67,2)	104 (56,5)	122 (67,8)	94 (51,6)
Keine Verschlechterung des PGA, n (%) †	117 (65,0)	105 (57,1)	122 (67,8)	95 (52,2)
Kein Therapieabbruch, n (%)	145 (80,6)	146 (79,3)	153 (85,0)	130 (71,4)
Keine Anwendung anwendungsbeschränkter Arzneimittel gemäß Studienprotokoll über die im Studienprotokoll festgelegten Grenzwerte hinaus, n (%)	140 (77,8)	128 (69,6)	144 (80,0)	123 (67,6)
<b>SRI-4-Response in Woche 52*</b>				
Ansprechrate in % (n/N) †	49,0 (88/180)	43,0 (79/184)	55,5 (100/180)	37,3 (68/182)
Differenz in % (95 %-KI)	6,0 (-4,2; 16,2)		18,2 (8,1; 28,3)	
<b>Andauernde OCS-Reduktion †</b>				
Ansprechrate in % (n/N) †	49,7 (51/103)	33,1 (34/102)	51,5 (45/87)	30,2 (25/83)
Differenz in % (95 %-KI)	16,6 (3,4; 29,8)		21,2 (6,8; 35,7)	
<b>Schubrate</b>				
Geschätzte jährliche Schubrate, (95 %-KI)	0,57 (0,43; 0,76)	0,68 (0,52; 0,90)	0,43 (0,31; 0,59)	0,64 (0,47; 0,86)
Geschätzte Rate-Ratio (95 %-KI)	0,83 (0,61; 1,15)		0,67 (0,48; 0,94)	

BICLA: British Isles Lupus Assessment Group-based Composite Lupus Assessment, BILAG: British Isles Lupus Assessment Group, PGA: Physician's Global Assessment, SLEDAI-2K: Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000; SRI-4: SLE-Responder-Index.

Alle Patienten erhielten eine Standardtherapie.

\* BICLA und SRI-4 basieren auf der zusammengesetzten Annäherung des Behandlungseffektes (Composite Estimand), welche Therapieabbruch oder die Anwendung anwendungsbeschränkter Arzneimittel als Teil der Responsekriterien beinhaltet.

† Patienten, die die Therapie abgesetzt oder anwendungsbeschränkte Arzneimittel gemäß Studienprotokoll über den im Studienprotokoll festgelegten Grenzwert hinaus angewendet haben, gelten als Non-Responder.

‡ Subgruppe der Patienten mit OCS  $\geq$  10 mg/Tag bei Baseline. Responder waren definiert als Patienten mit einer OCS-Reduktion auf  $\leq$  7,5 mg/Tag in Woche 40, anhaltend bis Woche 52.

023613-7482f

Tabelle: Wirksamkeitsergebnisse Studie 2 &3

## Sicherheit / Verträglichkeit

### Fachinformation:

Nach Verabreichung von Saphnelo wurden schwere Überempfindlichkeitsreaktionen, einschliesslich Anaphylaxie, berichtet.

Unter Immunsuppressiva, wozu Saphnelo zählt, können schwere und sogar tödliche Infektionen auftreten. Saphnelo erhöht das Risiko für Atemwegsinfektionen und Infektionen mit Herpes zoster.

Aufgrund seines Wirkmechanismus sollte Saphnelo mit Vorsicht angewendet werden bei Patienten mit einer chronischen Infektion, rezidivierenden Infektionen in der Anamnese oder bekannten Risikofaktoren für Infektionen.

SAPHNELO wurde nicht in Kombination mit anderen Biologika-Therapien, einschliesslich B-Zell-gerichteter Therapien, untersucht. Daher wird die Anwendung von SAPHNELO in Kombination mit Biologika-Therapien nicht empfohlen.

### Studien:

*The safety profile observed in the clinical trials was acceptable. An increased risk of infections has been observed in line with the mechanism of action. The long-term safety profile would need to be carefully monitored and adequate measures have been put in place.*

*Anifrolumab treatment was well tolerated, and adverse events reported were similar across the treatment groups. Consistent with the mechanism of action of anifrolumab, a dosage-related increase was observed in the occurrence of upper respiratory infections and reactivation of herpes zoster.*

### EMA:

*The current safety data show an increased overall incidence of infections in SLE patients on anifrolumab treatment. Especially, an increased number of herpes zoster infections were reported. Most occurrences were cutaneous, mild or moderate in severity, not serious and did not lead to discontinuation.*

## Medizinische Leitlinien

In den von EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology) publizierten Guidelines **2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus** findet sich:

*Treatment in SLE aims at remission or low disease activity and prevention of flares. Hydroxychloroquine is recommended in all patients with lupus, at a dose not exceeding 5mg/kg real body weight. During chronic maintenance treatment, glucocorticoids (GC) should be minimised to less than 7.5mg/day (prednisone equivalent) and, when possible, withdrawn. Appropriate initiation of immunomodulatory agents (methotrexate, azathioprine, mycophenolate) can expedite the tapering/discontinuation of GC. In persistently active or flaring extrarenal disease, add-on belimumab should be considered; rituximab (RTX) may be considered in organ-threatening, refractory disease.*

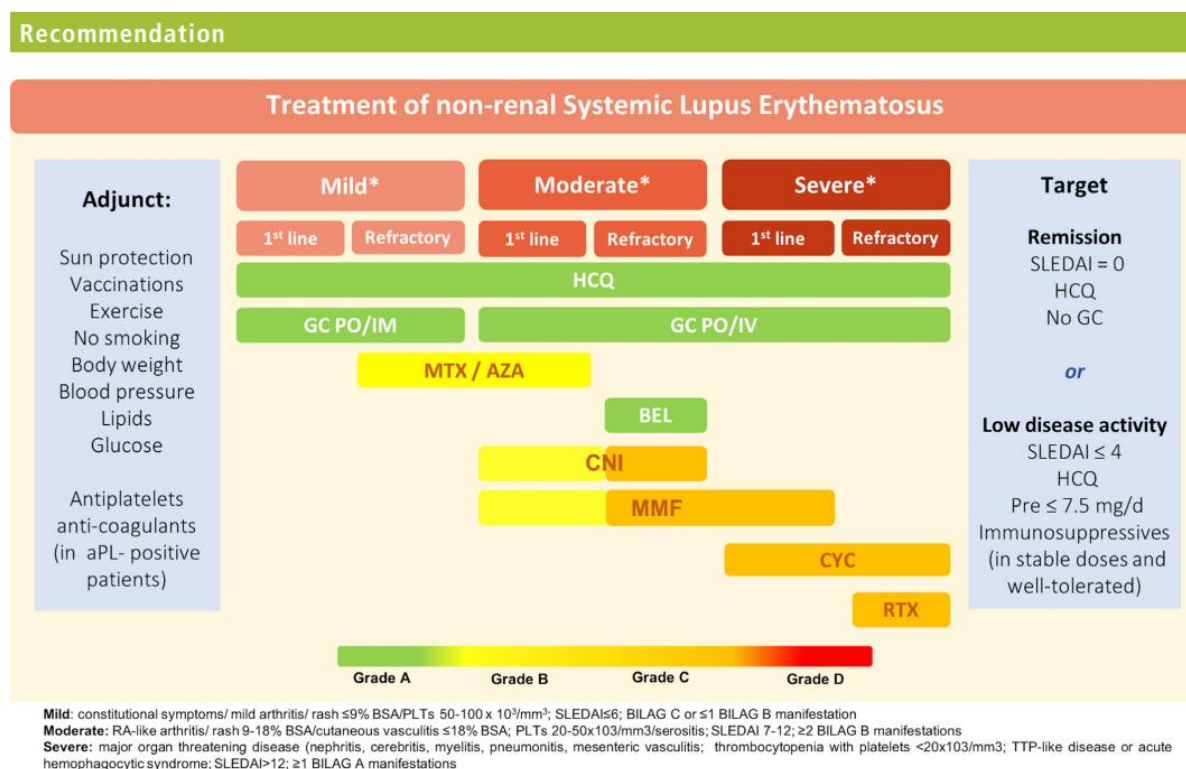
*To improve long-term patient outcomes, management should aim at remission of disease symptoms and signs, prevention of damage accrual and minimisation of drug side-effects, as well as improvement of quality of life. Complete remission (absence of clinical activity with no use of GC and IS drugs) is infrequent*

### Biological agents

*There is evidence to support beneficial effects of B-cell targeting agents in SLE. Belimumab should be considered in extrarenal disease with inadequate control (ongoing disease activity or frequent flares) to first-line treatments (typically including combination of HCQ and prednisone with or without IS agents), and inability to taper GC daily dose to acceptable levels (ie, maximum 7.5 mg/day). Patients with persistent disease may benefit from belimumab; more likely to respond are patients with high disease activity (eg, SLEDAI >10), prednisone dose >7.5 mg/day and serological activity (low C3/C4, high anti-dsDNA titres), with cutaneous, musculoskeletal and serological manifestations responding the most.*

*Due to the negative results of randomised controlled trials (RCTs), RTX is currently only used off-label, in patients with severe renal or extrarenal (mainly haematological and neuropsychiatric) disease refractory to other IS agents and/or belimumab, or in patients with contraindications to these drugs.*

Figure 1 summarizes the various drugs used in the treatment of SLE, according to disease severity stratification.



**Figure 1** Treatment of non-renal SLE—recommended drugs with respective grading of recommendation. 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.

In der **The British Society for Rheumatology guideline for the management of systemic lupus erythematosus in adults Executive Summary** von 2017 findet sich:

#### *Management of moderate SLE*

- (i) *The management of moderate SLE involves higher doses of prednisolone (up to 0.5 g/kg/day) or the use of i.m. or i.v. doses of methylprednisolone. Immunosuppressive agents are often required to control active disease and are steroid-sparing agents. They can also reduce the risk of long-term damage accrual.*
- (ii) *MTX, AZA, MMF, ciclosporin and other calcineurin inhibitors should be considered in cases of arthritis, cutaneous disease, serositis, vasculitis or cytopaenias if HCQ is insufficient.*
- (iii) *For refractory cases, belimumab or rituximab may be considered.*

#### *Management of severe SLE*

- (i) *Patients who present with severe SLE, including renal and neuropsychiatric manifestations, need thorough investigation to exclude other aetiologies, including infection. Treatment depends on the underlying aetiology (inflammatory and/or thrombotic), and patients should be treated accordingly with immunosuppression and/or anticoagulation, respectively.*
- (ii) *Immunosuppressive regimens for severe active SLE involve i.v. methylprednisolone or high-dose oral prednisolone (up to 1 mg/kg/day) to induce remission, either on their own or more often as part of a treatment protocol with another immunosuppressive drug.*
- (iii) *MMF or CYC are used for most cases of LN and for refractory severe non-renal disease.*
- (iv) *Biologic therapies belimumab or rituximab may be considered, on a case-by-case basis, where patients have failed to respond to other immunosuppressive drugs, due to inefficacy or intolerance.*
- (v) *IVIg and plasmapheresis may be considered in patients with refractory cytopaenias, thrombotic thrombocytopenic purpura, rapidly deteriorating acute confusional state and the catastrophic variant of APS.*

**Das deutsche Ärzteblatt** Int 2015; 112: 423-32; DOI: 10.3238 **Diagnostik und Therapie des systemischen Lupus erythematosus** schreibt:

*Ziel der Behandlung ist die Remission beziehungsweise eine möglichst niedrige Krankheitsaktivität und die Prävention von Schüben. Antimalariamittel sind heutzutage die Basistherapie für jeden Patienten mit SLE, hingegen sollten Glukokortikoide nur gezielt bei akuter Indikation eingesetzt werden. Falls eine Reduktion beziehungsweise ein Ausschleichen nicht möglich ist, wird eine erweiterte Immunsuppression mit Azathioprin, Methotrexat oder Mycophenolat-Mofetil beziehungsweise bei Nicht-Ansprechen Belimumab empfohlen.*

*Trotz fehlender Zulassung besteht inzwischen internationaler Konsens, dass Mycophenolat-Mofetil bei geringerer Toxizität in der Induktionstherapie der proliferativen Lupusnephritis eine wirksame Alternative zu kurzzeitig verabreichtem niedrig dosiertem, intravenösen Cyclophosphamid ist.*

Mittlerweile gibt international konsentrierte Empfehlungen zur Therapie von Patienten mit SLE:

**TABELLE 2**

**Therapieempfehlungen bei systemischem Lupus erythematoses mit aktiver Organbeteiligung am Beispiel der proliferativen Lupusnephritis Klasse III-IV (ISN/RPS, International Society of Nephrology/Renal Pathology Society 2003 Classification of Lupus Nephritis) (11)**

Indikation	Medikament	Evidenzlevel	Grad der Empfehlung	Dosierung
Beibehaltung der Therapie mit Antimalariamitteln	Hydroxychloroquin	3 (10)	C (10)	≤ 6,0–6,5 mg/kg Idealkörpergewicht/Tag
Induktionstherapie	Kombination von Glukokortikoiden			initial Methylprednisolon 500–750 mg i. v. an 3 aufeinanderfolgenden Tagen (Evidenzlevel 3, Empfehlungsgrad C); danach Glukokortikoide per os 0,5 mg/kg KG/Tag für 4 Wochen (Empfehlungsgrad: C), danach weitere Reduktion
	mit Mycophenolat-Mofetil	1 (10)	A (10)	3 g/Tag bzw. Mycophenolsäure 2,16 g/Tag für 6 Monate (vor allem bei ausgeprägter Proteinurie)
	oder Cyclophosphamid (niedrig dosiert) i. v.	1 (10)	B (10)	Gesamtdosis 3 g (6 × 500 mg 14-tägig) über 3 Monate
	oder Azathioprin	2 (10)	B (10)	2 mg/kg KG/Tag, selektiv bei günstigen Prognosefaktoren oder wenn Mycophenolat-Mofetil oder Cyclophosphamid kontraindiziert, nicht tolerabel oder nicht verfügbar sind.
Erhaltungstherapie bei Ansprechen auf die Induktionstherapie	Kombination von niedrig-dosierten Glukokortikoiden mit Mycophenolat-Mofetil	1 (10)	A (10)	2 g/Tag beziehungsweise Mycophenolsäure 1,44 g/Tag
	oder Azathioprin*	1 (10)	A (10)	2 mg/kg KG/Tag Mycophenolat-Mofetil bzw. Azathioprin jeweils über 3 Jahre (Evidenzlevel 3, Empfehlungsgrad: C), zuerst langsame Reduktion der Glukokortikoide
therapieresistent oder Kontraindikation	Calcineurininhibitoren (Ciclosporin A, Tacrolimus)	–		
	Rituximab (anti-CD20)	–		

**Besondere Bemerkungen:**

- Neben niedrig dosiertem Prednison können Hydroxychloroquin und Azathioprin (vor allem bei Lupusnephritis [10]) nach Expertenmeinung in der Schwangerschaft verabreicht werden (e20).
- Bei Komedikation von Mycophenolat-Mofetil und Protonenpumpenblockern ist die Bioverfügbarkeit von Mycophenolat-Mofetil reduziert, ein Umsetzen auf Mycophenolsäure ist empfehlenswert (e32).
- Protonenpumpenblocker können die Wirksamkeit von Hydroxychloroquin/Chloroquin herabsetzen (e33).
- Therapie-Überwachungsbögen der DGRh (für die genannten Medikamente) für Patienten und Ärzte unter [www.dgrh.de/therapieueberwachen.html](http://www.dgrh.de/therapieueberwachen.html)

DGRh: Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e. V.

\*Die MAINTAIN-Studie zeigt vergleichbare Ergebnisse von Mycophenolat-Mofetil und Azathioprin: nur als Abstract auf dem „American College of Rheumatology“ [ACR] Kongress 2014 präsentiert. Tamirou F. et al: The 10-year follow up of nephritis trial comparing azathioprine and mycophenolate mofetil for longterm immunosuppression of lupus nephritis. Arthritis Rheum 2014; 66: 426–7

### Vergleich der Wirksamkeit mit anderen Arzneimitteln

Die Studien 1, 2 und 3 vergleichen die Anwendung von Anifrolumab als add-on-Therapie zur Standardtherapie. Auf gleicher Therapielinie wie SAPHNELO als add-on zur Standardtherapie wird BENLYSTA eingesetzt.

BENLYSTA (Belimumab) ist ein humaner IgG1 $\lambda$  monoklonaler Antikörper mit Spezifität für lösliches 'B- lymphocyte stimulator protein (BLyS)', durch dessen Hemmung die Differenzierung und das Überleben von B-Zellen gehemmt werden.

SAPHNELO (Anifrolumab) ist ein humaner monoklonaler Immunglobulin-G1-kappa-Antikörper, der mit hoher Spezifität und Affinität an die Untereinheit 1 des Typ-I-Interferon-Rezeptors (IFNAR1) bindet und dadurch die biologische Aktivität von Typ-I-IFN blockiert.

Das BAG konnte keine direktvergleichenden Studien von Anifrolumab und Belimumab finden.

In dem von der Zulassungsinhaberin finanzierten systematischen Review von Bruce et al., 2022 wurde die Wirksamkeit von Anifrolumab und Belimumab in einem populationsbereinigten indirekten Behandlungsvergleich verglichen. Im Vergleich zu Belimumab hatte Anifrolumab bei Patienten mit mittelschwerem bis schwerem SLE, die eine Standardtherapie erhielten, einen größeren Behandlungsnutzen, gemessen am SLEDAI und SLE Responder Index-4 (SRI-4) und erreichten mit höherer Wahrscheinlichkeit eine Verringerung von vier oder mehr Punkten auf dem SLEDAI und ein Ansprechen auf SRI-4. BICLA wurde nicht bewertet.

Die Therapiealternative BENLYSTA ist seit 2012 von Swissmedic zugelassen und seit 2015 auf der Spezialitätenliste.

### Zusammenfassung und Beurteilung der Wirksamkeit

Zwei Hauptstudien ergaben, dass 300 mg Saphnelo als Zusatzbehandlung zur Standardbehandlung die Aktivität der SLE-Erkrankung wirksamer als Placebo verringerte, gemessen anhand des BICLA.



An den Studien nahmen insgesamt 822 Erwachsene mit mittelschwerem bis schwerem Autoantikörper-positivem SLE teil, die ein Jahr lang mit Saphnelo behandelt wurden. In der ersten Studie verringerte sich die Krankheitsaktivität bei 47 % der mit Saphnelo behandelten Patienten, verglichen mit 30 % der Patienten, die Placebo erhielten. In der zweiten Studie verringerte sich die Krankheitsaktivität bei 48 % der mit Saphnelo behandelten Patienten, verglichen mit 32 % der Patienten, die Placebo erhielten.

### 3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen zweckmässig:

#### Dosierung/Dosisstärken/Packungsgrössen

Die empfohlene Dosis von SAPHNELO beträgt 300 mg, verabreicht alle 4 Wochen als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 30 Minuten.

Die beantragte Packung SAPHNELO Durchstechflasche 300 mg / 2ml entspricht einer monatlichen Anwendung ohne Verwurf.

Das BAG erachtet die angebotene Packungsgrösse und Dosisstärke als zweckmässig.

#### Beurteilung durch Zulassungsbehörden

##### EMA

*Conclusion: The overall benefit/risk balance of SAPHNELO is positive.*

*Despite the recognised limitations of the results, taking into account overall the results, the effect and the high unmet medical need for new therapies in SLE and following recommendation from the AHEG, the CHMP concluded that the totality of evidence is supportive of a beneficial treatment effect of anifrolumab. The effect size on BICLA response, albeit modest, is considered clinically meaningful. The safety profile observed in the clinical trials was acceptable. An increased risk of infections has been observed in line with the mechanism of action. The long-term safety profile would need to be carefully monitored and adequate measures have been put in place.*

##### FDA

*SAPHNELO (anifrolumab-fnia) is indicated for the treatment of adult patients with moderate to severe systemic lupus erythematosus (SLE), who are receiving standard therapy.*

*Limitations of Use: The efficacy of SAPHNELO has not been evaluated in patients with severe active lupus nephritis or severe active central nervous system lupus. Use of SAPHNELO is not recommended in these situations.*

#### Beurteilung ausländischer Institute

##### IQWiG und G-BA (veröffentlicht 01.07.2022)

Vom IQWiG liegt eine vergleichende Bewertung mit einer abweichenden Vergleichstherapie vor.

Ergänzender Hinweis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

*Der G-BA hat nach Dossiereinreichung die zweckmäßige Vergleichstherapie am 08.06.2022 geändert. Durch die Änderung ist Belimumab alleinige zweckmäßige Vergleichstherapie und ersetzt die patientenindividuelle Therapie.*

##### NICE (Published: 08 June 2022)

*NICE is unable to make a recommendation about the use in the NHS of anifrolumab for treating active autoantibody-positive systemic lupus erythematosus. This is because AstraZeneca has confirmed that it does not intend to make an evidence submission for the appraisal. AstraZeneca considers that there is unlikely to be enough evidence that the technology is a cost-effective use of NHS resources for this population.*

**SMC/NCPE:** Es liegt keine Beurteilung für SAPHNELO vor.

**HAS:** Es liegt keine Beurteilung für SAPHNELO vor.

**TLV:** Laufend (Stand 05.10.22)

**Australien** (Published 12. April 2022)

*Saphnelo (anifrolumab) was approved for the following therapeutic use:*

*Saphnelo (anifrolumab) is indicated as add on treatment of adult patients with moderate to severe, active systemic lupus erythematosus (SLE), despite standard therapy.*

*The safety and efficacy of Saphnelo have not been evaluated in patients with severe active lupus nephritis or severe active central nervous system lupus.*

*The decision was based on quality (chemistry and manufacturing), nonclinical (pharmacology and toxicology), clinical (pharmacology, safety and efficacy) and risk management plan information submitted by the sponsor. The benefit-risk profile of Saphnelo was considered favourable for the therapeutic use approved.*

### Medizinischer Bedarf

Die meisten der derzeitigen Therapien für SLE sind unspezifisch und hemmen breite Entzündungswege. Bei leichter Erkrankung gehören zu den Erstbehandlungen Antimalariamittel (Hydroxychloroquin) und orale Kortikosteroide (OCS; z.B. Prednison). NSAIDs werden zur vorübergehenden Symptomkontrolle eingesetzt, im Gegensatz zu Glukokortikoiden und Immunsuppressiva haben sie keinen Einfluss auf das Fortschreiten der Krankheit. Steroide bleiben eine Hauptstütze der Behandlung bei leichter bis schwerer Erkrankung. Weitere Behandlungsmöglichkeiten für mittelschwere bis schwere Erkrankungen sind Immunsuppressiva, wie Methotrexat, Azathioprin und Mycophenolatmofetil. Jede dieser Klasse von Wirkstoffen ist jedoch mit potenziell erheblicher Toxizität verbunden und wird manchmal schlecht verträglich.

Die einzige zielgerichtete Therapie für SLE ist Belimumab (BENLYSTA), ein monoklonaler Antikörper, der auf lösliche humanes B-Lymphozyten-Stimulator-Protein. Belimumab blockiert die Bindung von löslichem BLYS, einem B-Zell-Überlebensfaktor, an seine Rezeptoren auf B-Zellen an seine Rezeptoren auf den B-Zellen und hemmt das Überleben der B-Zellen und ihre Differenzierung in immunglobulinproduzierende Plasmazellen. Belimumab ist seit Juli 2015 in der Schweiz als Zusatztherapie bei erwachsenen Patienten mit aktivem, Autoantikörper-positivem systemischen Lupus erythematoses (SLE) mit einem hohen Grad an Krankheitsaktivität (z. B. positive Anti-dsDNA und niedriger Komplementwert) trotz Standardtherapie zugelassen.

Angesichts der erheblichen Krankheitslast, der unspezifischen Natur der älteren Therapeutika, ihrer potenziell schlechten Verträglichkeit und erheblicher Toxizität sowie des Mangels an Arzneimitteln, die speziell auf den SLE, besteht ungedeckter Bedarf an neuen Therapeutika für den SLE.

### 4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen wirtschaftlich:

- aufgrund des folgenden therapeutischen Quervergleichs (TQV) für SAPHNELO Durchstechflasche 300 mg, 2 ml:

Präparat (Wirkstoff)	mg/kg	kg	mg	Packungsgrösse / Dosisstärke	FAP [Fr.]	Dosierung	MTK [Fr.]	
BENLYSTA (Belimumabum)	10	65	650	Trockensub 120 mg	160.88	6 OP	965.28	
							<b>TQV-Niveau</b>	<b>965.28</b>
							<b>TQV-Preis (FAP)</b>	<b>965.28</b>

- ohne Innovationszuschlag,
- unter Berücksichtigung des von der ZulassungsinhaberIn eingereichten Auslandpreisvergleichs (APV) mit Datum vom 5. Oktober 2022, Preisen aus 5 Referenzländern (A, D, DK, F, NL) und Wechselkursen zu Fr. 1.05/Euro, Fr. 0.1412/DKK. Daraus resultiert folgender Preis:

	APV (FAP)
Durchstf, 300 mg, 2 ml	Fr. 1'113.74

- APV und TQV werden je hälftig gewichtet,
- zu Preisen von:

	FAP	PP
--	-----	----

Durchstf, 300 mg, 2 ml	Fr. 1'039.51	Fr. 1'201.60
------------------------	--------------	--------------

- mit einer Limitierung:  
*„Erstverordnung durch FachärztInnen für Klinische Immunologie und Rheumatologie.  
Nach Kostengutsprache durch den Krankenversicherer nach vorgängiger Konsultation des Vertrauensarztes.  
Zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerem bis schwerem systemischem Lupus erythematoses (SLE) zusätzlich zur Standardtherapie.  
Die Wirksamkeit / Zweckmässigkeit von Saphnelo muss spätestens nach 6 Monaten durch den aktuell behandelnden Arzt zu Händen des Vertrauensarztes reevaluiert werden.“*
- ohne Auflagen