

## **Standpunt inzake de toepassing van anifrolumab bij volwassen patiënten met Systemische Lupus Erythematosus (SLE)**

### **Auteurs die het standpunt hebben voorbereid:**

Drs. E.M. van Ommen, Radboud UMC, dr. E.J.M. Zirkzee, Maasstad Ziekenhuis, drs. R.J. Goekoop, HagaZiekenhuis, prof.dr. A.E. Voskuyl, Amsterdam UMC en dr. M. Limper, UMC Utrecht.

*Potentiële belangenverstrengeling: de auteurs zijn actief lid van de Landelijke werkgroep SLE/APS van ARCH. RG en EZ zijn als lid van de Nederlandse Vereniging voor Reumatologie betrokken bij de ontwikkeling van een nieuwe richtlijn voor behandeling van SLE. ML is als lid van Nederlandse Internistenvereniging betrokken bij de ontwikkeling van een nieuwe richtlijn voor behandeling van SLE. ML doet klinisch SLE-onderzoek met deel-financiering door GSK. AEV en ML hebben deelgenomen aan adviesraad van Astra Zeneca en ontvingen hiervoor een vergoeding van minder dan € 1000,-*

### **Inleiding**

Het doel van de behandeling van patiënten met SLE is het bereiken van een zo laag mogelijke ziekteactiviteit. Daarmee is de kans op progressieve schade als gevolg van de ziekte en/ of behandeling geringer. Bij het bereiken van deze doelen is de kwaliteit van leven hoger en de kans op mortaliteit lager. In de huidige richtlijnen van de behandeling van SLE wordt het gebruik van hydroxychloroquine als basisbehandeling aanbevolen. Voor patiënten zonder majeure orgaanmanifestaties, zoals lupus nefritis of neuropsychiatrische SLE, is de standaard-behandeling, naast (hydroxy-)chloroquine, gebruik van 1 ziekte-modificerend middel (DMARD) zoals bijvoorbeeld methotrexaat, azathioprine of een calcineurine-remmer met eventueel toevoeging van corticosteroiden. Sinds 2018 is belimumab geregistreerd als aanvullende behandeling voor SLE.

In december 2021 heeft de European Medicines Agency (EMA) geconcludeerd dat anifrolumab, een monoklonale antistof gericht tegen de IFN-1-receptor, van toegevoegde waarde is bij de behandeling van SLE-patiënten met matig-ernstige ('moderate') tot ernstige ('severe') SLE ondanks standaardbehandeling<sup>1</sup>. Op moment van het opstellen van dit standpunt wordt vergoeding via een add-on-constructie door de farmaceut aangevraagd. In dit document wordt het voorlopige standpunt van anifrolumab bij de behandeling van SLE in Nederland beschreven. In principe vervalt dit standpunt bij het uitkomen van de behandelrichtlijn SLE, naar verwachting in 2023.

Anifrolumab is een monoklonale antistof die bindt aan de IFN-1-receptor, waarmee dimerisatie van de receptor wordt voorkomen, de receptor wordt geïnternaliseerd en signaaltransductie via de interferon-route wordt verminderd. Er zijn vanaf 2017 drie gerandomiseerde, dubbel-blinde en placebogecontroleerde studies naar het effect van anifrolumab bij antistof-positieve (ANA, anti-dsDNA en/of anti-Sm) SLE-patiënten gepubliceerd, de MUSE, TULIP-1 en TULIP-2<sup>2, 3, 4</sup>. De MUSE-trial was een fase IIB-studie met 305 SLE-patiënten met moderate-to-severe SLE, waarin anifrolumab in twee verschillende doseringen of placebo werd gegeven naast standaardbehandeling. Primaire uitkomstmaat was het percentage patiënten dat een SRI(4)-respons bereikte met daarbij aanhoudend een prednison dosis van <10 mg/dag, in de behandelgroep van 300mg behaalde 34% van de patiënten in de behandelgroep vs 18% in de placebo-groep deze respons.

De opzet van de beide TULIP-studies was min of meer gelijk; dit waren twee fase-III-studies bij opnieuw patiënten met moderate-to-severe SLE, met een vergelijking tussen standard of care + anifrolumab versus standard of care + placebo. In de TULIP-1-studie werden nog twee verschillende doseringen anifrolumab bekeken, in de TULIP-2 één dosering. Primaire uitkomstmaat in de TULIP-1 was opnieuw de SRI(4)-respons in combinatie met lage dosis prednison (< 7.5mg/dag); primair eindpunt van de TULIP-2 was respons op de BILAG-based Combined Lupus Assessment (BICLA) met lage dosis

prednison. In de TULIP-1-studie werden 457 patiënten geïncludeerd; het primaire eindpunt werd niet behaald (waarbij er wel een significante respons op de BICLA, in deze studie één van de secundaire eindpunten, werd gezien). In de TULIP-2 werden 362 patiënten geïncludeerd; in deze studie werd het primaire eindpunt wel behaald met een betere respons in de behandelarm. In de behandelarm behaalden 48% van de patiënten het primaire eindpunt (BICLA) in de placebo-arm 32%.

Resultaten van secundaire uitkomstmaten in TULIP-1 en TULIP-2 tonen aan dat ten opzichte van placebo, in de met anifrolumab (300 mg/ 4 weken) behandelde groepen significant vaker aanhoudend corticoïdreductie mogelijk was en dat de CLASI-huidscore significant lager was, in het laatste geval al vanaf 12 weken na start van de behandeling. De periode tot eerste opvlamming is met anifrolumab langer dan met placebo.

Een gepoolde analyse van de TULIP-1 en TULIP-2 toont aan dat anifrolumab geassocieerd is met een lagere jaarlijkse kans op een opvlamming van de ziekte, langere periode tot eerste opvlamming, en lagere kans op  $\geq 1$  opvlammingen.

Subgroepanalyse van TULIP-2 toont geen significant verschil aan in respons op het primaire eindpunt (BICLA) tussen patiënten op basis van interferon signature expressie; in de groep met een hoge interferon-signature-expressie repondeerde 48% van de patiënten in behandelgroep vs 31% in de placebo-groep, in de groep met een lage interferon-signature-expressie was dit respectievelijk 47% vs 36%. In een recent uitgekomen post-hoc analyse van gepoolde data van TULIP-1 en TULIP-2 werden een aantal patiënt-kenmerken gevonden die geassocieerd waren met een hogere kans op respons, te weten patiënten met een hoge interferon signature, serologische activiteit (positiviteit voor antids-DNA, verlaagd C3/C4) en patiënten van Aziatische afkomst (ref Vital).

Op basis van de gepoolde resultaten, de consistente klinisch relevante BICLA-respons binnen de verscheidene studies en effect op andere secundaire eindpunten, heeft de EMA geconcludeerd dat behandeling met anifrolumab van toegevoegde waarde kan zijn voor SLE-patiënten. In de registratiestudies lijken vooral patiënten met huid-gewrichtsbetrokkenheid goed te reageren op anifrolumab.

Anifrolumab kent als relevante bijwerkingen infecties (met name bovenste luchtweginfecties en herpes zoster) en gastro-intestinale klachten.

Patiënten met actieve lupus nefritis of neuropsychiatrische vormen van SLE werden in alle trials uitgesloten, het effect op deze ziektevormen is nog onvoldoende onderzocht.

### **Standpunt**

Op basis van bovengenoemde overwegingen neemt de Nederlandse Vereniging voor Reumatologie het volgende standpunt in inzake de toepassing van anifrolumab bij SLE:

Anifrolumab kan worden toegepast bij SLE-patiënten van 18 jaar of ouder met de volgende kenmerken:

- \* onvoldoende effect van standaardbehandeling: tenminste hydroxychloroquine, corticosteroiden en één ziektemodificerend geneesmiddel (DMARD) zoals azathioprine, methotrexaat of mycofenolaat mofetil;

En TENMINSTE 1 van de volgende kenmerken:

- \* matige tot hoge ziekteactiviteit (bijvoorbeeld een klinische SLEDAI score  $\geq 4$ ) ondanks gebruik van prednison  $\geq 5$ mg/dag of equivalent corticosteroid;
- \* frequente opvlammingen die herhaaldelijk stootkuren met prednison of equivalent corticosteroid behoeven;
- \* ernstige bijwerkingen van (cumulatief) steroïd-gebruik waarbij een lage dosering ( $\leq 5$  mg/dag) prednison of equivalent steroïden zeer gewenst is.
- \* Anifrolumab moet voorsnog niet worden toegepast als behandeling van actieve lupus nefritis of neuropsychiatrische SLE, omdat effect op deze ziekte-uitingen nog niet is aangetoond;

- \* Indien anifrolumab wordt voorgeschreven dient de ziekteactiviteit nauwkeurig te worden vervolgd (in het 1<sup>e</sup> jaar van de behandeling tenminste elke 3 maanden en vanaf het tweede jaar tenminste elke 6 maanden) door het evalueren van verschijnselen die aanleiding waren tot het starten van anifrolumab en door bijhouden van de SLEDAI;
- \* Bijwerkingen dienen te worden gemonitord;
- \* Als na 6 maanden gebruik geen verbetering van ziekteactiviteit of relevante verlaging van corticosteroïddosering (> 50% als initiële dosis > 10 mg/dag prednison equivalent, met streven naar 5 mg per dag of lager) is bereikt, wordt aanbevolen de behandeling met anifrolumab te staken;
- \* Aangezien bij het opstellen van dit document de prijs van anifrolumab nog niet bekend is, kan eventuele kosteneffectiviteit nog niet beoordeeld worden. De werkgroep benadrukt daarom dat zinnig gebruik van anifrolumab gestimuleerd moet worden en uiteraard waar mogelijk afgebouwd/gestaakt moet worden;
- \* De indicatie te starten met anifrolumab wordt besproken in een overleg met specialisten met uitgebreide kennis van het ziektebeeld.
- \* Om de kennis te vergroten en de inzet van anifrolumab te optimaliseren, wordt het sterk aanbevolen om te participeren in studies die de patiënt typeren en vervolgen.

Datum eerste versie: 05-07-2022

Datum vaststellen ALV NVR: 16-09-2022

#### Referenties

1. [Saphnelo | European Medicines Agency \(europa.eu\)](https://www.europa.eu)
2. Furie RA et al. *Arthritis Rheumatol* 2017;69:376–86
3. Furie RA, et al. *Lancet Rheumatol*. 2019;1:e208–19
4. Morand EF, et al. *N Engl J Med*. 2020;382:211–21
5. Vital et al. *Ann Rheum Dis*. 2022 Jul;81(7):951-961.