



Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V):
Anifrolumab (D-805)

Vom 6. Oktober 2022

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage.....	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	3
3.	Bürokratiekostenermittlung.....	12
4.	Verfahrensablauf.....	12
5.	Beschluss	15
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	20
B.	Bewertungsverfahren	23
1.	Bewertungsgrundlagen	23
2.	Bewertungsentscheidung.....	23
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	23
2.2	Nutzenbewertung	23
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	24
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	25
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung.....	30
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	31

4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung.....	31
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	33
5.1	Stellungnahme der AstraZeneca GmbH.....	33
5.2	Stellungnahme der GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG.....	90
5.3	Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH.....	104
5.4	Stellungnahme der Merck Healthcare Germany GmbH.....	108
5.5	Stellungnahme der Otsuka GmbH.....	114
5.6	Stellungnahme der MSD SHARP & DOHME GmbH.....	118
5.7	Stellungnahme der medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH.....	122
5.8	Stellungnahme der Bristol-Myers Squibb GmbH & Co KGaA.....	127
5.9	Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie.....	133
5.10	Stellungnahme des Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa).....	145
D.	Anlagen.....	150
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	150
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	160

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere die folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Anifrolumab (D-805) ist der 1. April 2022. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 VerfO am 24. März 2022 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. Juli 2022 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Anifrolumab (D-805) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des

Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragene Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Verfo festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Anifrolumab (D-805) nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Anifrolumab (D-805) (Saphnelo) gemäß Fachinformation

Saphnelo ist indiziert als Add-on-Therapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit moderatem bis schwerem, aktivem Autoantikörper-positivem systemischem Lupus erythematoses (SLE), die bereits eine Standardtherapie erhalten.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 06.10.2022):

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Erwachsene mit moderatem bis schwerem, aktivem Autoantikörper-positivem systemischem Lupus erythematoses (SLE), die bereits eine Standardtherapie erhalten

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Anifrolumab als Zusatztherapie:

- Belimumab

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 Verfo insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

¹ Allgemeine Methoden, Version 6.1 vom 24.01.2022. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO:

- zu 1. Zur Behandlung des systemischen Lupus erythematodes (SLE) kommen als im Anwendungsgebiet zugelassene Arzneimittel nicht steroidale Antirheumatika (NSAIDs) (u.a. Ibuprofen, Indometacin), systemische Glukokortikoide, Azathioprin, Antimalaria-Wirkstoffe (Chloroquin und Hydroxychloroquin) und Belimumab infrage.
- zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung ist in dem Anwendungsgebiet nicht angezeigt.
- zu 3. Im hier zu betrachtenden Anwendungsgebiet liegen folgende Beschlüsse des G-BA vor:
Belimumab (Beschluss nach § 35a SGB V vom 02.08.2012)
- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse, auf dem die Entscheidung des G-BA beruht, wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet.

Zu Fragen der Vergleichstherapie in der ursprünglich vorgelegten Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt.

Die Evidenzrecherche ergab, dass zum jetzigen Zeitpunkt kein einheitlicher Therapiealgorithmus existiert. Patienten mit SLE werden patientenindividuell unter Berücksichtigung des jeweiligen Organbefalls, der potentiellen Vortherapie und der vorherrschenden Krankheitsaktivität therapiert.

Patienten werden in der Regel zunächst auf eine optimierte Behandlung mit Glukokortikoiden, Antimalariamitteln (Hydroxychloroquin und Chloroquin) und zur symptomatischen Behandlung auf NSAID eingestellt. Bei unzureichendem Ansprechen auf Glukokortikoide kommen Immunsuppressiva (wie Azathioprin) zum Einsatz. Bei anhaltender hoher Krankheitsaktivität (z.B. positiver Test auf Anti-dsDNA-Antikörper und niedriges Komplement) trotz Standardtherapie, ist Belimumab als Zusatztherapie indiziert. Bei Versagen der Standardtherapie bzw. konventionellen Therapie (Hydroxychloroquin, Chloroquin, nichtsteroidale Antirheumatika (NSAIDs), Glukokortikoide, Azathioprin) soll demnach Belimumab zur Anwendung kommen.

Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Ursprünglich wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie entsprechend des Wortlautes der deutschen Zulassung „zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit moderatem bis schwerem, aktivem Autoantikörper-positivem systemischem Lupus erythematodes (SLE), die bereits eine Standardtherapie erhalten“ als patientenindividuelle Standardtherapie bestimmt. Nach Inverkehrbringen des Produktes wurde aufgrund der abweichenden englischen Formulierung der Originalzulassung „for the treatment of adult patients with moderate to severe, active autoantibody-positive systemic lupus erythematosus (SLE), despite standard therapy“ die zuständige nationale Zulassungsbehörde (PEI) kontaktiert. Unter Berücksichtigung des EPAR und der Rückmeldung des PEI geht eindeutig hervor, dass die vorliegende Therapiesituation sich

auf ein Versagen der Standardtherapie bezieht und damit in der Therapielinie analog zum Anwendungsgebiet von Belimumab einzuschätzen ist.

Da es sich im geplanten Anwendungsgebiet ausschließlich um Patient:innen handelt, die einen aktiven SLE trotz Standardtherapie aufweisen, wird Belimumab als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. In dieser therapeutischen Situation ist eine Fortführung einer unzureichenden Therapie nicht sachgerecht und entspricht demnach nicht der bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Belimumab wird zusätzlich zu einer Standardtherapie gegeben. Grundsätzlich wird vorausgesetzt, dass die Möglichkeit einer patientenindividuellen Standardtherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Organbefalls, der Vortherapie und der Krankheitsaktivität bei allen Patientinnen und Patienten zum Einsatz kommt. Hierfür kommen folgende Wirkstoffe in Frage: Hydroxychloroquin, Chloroquin, nichtsteroidale Antirheumatika (NSAIDs), Glukokortikoide und Azathioprin.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Anifrolumab (D-805) wie folgt bewertet:

Für Erwachsene mit moderatem bis schwerem, aktivem Autoantikörper-positivem systemischem Lupus erythematodes (SLE), die bereits eine Standardtherapie erhalten, ist der Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

Für Erwachsene mit chronischem, moderatem bis schweren Autoantikörper-positivem systemischem Lupus erythematodes (SLE), die bereits eine Standardtherapie erhalten, liegen keine direkt vergleichenden Studien von Anifrolumab gegenüber Belimumab als zweckmäßige Vergleichstherapie vor. Der pharmazeutische Unternehmer legt daher drei adjustierte indirekte Vergleiche über den Brückenkomparator Placebo + Standardtherapie vor. Für Anifrolumab zieht er die Studien TULIP-1, TULIP-2 und MUSE heran. Auf Seiten der Vergleichstherapie Belimumab schließt der pharmazeutische Unternehmer die Studien BLISS-52 und BLISS-76 ein.

Bei den Studien TULIP-1, TULIP-2 und MUSE handelt es sich um zulassungsbegründende, doppelblinde, randomisierte Studien mit 52-wöchiger Behandlungsdauer zum Vergleich von Anifrolumab als Add-on-Therapie zur Standardtherapie mit Placebo + Standardtherapie bei Erwachsenen mit chronischem, moderatem bis schwerem Autoantikörper-positivem SLE nach ACR-Kriterien² unter stabiler Vortherapie. Die Einschlusskriterien zum Screening waren ein SLEDAI-2K-Score³ ≥ 6 , ein „klinischer“ SLEDAI-2K-Score ≥ 4 , eine BILAG-2004⁴ A-Bewertung in ≥ 1 Organsystem oder BILAG-2004 B-Bewertung in ≥ 2 Organsystemen, sowie ein PGA⁵ $\geq 1,0$. Die Vortherapie bestand aus mindestens einem Präparat oder einer Kombination aus Antimalariamittel, Immunsuppressiva oder oralen Kortikosteroiden.

Die Studien BLISS-52 und BLISS-76 sind zulassungsbegründende, doppelblinde, randomisierte Studien mit 52-wöchiger bzw. 76-wöchiger Behandlungsdauer zum Vergleich von Belimumab als Zusatztherapie zur Standardtherapie bei Erwachsenen mit SLE nach ACR-Kriterien. Die

² American College of Rheumatology

³ Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index – Revised Version

⁴ British Isles Lupus Assessment Group 2004

⁵ Physician's Global Assessment

Einschlusskriterien zum Screening waren ein SELENA-SLEDAI-Score⁶ ≥ 6 , positive antinukleäre und/oder Anti-dsDNA-Antikörper zu 2 unterschiedlichen Zeitpunkten und eine stabile Basistherapie ≥ 30 Tagen vor Randomisierung.

Der pharmazeutische Unternehmer legt insgesamt drei adjustierte indirekte Vergleiche vor, die auf der Interventions- sowie Vergleichsseite dieselben Studien umfassen, sich aber in den jeweils eingehenden Studienpopulationen unterscheiden.

Beim ersten adjustierten indirekten Vergleich zieht der pharmazeutische Unternehmer jeweils die Gesamtpopulationen der Studien mit Anifrolumab (Metaanalyse der Studien TULIP-1, TULIP-2 und MUSE) und der Studien mit Belimumab (Metaanalyse der Studien BLISS-52 und BLISS-76) heran. Die Gesamtpopulation der Belimumab-Studien ist jedoch nicht auf die Patientenpopulation des zugelassenen Anwendungsgebiets von Belimumab eingeschränkt (hohe Krankheitsaktivität, zB. positiver Test auf Anti-dsDNA-Antikörper und niedriges Komplement). Darüber hinaus enthält die Standardtherapie in allen fünf Studien dieses indirekten Vergleichs auch Wirkstoffe, die in Deutschland zur Behandlung des SLE nicht zugelassen sind. Zudem ist der Studienpool auf der Vergleichsseite potenziell unvollständig, da bei Berücksichtigung der Gesamtpopulation (keine Einschränkungen bezüglich in Deutschland zugelassener Begleitmedikation sowie Krankheitsaktivität anhand serologischer Marker) weitere Studien vorliegen.

Beim zweiten adjustierten indirekten Vergleich zieht der pharmazeutische Unternehmer auf der Interventionsseite die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten, die nur in Deutschland zugelassene Medikamente erhalten haben und auf Vergleichsseite die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten, die nur in Deutschland zugelassene Medikamente erhalten haben und eine hohe Krankheitsaktivität (Anti-ds-DNA-AK positiv, niedriges Komplement C3/C4) aufweisen, heran.

Beim dritten adjustierten indirekten Vergleich zieht der pharmazeutische Unternehmer sowohl auf der Interventions- als auch auf der Vergleichsseite die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten, die nur in Deutschland zugelassene Medikamente erhalten haben und eine hohe Krankheitsaktivität (Anti-ds-DNA-AK positiv, niedriges Komplement C3/C4) aufweisen, heran.

Sowohl für den zweiten als auch für den dritten adjustierten indirekten Vergleich zeigt sich keine hinreichende Ähnlichkeit zwischen den betrachteten Teilpopulationen, insbesondere hinsichtlich der Patientencharakteristika. Es lässt sich zum einen ein wesentlicher Unterschied im Anteil an Patientinnen und Patienten mit 1 BILAG A- oder 2 BILAG B-Bewertungen beobachten. Zum anderen weisen Patientinnen und Patienten in den Studien mit Anifrolumab vorwiegend Organmanifestationen auf, wohingegen Patientinnen und Patienten in den Studien mit Belimumab eher durch eine serologisch aktive Erkrankung charakterisiert sind. Außerdem zeigen sich Unterschiede in der Krankheitsdauer und der Abstammung der Patientinnen und Patienten. Die Unterschiede in der Krankheitsdauer sind im dritten adjustierten indirekten Vergleich noch stärker ausgeprägt, zudem zeigen sich hier weitere Differenzen im SLEDAI- und im PGA-Score.

Es bestehen darüber hinaus Unterschiede in den Studiencharakteristika. Die Vorgaben zur Standardtherapie waren in den Studien mit Anifrolumab deutlich restriktiver als in den Studien mit Belimumab. Der PGA-Score und BILAG A- bzw. BILAG B-Bewertungen waren ausschließlich als Einschlusskriterien in den Anifrolumab-Studien definiert. Außerdem ist anzumerken, dass sich die in den Anifrolumab- und Belimumab-Studien verwendeten Versionen des SLEDAI (SLEDAI-2K vs. SELENA-SLEDAI) und BILAG (2004 vs. klassisch) unterscheiden.

⁶ Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus National Assessment – Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index

Fazit

In der Gesamtschau werden die drei vorgelegten adjustierten indirekten Vergleiche als nicht geeignet für die Bewertung des Zusatznutzens von Anifrolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie erachtet.

Der erste adjustierte indirekte Vergleich ist insbesondere aufgrund der fehlenden Einschränkung auf das zugelassene Anwendungsgebiet von Belimumab auf der Vergleichsseite, dem Einsatz von in Deutschland zur Behandlung des SLE nicht zugelassener Wirkstoffe im Rahmen der Standardtherapie sowie des unvollständigen Studienpools nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Anifrolumab abzuleiten. Die im zweiten und dritten adjustierten indirekten Vergleich betrachteten Teilpopulationen der Studien sind bezüglich der Studiencharakteristika und insbesondere bezüglich der Patientencharakteristika nicht ausreichend ähnlich, um auf Basis dieser Vergleiche Aussagen zum Zusatznutzen von Anifrolumab abzuleiten.

Es liegen somit keine für die Nutzenbewertung von Anifrolumab relevanten Daten vor, so dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Saphnelo mit dem Wirkstoff Anifrolumab. Anifrolumab ist zugelassen als Add-on-Therapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit moderatem bis schwerem, aktivem Autoantikörper-positivem systemischem Lupus erythematodes (SLE), die bereits eine Standardtherapie erhalten.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA Belimumab bestimmt.

Mangels direkt vergleichender Studien legt der pharmazeutische Unternehmer zur Nutzenbewertung drei adjustierte indirekte Vergleiche mit Placebo + Standardtherapie als Brückenkompator vor. Für Anifrolumab zieht er die Studien TULIP-1, TULIP-2 und MUSE heran. Auf Seiten der Vergleichstherapie Belimumab schließt der pharmazeutische Unternehmer die Studien BLISS-52 und BLISS-76 ein.

Die vorgelegten drei adjustierten indirekten Vergleiche sind jedoch nicht geeignet, Aussagen über den Zusatznutzen von Anifrolumab gegenüber Belimumab abzuleiten. Beim ersten adjustierten indirekten Vergleich ist nicht auf das zugelassene Anwendungsgebiet von Belimumab auf der Vergleichsseite eingeschränkt worden, die eingesetzte Standardtherapie enthält in Deutschland zur Behandlung des SLE nicht zugelassene Wirkstoffe und der Studienpool ist unvollständig. Beim zweiten und dritten adjustierten indirekten Vergleich sind die betrachteten Teilpopulationen bezüglich der Studiencharakteristika und insbesondere bezüglich der Patientencharakteristika nicht ausreichend ähnlich.

Es liegen somit keine für die Nutzenbewertung von Anifrolumab relevanten Daten vor, so dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist.

2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei den Patientenzahlen handelt es sich um die Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Den Angaben werden Daten des pharmazeutischen Unternehmers aus dem Dossier zu Grunde gelegt, unter Berücksichtigung der letzten Dossierbewertung⁷ im Anwendungsgebiet der Erwachsenen mit systemischem Lupus erythematodes zu Belimumab.

Unsicherheiten bei der vom pharmazeutischen Unternehmer angegebenen Spanne bestehen zum einen bezüglich der unklaren Änderung der Prävalenz in den vergangenen 20 Jahren, da die Prävalenzangaben aus dem Jahr 2002 stammen. Darüber hinaus bestehen Unsicherheiten zu den Anteilswerten zur Krankheitsaktivität (chronisch aktiver, schubförmig remittierender oder milder Verlauf) sowie zu den Anteilswerten zur Krankheitsschwere (moderater bis schwerer SLE), die je nach Operationalisierung mittels M-SLEDAI oder PGA variieren und auf Daten aus den Jahren 1987 bis 2014 basieren.

Da sowohl die vom pharmazeutischen Unternehmer für Anifrolumab angegebene Spanne (4819 bis 18 473 Patientinnen und Patienten) als auch die in der Dossierbewertung zu Belimumab geschätzte Spanne (4600 bis 14 800 Patientinnen und Patienten) mit Unsicherheit behaftet sind, kann der Unsicherheit in Ermangelung weiterer Daten teilweise Rechnung getragen werden, indem eine Gesamtspanne von ca. 4600 bis 18 500 Patientinnen und Patienten veranschlagt wird.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Saphnelo (Wirkstoff: Anifrolumab (D-805)) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 30. Juni 2022):

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/saphnelo-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Anifrolumab soll durch in der Therapie mit SLE erfahrene Ärztinnen und Ärzte erfolgen.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. September 2022).

Generell bleiben initiale Induktionsschemata für die Kostendarstellung unberücksichtigt, da es sich bei der vorliegenden Indikation um eine chronische Erkrankung mit kontinuierlichem Therapiebedarf handelt und in der Regel nach initialer Titration keine erneute Titration bzw. Dosisanpassung erforderlich ist.

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

⁷ Dossierbewertung des IQWiG (A12-05)

Für die Berechnung des Verbrauchs von gewichtsabhängig zu dosierenden Arzneimitteln legt der G-BA grundsätzlich nicht indikationsspezifische Durchschnittsgewichte zugrunde. Für das Körpergewicht (KG) wird deshalb das durchschnittliche Gewicht der deutschen Bevölkerung aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017 - Körpermaße der Bevölkerung“⁸ zugrunde gelegt (durchschnittliches Körpergewicht: 77,0 kg).

Anifrolumab ist als *Add-on*-Therapie einer Standardtherapie zur Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit moderatem bis schwerem, aktivem Autoantikörper-positivem systemischem Lupus erythematodes zugelassen. Der Wirkstoff der zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ebenfalls als Zusatztherapie einer Standardtherapie bei Patientinnen und Patienten mit aktivem, Autoantikörper-positivem systemischem Lupus erythematodes eingesetzt werden. Somit fallen die entsprechenden Kosten der Standardtherapie sowohl beim zu bewertenden Arzneimittel als auch bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie an und werden deshalb nicht separat aufgeführt.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Anifrolumab	kontinuierlich, 1 x in 28 Tagen	13,0	1	13,0
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Belimumab	kontinuierlich, 1 x in 28 Tagen	13,0	1	13,0

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Anifrolumab	300 mg	300 mg	1 x 300 mg	13,0	13,0 x 300 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Belimumab	10 mg / kg = 770 mg	770 mg	1 x 400 mg + 3 x 120 mg	13,0	13,0 x 400 mg + 39,0 x 120 mg

⁸ Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2018: <http://www.gbe-bund.de/>

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsg röße	Kosten (Apotheken abgabe- preis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschrie- bener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Anifrolumab 300 mg	1 IFK	1 708,53 €	1,77 €	94,28 €	1.612,48 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Belimumab 120 mg	1 PIK	175,72 €	1,77 €	0,00 €	173,95 €
Belimumab 400 mg	1 PIK	559,37 €	1,77 €	0,00 €	557,60 €
Abkürzungen: IFK = Infusionslösungskonzentrat, PIK = Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrates					

Stand Lauer-Taxe: 15. September 2022

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Für die Anwendung von Anifrolumab fallen regelhaft Kosten zur Untersuchung auf sowohl aktive als auch auf inaktive („latente“) Tuberkuloseinfektionen an. Bei den dargestellten Kosten handelt es sich um einen Bluttest (quantitative Bestimmung einer in-vitro Interferon-gamma Freisetzung nach ex-vivo Stimulation mit Antigenen spezifisch für Mycobacterium tuberculosis-complex (außer BCG)) sowie um eine Thoraxröntgenaufnahme. Der Tuberkulin-Hauttest wird aufgrund mangelnder Sensitivität und Spezifität wie auch der Möglichkeit einer „Sensibilisierung“ nicht abgebildet.

Bezeichnung Therapie	der	Bezeichnung der Leistung	Anzahl	Kosten pro Einheit	Kosten/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel					
Anifrolumab		Quantitative Bestimmung einer <i>in-vitro</i> Interferon-gamma Freisetzung nach <i>ex-vivo</i> Stimulation mit Antigenen (mindestens ESAT-6 und CFP-10) spezifisch für Mycobacterium tuberculosis-complex (außer BCG) (GOP 32670)	1	58,00 €	58,00 €
		Röntgen-Thoraxaufnahme (GOP 34241)	1	16,45 €	16,45 €

Sonstige GKV-Leistungen:

Der Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) vom 01.10.2009, die so genannte „Hilfstaxe“, wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe in ihrer aktuell gültigen Fassung fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 81 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 71 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel Verfo und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 25. Mai 2021 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Es fand eine Überprüfung der durch den G-BA-festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 15. März 2022 die zweckmäßige Vergleichstherapie neu festgelegt.

Am 24. März 2022 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Anifrolumab (D-805) beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 30. März 2022 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Anifrolumab (D-805) beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 28. Juni 2022 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. Juli 2022 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. Juli 2022.

Die mündliche Anhörung fand am 8. August 2022 statt.

Mit Schreiben vom 9. August 2022 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 16. September 2022 übermittelt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 6. September 2022 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 6. Oktober 2022 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	25. Mai 2021	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	8. Juni 2022	Neubestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	3. August 2022	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	8. August 2022	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	17.08.2022; 21.09.2022	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens

Unterausschuss Arzneimittel	27. September 2022	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	6. Oktober 2022	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 6. Oktober 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken



5. Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)

Anifrolumab (D-805) (Systemischer Lupus erythematodes)

Vom 6. Oktober 2022

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 6. Oktober 2022 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 18. August 2022 (BAnz AT 27.10.2022 B1) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

- I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Anifrolumab (D-805) wie folgt ergänzt:**

Anifrolumab (D-805)

Beschluss vom: 6. Oktober 2022

In Kraft getreten am: 6. Oktober 2022

BAnz AT 11.11.2022 B3

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 14. Februar 2022):

Saphnelo ist indiziert als Add-on-Therapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit moderatem bis schwerem, aktivem Autoantikörper-positivem systemischem Lupus erythematoses (SLE), die bereits eine Standardtherapie erhalten.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 6. Oktober 2022):

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene mit moderatem bis schwerem, aktivem Autoantikörper-positivem systemischem Lupus erythematoses (SLE), die bereits eine Standardtherapie erhalten

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Belimumab

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Anifrolumab (D-805) als Zusatztherapie gegenüber Belimumab:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:⁹

Erwachsene mit moderatem bis schwerem, aktivem Autoantikörper-positivem systemischem Lupus erythematoses (SLE), die bereits eine Standardtherapie erhalten

⁹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A22-35) und dem Addendum (A22-85) sofern nicht anders indiziert.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Morbidität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
<p>Erläuterungen:</p> <p>↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit</p> <p>↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit</p> <p>↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit</p> <p>↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit</p> <p>↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied</p> <p>∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.</p> <p>n. b.: nicht bewertbar</p>		

2. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Erwachsene mit moderatem bis schwerem, aktivem Autoantikörper-positivem systemischem Lupus erythematodes (SLE), die bereits eine Standardtherapie erhalten

ca. 4 600 – 18 500 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Saphnelo (Wirkstoff: Anifrolumab (D-805)) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 30. Juni 2022):

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/saphnelo-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Anifrolumab soll durch in der Therapie mit SLE erfahrene Ärztinnen und Ärzte erfolgen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Erwachsene mit moderatem bis schwerem, aktivem Autoantikörper-positivem systemischem Lupus erythematodes (SLE), die bereits eine Standardtherapie erhalten

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Anifrolumab	20 962,24 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	74,45 €
Gesamt	21 036,69 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Belimumab	14 032,85 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. September 2022)

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient / Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient / Jahr
Anifrolumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	13,0	923 €
Belimumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	13,0	923 €

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 6. Oktober 2022 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 6. Oktober 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Anifrolumab
(Systemischer Lupus erythematodes)**

Vom 6. Oktober 2022

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 6. Oktober 2022 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 18. August 2022 (BAnz AT 27.10.2022 B1) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Anifrolumab wie folgt ergänzt:

Anifrolumab

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 14. Februar 2022):

Saphnelo ist indiziert als Add-on-Therapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit moderatem bis schwerem, aktivem Autoantikörper-positivem systemischem Lupus erythematodes (SLE), die bereits eine Standardtherapie erhalten.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 6. Oktober 2022):

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene mit moderatem bis schwerem, aktivem Autoantikörper-positivem systemischem Lupus erythematodes (SLE), die bereits eine Standardtherapie erhalten

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Belimumab

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Anifrolumab als Zusatztherapie gegenüber Belimumab:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

Erwachsene mit moderatem bis schwerem, aktivem Autoantikörper-positivem systemischem Lupus erythematodes (SLE), die bereits eine Standardtherapie erhalten

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Morbidität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.

Erläuterungen:

↑ : positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit

↓ : negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit

↑↑ : positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit

↓↓ : negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit

↔ : kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied

∅ : Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.

n. b.: nicht bewertbar

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A22-35) und dem Addendum (A22-85), sofern nicht anders indiziert.



2. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Erwachsene mit moderatem bis schwerem, aktivem Autoantikörper-positivem systemischem Lupus erythematodes (SLE), die bereits eine Standardtherapie erhalten

ca. 4 600 bis 18 500 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Saphnelo (Wirkstoff: Anifrolumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 30. Juni 2022):

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/saphnelo-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Anifrolumab soll durch in der Therapie mit SLE erfahrene Ärztinnen und Ärzte erfolgen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Erwachsene mit moderatem bis schwerem, aktivem Autoantikörper-positivem systemischem Lupus erythematodes (SLE), die bereits eine Standardtherapie erhalten

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Anifrolumab	20 962,24 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	74,45 €
Gesamt	21 036,69 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Belimumab	14 032,85 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. September 2022)

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/Patientin bzw. Patient/Jahr	Kosten/Patientin bzw. Patient/Jahr
Anifrolumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	13,0	923 €
Belimumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	13,0	923 €

II.

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 6. Oktober 2022 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 6. Oktober 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 24. März 2022 ein Dossier zum Wirkstoff Anifrolumab eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 1. Juli 2022 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht. Bewertungsentscheidung

1.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

1.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Anifrolumab (Systemischer Lupus erythematoses)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Anifrolumab
- **Handelsname:** Saphnelo
- **Therapeutisches Gebiet:** Systemischer Lupus erythematoses (SLE) (Krankheiten des Muskel-Skelett-Systems)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** AstraZeneca GmbH

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.04.2022
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.07.2022
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.07.2022
- **Beschlussfassung:** Mitte September 2022
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 1 VerfO

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2022-04-01-D-805)

Modul 1

(PDF 873,09 kB)

Modul 2

(PDF 483,71 kB)

Modul 3

(PDF 961,41 kB)

Modul 4

(PDF 30,74 MB)

Modul 4A Anhang 4G

(PDF 37,41 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 2,79 MB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Anifrolumab (Saphnelo)

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/816/>

01.07.2022 - Seite 1 von 4

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Anifrolumab (Systemischer Lupus erythematoses) - Gemeinsamer Bundesausschuss ist indiziert als Add-on-Therapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit moderatem bis schwerem, aktivem Autoantikörper-positivem systemischem Lupus erythematoses (SLE), die bereits eine Standardtherapie erhalten.

Patientenpopulation der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

Erwachsene mit moderatem bis schwerem, aktivem Autoantikörper-positivem systemischem Lupus erythematoses (SLE), die bereits eine Standardtherapie erhalten

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Anifrolumab als Zusatztherapie

- Belimumab

Stand der Information: Juni 2022

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es wird darauf hingewiesen, dass die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V erfolgt.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 01.07.2022 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 696,94 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.07.2022
 - Mündliche Anhörung: 08.08.2022
- Bitte melden Sie sich bis zum 01.08.2022 per E-Mail unter Angabe der Dossiernummer an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen und verzichten Sie auf formgebende Formatierungen und Endnotes:

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Word

(Word 57,50 kB)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **22.07.2022** elektronisch bevorzugt über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Anifrolumab - 2022-04-01-D-805*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung am 08.08.2022 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 01.08.2022 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte September 2022). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Anifrolumab (Systemischer Lupus erythematoses) - Gemeinsamer Bundesarzneimittelkommission
Zugehörige Verfahren

Letzte Änderungen | als RSS-Feed

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 8. August 2022 um 15:08 Uhr beim Gemeinsamen
Bundesausschuss

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Anifrolumab (D-805)**

Ablauf

- 1) **Allgemeine Aspekte**
- 2) **Zweckmäßige Vergleichstherapie¹**
- 3) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens**
- 4) **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) **Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
- 6) **Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

¹Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
AstraZeneca GmbH	22.07.2022
GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG	06.07.2022
Novartis Pharma GmbH	15.07.2022
Merck Healthcare Germany GmbH	18.07.2022
Otsuka GmbH	19.07.2022
MSD SHARP & DOHME GmbH	22.07.2022
medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH	22.07.2022
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co KGaA	22.07.2022
Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie	22.07.2022
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)	22.07.2022

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
AstraZeneca GmbH						
Herr Heisser	ja	ja	nein	nein	nein	ja
Herr Dr. Schefzyk	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Frau Dr. Shekarriz	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Herr Schulze	ja	nein	nein	nein	nein	ja
GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG						
Frau Dr. Carnarius	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Herr Lukas	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Novartis Pharma GmbH						
Herr Dr. Junkes	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Frau Dr. Leist	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Merck Healthcare Germany GmbH						
Frau Giesl	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Frau Dr. Henkel	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Otsuka GmbH						
Frau Krug	ja	nein	nein	nein	nein	nein

Herr Dr. Wernitz	nein	ja	nein	nein	nein	ja
MSD SHARP & DOHME GmbH						
Herr Dykukha	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Frau Yearley	ja	nein	nein	nein	nein	nein
medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH						
Herr Bahr	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co KGaA						
Frau Dr. Bühler	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Frau Hohmann	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie						
Herr Prof. Dr. Schneider	nein	ja	ja	ja	ja	nein
Herr Prof. Dr. Specker	nein	ja	ja	ja	nein	nein
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)						
Herr Bussilliat	ja	nein	nein	nein	nein	nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme der AstraZeneca GmbH

Datum	22. Juli 2022
Stellungnahme zu	Anifrolumab/Saphnelo®
Stellungnahme von	<i>AstraZeneca GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die AstraZeneca GmbH (AstraZeneca) nimmt nachfolgend im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V zu der am 01.07.2022 veröffentlichten Nutzenbewertung (Vorgangsnummer 2022-04-01-D-805, IQWiG-Berichte – Nr. 1375) des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zum Wirkstoff Anifrolumab (Saphnelo®) Stellung.</p> <p>Anifrolumab wird als Add-on-Therapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit moderatem bis schwerem, aktivem Autoantikörper-positivem systemischem Lupus erythematodes (SLE) angewendet, die bereits eine Standardtherapie erhalten (1).</p> <p>Zusammenfassung der Stellungnahme zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V</p> <p>Am 13.06.2022 wurde AstraZeneca über eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (2022-04-01-D-805 [2021-B-082]) informiert, nach der ausschließlich Belimumab die zVT im vorliegenden Anwendungsgebiet darstellt (2). Mit dieser Stellungnahme reicht AstraZeneca daher weitere Evidenz zur Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Anifrolumab gegenüber Belimumab ein.</p> <ul style="list-style-type: none">- Für einen indirekten Vergleich mit Belimumab auf Basis der Gesamtpopulation (ITT) der Studien zeigt sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Anifrolumab für den Endpunkt Gesamtrate SUE (OR: 0,59 [95%-KI: 0,36; 0,95]). Folglich hatten PatientInnen unter Anifrolumab im Vergleich zu Belimumab ein geringeres Risiko, ein	<p>Die einführenden und zusammenfassenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) zu entwickeln. Damit ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen von Anifrolumab im Endpunkt SUE.</p> <ul style="list-style-type: none">- Dieses Ergebnis wurde auch im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse bestätigt, in deren Rahmen die Studienpopulationen jeweils auf PatientInnen mit positivem Test auf Anti-dsDNA-Antikörper und niedrigem Komplement beschränkt wurden, sowie nur diejenigen PatientInnen betrachtet wurden, die in Deutschland zugelassene Medikamente erhielten (Gesamtrate SUE, Anifrolumab versus Belimumab, OR: 0,26 [95%-KI: 0,10; 0,70]).- Aufgrund des statistisch signifikanten Behandlungsunterschieds bei den SUE ergibt sich insgesamt ein patientenrelevanter Vorteil für die Therapie mit Anifrolumab. Im Fazit liegt ein Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen von Anifrolumab gegenüber Belimumab vor. <p>Ungeachtet und unter Anerkennung der vom G-BA neu bestimmten zVT nimmt AstraZeneca auch zur Dossierbewertung des IQWiG (IQWiG-Bericht – Nr. 1375) Stellung, die auf Basis der ursprünglichen, jetzt überholten zVT durchgeführt wurde, insbesondere im Hinblick auf folgende Aspekte:</p> <ul style="list-style-type: none">- Umsetzung der patientenindividuellen Therapie	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>- Umgang mit Therapieversagen im Rahmen der Endpunktauswertung</p> <p>Die vorliegende Stellungnahme gliedert sich in den spezifischen Aspekten wie folgt:</p> <ul style="list-style-type: none">I. Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie im laufenden Verfahren & Indirekter Vergleich gegenüber BelimumabII. Umsetzung der bisherigen zweckmäßigen Vergleichstherapie (patientenindividuelle Therapie)III. Umgang mit Therapieversagen (Non-Response) im Rahmen der EndpunktauswertungIV. Weitere Aspekte<ul style="list-style-type: none">a. Studie LBSL02 im indirekten Vergleichb. Anzahl PatientInnen in der Zielpopulationc. Berechnung der Jahrestherapiekosten <p>A.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 7, Z. 6-9, sowie S.18, Z. 23 ff.	<p>I. Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie im laufenden Verfahren & Indirekter Vergleich gegenüber Belimumab</p> <p>Anmerkung:</p> <p><i>„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.“</i></p> <p><i>„Der vom pU als ergänzende Evidenz vorgelegte adjustierte indirekte Vergleich [gegenüber Belimumab] wird [...] nicht für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen. Zum einen hat der pU die Patientenpopulation der Belimumab-Studien im Gegensatz zu den Anifrolumab-Studien bezüglich der Krankheitsaktivität stärker eingeschränkt. Die [...] Unterschiede in den Patientencharakteristika machen deutlich, dass dieses Vorgehen dazu führt, dass die betrachteten Populationen nicht ausreichend ähnlich für einen indirekten Vergleich sind.“</i></p> <p>Position AstraZeneca:</p> <p><i>Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie im laufenden Verfahren</i></p> <p>Ein Beratungsgespräch mit dem G-BA zur Festlegung der zVT für Anifrolumab fand am 28.05.2021 statt (Beratungsanforderung 2021-B-082). Mit der finalen Niederschrift wurde eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung</p>	<p><u>Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</u></p> <p>Ursprünglich wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie entsprechend des Wortlautes der deutschen Zulassung „zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit moderatem bis schwerem, aktivem Autoantikörper-positivem systemischem Lupus erythematoses (SLE), die bereits eine Standardtherapie erhalten“ als patientenindividuelle Standardtherapie bestimmt. Nach Inverkehrbringen des Produktes wurde aufgrund der abweichenden englischen Formulierung der Originalzulassung „for the treatment of adult patients with moderate to severe, active autoantibody-positive systemic lupus erythematosus (SLE), despite standard therapy“ die zuständige nationale Zulassungsbehörde (PEI) kontaktiert. Unter Berücksichtigung des EPAR und der Rückmeldung des PEI geht eindeutig hervor, dass die vorliegende Therapiesituation sich auf ein Versagen der Standardtherapie bezieht und damit in der Therapielinie analog zum Anwendungsgebiet von Belimumab einzuschätzen ist.</p> <p>Da es sich im geplanten Anwendungsgebiet ausschließlich um Patient:innen handelt, die einen aktiven SLE trotz Standardtherapie aufweisen, wird</p>

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>des jeweiligen Organbefalls, der Vortherapie und der Krankheitsaktivität unter Auswahl der folgenden Wirkstoffe bestimmt: HCQ, CQ, NSAR, Kortikosteroide, AZA und Belimumab (3). Am 13.06.2022 wurde AstraZeneca über eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (2022-04-01-D-805 [2021-B-082]) informiert, nach der ausschließlich Belimumab die zVT im vorliegenden Anwendungsgebiet darstellt (2). Daraus folgt, dass bei Vorliegen einer moderaten bis schweren, aktiven SLE-Erkrankung unter Standardtherapie regelhaft Biologika zum Einsatz kommen sollen.</p> <p>Neu eingereichte Evidenz: Indirekter Vergleich gegenüber Belimumab <i>Beschreibung der indirekten Vergleiche versus Belimumab</i></p> <p>Um Belimumab als eine Therapieoption im Rahmen der ursprünglichen zVT zu berücksichtigen, wurde bereits mit dem Dossier ein adjustierter indirekter Vergleich von Anifrolumab gegenüber Belimumab nach Bucher vorgelegt, bei</p>	<p>Belimumab als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. In dieser therapeutischen Situation ist eine Fortführung einer unzureichenden Therapie nicht sachgerecht und entspricht demnach nicht der bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p> <p>Belimumab wird zusätzlich zu einer Standardtherapie gegeben. Grundsätzlich wird vorausgesetzt, dass die Möglichkeit einer patientenindividuellen Standardtherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Organbefalls, der Vortherapie und der Krankheitsaktivität bei allen Patientinnen und Patienten zum Einsatz kommt. Hierfür kommen folgende Wirkstoffe in Frage: Hydroxychloroquin, Chloroquin, nichtsteroidale Antirheumatika (NSAIDs), Glukokortikoide und Azathioprin.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt insgesamt drei adjustierte indirekte Vergleiche vor, die auf der Interventions- sowie Vergleichsseite dieselben Studien umfassen, sich aber in den jeweils eingehenden Studienpopulationen unterscheiden.</p>

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>dem sich gegenüber Belimumab patientenrelevante Vorteile von Anifrolumab bei der Einsparung von Kortikosteroiden (Anifrolumab versus Belimumab, OR, 2,27 (95%-KI 1,04; 4,96)) und bei der Reduktion von SUE (OR, 0,46 [95%-KI 0,23; 0,90]) zeigen. Für den indirekten Vergleich wurden auf Seiten von Anifrolumab die Studien TULIP-1, TULIP-2 und MUSE sowie auf Seiten von Belimumab die Studien BLISS-52 und BLISS-76 identifiziert und Placebo als Brückenkompator verwendet.</p> <p>Basierend auf demselben Studienpool und analoger Methodik wird vor dem Hintergrund der geänderten zVT (ausschließlich Belimumab) mit dieser Stellungnahme ein weiterer indirekter Vergleich nach Bucher gegenüber Belimumab präsentiert, der die neue Fragestellung der Nutzenbewertung sowie die Kommentare des IQWiG hinsichtlich der Vergleichbarkeit der Populationen adressiert. Unter der Annahme, dass das Anwendungsgebiet von Belimumab ungeachtet beispielhafter Spezifizierungen der Fachinformation bzgl. der Krankheitsaktivität (z. B. positiver Test auf Anti-dsDNA-Antikörper und niedriges Komplement) dem Anwendungsgebiet von Anifrolumab entspricht, wird die Patientenpopulation auf Seiten von Belimumab hinsichtlich der Krankheitsaktivität für den neuen indirekten Vergleich nicht weiter eingeschränkt.</p> <p>Für den indirekten Vergleich gegenüber Belimumab ohne Einschränkung hinsichtlich der Krankheitsaktivität liegen, gemäß Nutzenbewertung nach § 35a SGB V zu Belimumab (Vorgangsnummer 2011-07-27-D-012), jedoch nur Ergebnisse für die Gesamtpopulation der BLISS-Studien vor. Eine Beschränkung</p>	<p>Beim ersten adjustierten indirekten Vergleich zieht der pharmazeutische Unternehmer jeweils die Gesamtpopulationen der Studien mit Anifrolumab (Metaanalyse der Studien TULIP-1, TULIP-2 und MUSE) und der Studien mit Belimumab (Metaanalyse der Studien BLISS-52 und BLISS-76) heran. Die Gesamtpopulation der Belimumab-Studien ist jedoch nicht auf die Patientenpopulation des zugelassenen Anwendungsgebiets von Belimumab eingeschränkt (hohe Krankheitsaktivität, zB. positiver Test auf Anti-dsDNA-Antikörper und niedriges Komplement). Darüber hinaus enthält die Standardtherapie in allen fünf Studien dieses indirekten Vergleichs auch Wirkstoffe, die in Deutschland zur Behandlung des SLE nicht zugelassen sind. Zudem ist der Studienpool auf der Vergleichsseite potenziell unvollständig, da bei Berücksichtigung der Gesamtpopulation (keine Einschränkungen bezüglich in Deutschland zugelassener Begleitmedikation sowie Krankheitsaktivität anhand serologischer Marker) weitere Studien vorliegen.</p> <p>Beim zweiten adjustierten indirekten Vergleich zieht der pharmazeutische Unternehmer auf der</p>

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>auf die Population, die nur mit in Deutschland zugelassenen Medikamenten behandelt wurde, ist daher nicht möglich. Um diesen Aspekt für die Nutzenbewertung ebenfalls zu berücksichtigen, wird in Rahmen einer Sensitivitätsanalyse ein weiterer indirekter Vergleich dargestellt. Dazu wird die Population der Anifrolumab-Studien auf PatientInnen mit positivem Test auf Anti-dsDNA-Antikörper und niedrigem Komplement beschränkt.</p> <p>Nachfolgend werden somit die beiden folgenden indirekten Vergleiche dargestellt:</p> <p>Indirekter Vergleich: Anifrolumab Gesamtpopulation ITT¹⁰ (Meta-Analyse TULIP-1, TULIP-2, MUSE) vs. Belimumab Gesamtpopulation mITT (Meta-Analyse BLISS-52, BLISS-76)</p> <p>Indirekter Vergleich Sensitivitätsanalyse: Anifrolumab, ITT-Subpopulation (positiver Test auf Anti-dsDNA-Antikörper und niedriges Komplement), nur in Deutschland zugelassene Medikamente (Meta-Analyse TULIP-1, TULIP-2, MUSE) vs.</p>	<p>Interventionsseite die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten, die nur in Deutschland zugelassene Medikamente erhalten haben und auf Vergleichsseite die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten, die nur in Deutschland zugelassene Medikamente erhalten haben und eine hohe Krankheitsaktivität (Anti-ds-DNA-AK positiv, niedriges Komplement C3/C4) aufweisen, heran.</p> <p>Beim dritten adjustierten indirekten Vergleich zieht der pharmazeutische Unternehmer sowohl auf der Interventions- als auch auf der Vergleichsseite die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten, die nur in Deutschland zugelassene Medikamente erhalten haben und eine hohe Krankheitsaktivität (Anti-ds-DNA-AK positiv, niedriges Komplement C3/C4) aufweisen, heran.</p> <p>Sowohl für den zweiten als auch für den dritten adjustierten indirekten Vergleich zeigt sich keine hinreichende Ähnlichkeit zwischen den betrachteten Teilpopulationen, insbesondere hinsichtlich der Patientencharakteristika. Es lässt sich zum einen ein</p>

¹⁰ Terminologie wie im Dossier, d.h. keine Einschränkung auf PatientInnen, die ausschließlich für SLE explizit zugelassene Arzneimittel erhalten haben

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Belimumab, ITT-Subpopulation (positiver Test auf Anti-dsDNA-Antikörper und niedriges Komplement), nur in Deutschland zugelassene Medikamente (Meta-Analyse BLISS-52, BLISS-76)</p> <p>Ähnlichkeitsprüfung der Studien für den indirekten Vergleich</p> <p>Voraussetzung für die Durchführung eines indirekten Vergleichs nach Bucher ist eine hinreichende Ähnlichkeit der Studien. Eine Übersicht der wesentlichen Designaspekte der eingeschlossenen Studien ist in Tabelle 1 dargestellt. Bei allen eingeschlossenen Studien handelt es sich um randomisierte, Placebo-kontrollierte, internationale Multizenterstudien, bei denen PatientInnen mit stabiler Vortherapie auf eine Intervention (Anifrolumab bzw. Belimumab) oder Placebo zusätzlich zur Standardtherapie, randomisiert wurden. Die Studiendauer betrug bei allen Studien mindestens 52 Wochen. Als Folge vergleichbarer Einschlusskriterien waren sich die Studienpopulationen hinsichtlich der Baseline Charakteristika hinreichend ähnlich (Tabelle 2):</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. So war sowohl in den Anifrolumab- als auch in den Belimumab-Studien entsprechend dem Erkrankungsprofil der Anteil weiblicher Patientinnen ähnlich hoch (TULIP-1+TULIP-2+MUSE: etwa 93%; BLISS-52+BLISS-76: etwa 94%) und hinsichtlich des Alters vergleichbar (TULIP-1+TULIP-2+MUSE: etwa 41 Jahre; BLISS-52+BLISS-76: etwa 38 Jahre). 	<p>wesentlicher Unterschied im Anteil an Patientinnen und Patienten mit 1 BILAG A- oder 2 BILAG B-Bewertungen beobachten. Zum anderen weisen Patientinnen und Patienten in den Studien mit Anifrolumab vorwiegend Organmanifestationen auf, wohingegen Patientinnen und Patienten in den Studien mit Belimumab eher durch eine serologisch aktive Erkrankung charakterisiert sind.</p> <p>Außerdem zeigen sich Unterschiede in der Krankheitsdauer und der Abstammung der Patientinnen und Patienten. Die Unterschiede in der Krankheitsdauer sind im dritten adjustierten indirekten Vergleich noch stärker ausgeprägt, zudem zeigen sich hier weitere Differenzen im SLEDAI- und im PGA-Score.</p> <p>Es bestehen darüber hinaus Unterschiede in den Studiencharakteristika. Die Vorgaben zur Standardtherapie waren in den Studien mit Anifrolumab deutlich restriktiver als in den Studien mit Belimumab. Der PGA-Score und BILAG A- bzw. BILAG B-Bewertungen waren ausschließlich als Einschlusskriterien in den Anifrolumab-Studien definiert. Außerdem ist anzumerken, dass sich die in den Anifrolumab- und Belimumab-Studien</p>

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>2. Auch hinsichtlich der Krankheitslast zu Studienbeginn sind die eingeschlossenen PatientInnen vergleichbar. Sowohl bei PatientInnen in den Anifrolumab- als auch Belimumab-Studien lag ein moderater bis schwerer SLE vor, mit durchschnittlich geringfügig ausgeprägteren Parametern der Krankheitsaktivität (SLEDAI) im Kollektiv der Anifrolumab-PatientInnen (TULIP-1+TULIP-2+MUSE: SLEDAI-Score ca. 11; BLISS-52+BLISS-76: SLEDAI-Score ca. 10). Als Folge der Einschlusskriterien (s. Tabelle 1) hatte ein höherer Anteil an PatientInnen unter Anifrolumab eine BILAG A bzw. 2 BILAG B Bewertungen. Basierend auf dem individuellen Krankheitsprofil befanden sich die Studienpopulationen jedoch in derselben therapeutischen Situation: Die PatientInnen kamen zum einen gemäß Fachinformation für eine <i>Add-on</i>-Therapie mit einem Biologikum (Belimumab oder Anifrolumab) zusätzlich zur Standardtherapie infrage, wohingegen in beiden Patientenkollektiven trotz aktiver Erkrankung nach ärztlicher Abwägung des Nutzens und der Risiken keine Ergänzung eines neuen Immunsuppressivums angezeigt war.</p> <p>Auch bei spezifischen Aspekten des Studiendesigns waren die Studien von Anifrolumab und Belimumab insgesamt sehr ähnlich:</p> <p>3. Die Standardtherapie bestand sowohl in den Studien TULIP-1+TULIP-2+MUSE als auch in den Studien BLISS-52+BLISS-76 primär aus Antimalariamitteln,</p>	<p>verwendeten Versionen des SLEDAI (SLEDAI-2K vs. SELENA-SLEDAI) und BILAG (2004 vs. klassisch) unterscheiden.</p>

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Kortikosteroiden, Immunsuppressiva und NSAR, wobei Kortikosteroide am häufigsten eingesetzt wurden (TULIP-1+TULIP-2+MUSE: bei ca. 81-84% der PatientInnen; BLISS-52+BLISS-76: bei ca. 85-87% der PatientInnen), gefolgt von Antimalariamitteln (TULIP-1+TULIP-2+MUSE: bei ca. 70-73% der PatientInnen; BLISS-52+BLISS-76: bei ca. 63-68% der PatientInnen) und Immunsuppressiva (TULIP-1+TULIP-2+MUSE: bei ca. 48-49-% der PatientInnen; BLISS-52+BLISS-76: bei ca. 50-32% der PatientInnen). Die eingesetzte Standardtherapie war folglich über die Studien hinweg vergleichbar.</p> <p>4. Bei der Auswertung der Studienergebnisse wurde über alle Studien hinweg (gemäß Festlegung im Studienprotokoll) die Regel „Verwendung von begrenzt einsetzbarer Begleitmedikation im Studienverlauf = Wertung als Therapieversagen (Non-Response)“ angewandt, wobei die Vorgaben hinsichtlich der nur begrenzt einsetzbaren Arzneimittel im Studienverlauf vergleichbar zwischen den Anifrolumab-Studien (TULIP-1+TULIP-2+MUSE) und den Belimumab-Studien (BLISS-52+BLISS-76) waren. Als Adaptation an den späteren klinischen Wirksamkeitsbeginn von Belimumab wurde diese Vorgehensweise in den BLISS-Studien nach 16 bzw. 24 Wochen angewandt. Wie jeweils in Robustheitsanalysen gezeigt wurde (siehe auch Modul 4 A -</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Belimumab (4) und Tabelle 7), war der Einfluss dieser Regel jedoch sowohl in den Studien zu Anifrolumab als auch in den Studien zu Belimumab nicht ausschlaggebend in Bezug auf die Ergebnisse der jeweiligen Studien.</p> <p>5. Eines der vorrangigen Ziele in der SLE-Therapie, die Reduktion der täglichen OCS-Dosis auf unter <7,5 mg/Tag ('Tapering'), wurde ebenfalls in beiden Studienprogrammen adressiert, wobei ein Versuch der OCS-Reduktion in den Studien zu Anifrolumab vorgegeben war. Analog wurde auch in den Studienunterlagen zu den Belimumab-Studien eine Vorgehensweise für einen möglichen Tapering-Versuch definiert (5). In beiden Studienprogrammen war eine Rückkehr zur ursprünglichen OCS-Dosis bei erfolglosem Tapering möglich, und tatsächlich erfolgte bzw. mögliche Dosisanpassungen beruhten jeweils letztlich auf der klinischen Beurteilung des behandelnden Arztes.</p> <p>Zwischenfazit Ähnlichkeitsprüfung: Die Studien zu Anifrolumab und Belimumab sind hinsichtlich allgemeiner und spezifischer Aspekte des Studiendesigns sowie der eingeschlossenen Patientenkollektive hinreichend ähnlich. Geringfügige Unterschiede bei den Baseline-Charakteristika und Spezifika der Studiendesigns stehen der Durchführung eines indirekten Vergleichs nicht entgegen. Insbesondere befanden sich die PatientInnen beider Studienkollektive in</p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																												
	<p>derselben therapeutischen Situation und kamen gemäß Fachinformationen für eine <i>Add-on</i>-Therapie mit einem Biologikum infrage. Die Studien können somit für einen indirekten Vergleich nach Bucher herangezogen werden.</p> <p><i>Tabelle 1: Gegenüberstellung der Studiendesigns</i></p> <table border="1" data-bbox="315 791 1317 1377"> <thead> <tr> <th></th> <th colspan="3">Anifrolumab</th> <th colspan="2">Belimumab</th> </tr> <tr> <th>Studienpool</th> <th>TULIP-1</th> <th>TULIP-2</th> <th>MUSE</th> <th>BLISS-52</th> <th>BLISS-76</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Studienphase</td> <td colspan="2">Phase-III</td> <td>Phase-II</td> <td colspan="2">Phase-III</td> </tr> <tr> <td>Studiendauer</td> <td colspan="2">52 Wochen</td> <td>52 Wochen</td> <td>52 Wochen</td> <td>76 Wochen</td> </tr> <tr> <td>Studiendesign</td> <td colspan="3">RCT</td> <td colspan="2">RCT</td> </tr> <tr> <td>Intervention</td> <td colspan="3">Anifrolumab i.v. 300 mg + SoC</td> <td colspan="2">Belimumab i.v. 10 mg/kg + SoC</td> </tr> <tr> <td>Vergleichsarm</td> <td colspan="3">Placebo + SoC</td> <td colspan="2">Placebo + SoC</td> </tr> <tr> <td colspan="6">Studienpopulation - Einschlusskriterien</td> </tr> <tr> <td>Alter</td> <td colspan="2">18–70 Jahre</td> <td>18-65 Jahre</td> <td colspan="2">≥18 Jahre</td> </tr> <tr> <td>Diagnose</td> <td colspan="3">SLE Diagnose nach ACR ≥4 von 11 ACR-Klassifizierungskriterien, mindestens eines von: a) Positiver ANA-Test mit Titer ≥1:80 ODER b) Anti-dsDNA Antikörper beim</td> <td colspan="2">SLE Diagnose nach ACR Vorliegen zweier eindeutig positiver Tests auf ANA zu zwei verschiedenen Zeitpunkten</td> </tr> </tbody> </table>		Anifrolumab			Belimumab		Studienpool	TULIP-1	TULIP-2	MUSE	BLISS-52	BLISS-76	Studienphase	Phase-III		Phase-II	Phase-III		Studiendauer	52 Wochen		52 Wochen	52 Wochen	76 Wochen	Studiendesign	RCT			RCT		Intervention	Anifrolumab i.v. 300 mg + SoC			Belimumab i.v. 10 mg/kg + SoC		Vergleichsarm	Placebo + SoC			Placebo + SoC		Studienpopulation - Einschlusskriterien						Alter	18–70 Jahre		18-65 Jahre	≥18 Jahre		Diagnose	SLE Diagnose nach ACR ≥4 von 11 ACR-Klassifizierungskriterien, mindestens eines von: a) Positiver ANA-Test mit Titer ≥1:80 ODER b) Anti-dsDNA Antikörper beim			SLE Diagnose nach ACR Vorliegen zweier eindeutig positiver Tests auf ANA zu zwei verschiedenen Zeitpunkten		
	Anifrolumab			Belimumab																																																										
Studienpool	TULIP-1	TULIP-2	MUSE	BLISS-52	BLISS-76																																																									
Studienphase	Phase-III		Phase-II	Phase-III																																																										
Studiendauer	52 Wochen		52 Wochen	52 Wochen	76 Wochen																																																									
Studiendesign	RCT			RCT																																																										
Intervention	Anifrolumab i.v. 300 mg + SoC			Belimumab i.v. 10 mg/kg + SoC																																																										
Vergleichsarm	Placebo + SoC			Placebo + SoC																																																										
Studienpopulation - Einschlusskriterien																																																														
Alter	18–70 Jahre		18-65 Jahre	≥18 Jahre																																																										
Diagnose	SLE Diagnose nach ACR ≥4 von 11 ACR-Klassifizierungskriterien, mindestens eines von: a) Positiver ANA-Test mit Titer ≥1:80 ODER b) Anti-dsDNA Antikörper beim			SLE Diagnose nach ACR Vorliegen zweier eindeutig positiver Tests auf ANA zu zwei verschiedenen Zeitpunkten																																																										

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																					
		<table border="1"> <tr> <td data-bbox="506 523 943 587"></td> <td data-bbox="943 523 1317 587">Screening erhöht ODER c) Anti-Smith-Antikörper erhöht</td> <td data-bbox="1317 523 1357 587"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="506 587 943 707">Krankheitsaktivität</td> <td data-bbox="943 587 1317 707">a) SLEDAI-2K-Score ≥ 6 Punkte und "Klinischer" SLEDAI-2K-Score ≥ 4 b) 1 BILAG A oder ≥ 2 BILAG B c) PGA-Score $\geq 1,0$ (nur TULIPs)</td> <td data-bbox="1317 587 1357 707">SELENA-SLEDAI Score ≥ 6</td> </tr> <tr> <td data-bbox="506 707 943 855">Medikation zu Studieneinschluss</td> <td data-bbox="943 707 1317 855">stabile SLE-Therapie: OCS, Antimalariamittel, NSAR, Immunsuppressiva für ≥ 12 Wochen vor Tag 1 und ≥ 8 Wochen auf stabiler Dosis.</td> <td data-bbox="1317 707 1357 855">stabile SLE-Therapie: OCS, Antimalariamittel, NSAR, Immunsuppressiva für eine Dauer von ≥ 30 Tagen vor Tag 0 der Studie.</td> </tr> <tr> <td colspan="3" data-bbox="506 855 1357 906">Studienpopulation -Ausschlusskriterien</td> </tr> <tr> <td data-bbox="506 906 943 1074">Begleiterkrankungen</td> <td data-bbox="943 906 1317 1074"> <ul style="list-style-type: none"> - aktive schwere SLE-bedingte Nierenerkrankung (u.a. Lupus Nephritis) - aktiver schwerer oder instabiler neuropsychiatrischer SLE </td> <td data-bbox="1317 906 1357 1074"> <ul style="list-style-type: none"> - schwere aktive Lupus Nephritis - aktiver Lupus des Zentralnervensystems </td> </tr> <tr> <td colspan="3" data-bbox="506 1074 1357 1125">Begleitmedikation</td> </tr> <tr> <td data-bbox="506 1125 943 1396">Basistherapie</td> <td data-bbox="943 1125 1317 1396">OCS, Antimalariamittel, NSAR, Immunsuppressiva Anpassungen außerhalb der Regeln für beschränkt einsetzbare Arzneimittel führten zur Wertung als Therapieversagen in den Analysen</td> <td data-bbox="1317 1125 1357 1396">OCS, Antimalariamittel, NSAR, Immunsuppressiva Anpassungen außerhalb der Regeln für beschränkt einsetzbare Arzneimittel führten zur Wertung als Therapieversagen in den Analysen (ab Woche 16/24)</td> </tr> </table>		Screening erhöht ODER c) Anti-Smith-Antikörper erhöht		Krankheitsaktivität	a) SLEDAI-2K-Score ≥ 6 Punkte und "Klinischer" SLEDAI-2K-Score ≥ 4 b) 1 BILAG A oder ≥ 2 BILAG B c) PGA-Score $\geq 1,0$ (nur TULIPs)	SELENA-SLEDAI Score ≥ 6	Medikation zu Studieneinschluss	stabile SLE-Therapie: OCS, Antimalariamittel, NSAR, Immunsuppressiva für ≥ 12 Wochen vor Tag 1 und ≥ 8 Wochen auf stabiler Dosis.	stabile SLE-Therapie: OCS, Antimalariamittel, NSAR, Immunsuppressiva für eine Dauer von ≥ 30 Tagen vor Tag 0 der Studie.	Studienpopulation -Ausschlusskriterien			Begleiterkrankungen	<ul style="list-style-type: none"> - aktive schwere SLE-bedingte Nierenerkrankung (u.a. Lupus Nephritis) - aktiver schwerer oder instabiler neuropsychiatrischer SLE 	<ul style="list-style-type: none"> - schwere aktive Lupus Nephritis - aktiver Lupus des Zentralnervensystems 	Begleitmedikation			Basistherapie	OCS, Antimalariamittel, NSAR, Immunsuppressiva Anpassungen außerhalb der Regeln für beschränkt einsetzbare Arzneimittel führten zur Wertung als Therapieversagen in den Analysen	OCS, Antimalariamittel, NSAR, Immunsuppressiva Anpassungen außerhalb der Regeln für beschränkt einsetzbare Arzneimittel führten zur Wertung als Therapieversagen in den Analysen (ab Woche 16/24)	
	Screening erhöht ODER c) Anti-Smith-Antikörper erhöht																							
Krankheitsaktivität	a) SLEDAI-2K-Score ≥ 6 Punkte und "Klinischer" SLEDAI-2K-Score ≥ 4 b) 1 BILAG A oder ≥ 2 BILAG B c) PGA-Score $\geq 1,0$ (nur TULIPs)	SELENA-SLEDAI Score ≥ 6																						
Medikation zu Studieneinschluss	stabile SLE-Therapie: OCS, Antimalariamittel, NSAR, Immunsuppressiva für ≥ 12 Wochen vor Tag 1 und ≥ 8 Wochen auf stabiler Dosis.	stabile SLE-Therapie: OCS, Antimalariamittel, NSAR, Immunsuppressiva für eine Dauer von ≥ 30 Tagen vor Tag 0 der Studie.																						
Studienpopulation -Ausschlusskriterien																								
Begleiterkrankungen	<ul style="list-style-type: none"> - aktive schwere SLE-bedingte Nierenerkrankung (u.a. Lupus Nephritis) - aktiver schwerer oder instabiler neuropsychiatrischer SLE 	<ul style="list-style-type: none"> - schwere aktive Lupus Nephritis - aktiver Lupus des Zentralnervensystems 																						
Begleitmedikation																								
Basistherapie	OCS, Antimalariamittel, NSAR, Immunsuppressiva Anpassungen außerhalb der Regeln für beschränkt einsetzbare Arzneimittel führten zur Wertung als Therapieversagen in den Analysen	OCS, Antimalariamittel, NSAR, Immunsuppressiva Anpassungen außerhalb der Regeln für beschränkt einsetzbare Arzneimittel führten zur Wertung als Therapieversagen in den Analysen (ab Woche 16/24)																						

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																			
	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="315 528 506 756">Nicht erlaubte Medikation</td> <td data-bbox="506 528 943 756"> <ul style="list-style-type: none"> - andere Prüfpräparate - IFN-Therapie - Biologische Immunmodulatoren - Immunglobulin - Cyclophosphamid - Leflunomid (nur MUSE) - Bestimmte Impfstoffe </td> <td data-bbox="943 528 1317 756"> <ul style="list-style-type: none"> - andere Prüfpräparate - Anti-TNF-Therapie - Andere Biologika - Intravenöses Immunglobulin - Intravenöses Cyclophosphamid </td> </tr> <tr> <td colspan="3" data-bbox="315 756 1317 810">Primärer Endpunkt</td> </tr> <tr> <td data-bbox="315 810 506 1050">SRI/BICLA</td> <td data-bbox="506 810 651 1050">SRI(4)-Ansprechrate nach 52 Wochen</td> <td data-bbox="651 810 797 1050">BICLA-Ansprechrate nach 52 Wochen</td> <td data-bbox="797 810 943 1050">SRI(4)-Ansprechrate Tag 169 (Auswertung auch nach Tag 365)</td> <td data-bbox="943 810 1317 1050">SRI(4)-Ansprechrate nach 52 Wochen</td> </tr> <tr> <td colspan="5" data-bbox="315 1050 1317 1104">Sekundäre Endpunkte</td> </tr> <tr> <td data-bbox="315 1104 506 1332">Einzelkomponenten SRI/BICLA</td> <td data-bbox="506 1104 943 1332"> <ul style="list-style-type: none"> - SLEDAI-2K (Verbesserung ≥ 4 Punkte), - BILAG-2004-Ansprechrate (keine neuen 1A/2B) - PGA keine Verschlechterung (Veränderung $< 0,3$ Punkte) </td> <td data-bbox="943 1104 1317 1332"> <ul style="list-style-type: none"> - SELENA-SLEDAI (Verbesserung ≥ 4 Punkte), - BILAG-2004-Ansprechrate (keine neuen 1A/2B) - PGA keine Verschlechterung (Veränderung $< 0,3$ Punkte) </td> </tr> </table>	Nicht erlaubte Medikation	<ul style="list-style-type: none"> - andere Prüfpräparate - IFN-Therapie - Biologische Immunmodulatoren - Immunglobulin - Cyclophosphamid - Leflunomid (nur MUSE) - Bestimmte Impfstoffe 	<ul style="list-style-type: none"> - andere Prüfpräparate - Anti-TNF-Therapie - Andere Biologika - Intravenöses Immunglobulin - Intravenöses Cyclophosphamid 	Primärer Endpunkt			SRI/BICLA	SRI(4)-Ansprechrate nach 52 Wochen	BICLA-Ansprechrate nach 52 Wochen	SRI(4)-Ansprechrate Tag 169 (Auswertung auch nach Tag 365)	SRI(4)-Ansprechrate nach 52 Wochen	Sekundäre Endpunkte					Einzelkomponenten SRI/BICLA	<ul style="list-style-type: none"> - SLEDAI-2K (Verbesserung ≥ 4 Punkte), - BILAG-2004-Ansprechrate (keine neuen 1A/2B) - PGA keine Verschlechterung (Veränderung $< 0,3$ Punkte) 	<ul style="list-style-type: none"> - SELENA-SLEDAI (Verbesserung ≥ 4 Punkte), - BILAG-2004-Ansprechrate (keine neuen 1A/2B) - PGA keine Verschlechterung (Veränderung $< 0,3$ Punkte) 	
Nicht erlaubte Medikation	<ul style="list-style-type: none"> - andere Prüfpräparate - IFN-Therapie - Biologische Immunmodulatoren - Immunglobulin - Cyclophosphamid - Leflunomid (nur MUSE) - Bestimmte Impfstoffe 	<ul style="list-style-type: none"> - andere Prüfpräparate - Anti-TNF-Therapie - Andere Biologika - Intravenöses Immunglobulin - Intravenöses Cyclophosphamid 																			
Primärer Endpunkt																					
SRI/BICLA	SRI(4)-Ansprechrate nach 52 Wochen	BICLA-Ansprechrate nach 52 Wochen	SRI(4)-Ansprechrate Tag 169 (Auswertung auch nach Tag 365)	SRI(4)-Ansprechrate nach 52 Wochen																	
Sekundäre Endpunkte																					
Einzelkomponenten SRI/BICLA	<ul style="list-style-type: none"> - SLEDAI-2K (Verbesserung ≥ 4 Punkte), - BILAG-2004-Ansprechrate (keine neuen 1A/2B) - PGA keine Verschlechterung (Veränderung $< 0,3$ Punkte) 	<ul style="list-style-type: none"> - SELENA-SLEDAI (Verbesserung ≥ 4 Punkte), - BILAG-2004-Ansprechrate (keine neuen 1A/2B) - PGA keine Verschlechterung (Veränderung $< 0,3$ Punkte) 																			

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)									
	<p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p> <table border="1" data-bbox="315 528 1317 1050"> <tr> <td data-bbox="315 528 506 794">OCS-Reduktion</td> <td data-bbox="506 528 943 794">Bei PatientInnen mit OCS-Dosis ≥ 10 mg Prednison (oder Äquivalent)/Tag zu Baseline: OCS $\leq 7,5$ mg Prednison/Tag oder Äquivalent zu Woche 40 UND OCS-Dosis bleibt zwischen Woche 40 und Woche 52 $\leq 7,5$ mg Prednison/Tag oder Äquivalent</td> <td data-bbox="943 528 1317 794">Bei Patienten, die als Ausgangswert (zu Studienbeginn) eine Prednisolon-Dosis von $> 7,5$ mg/Tag aufwiesen: Prednisolon Dosisveränderungen: Reduktion auf $\leq 7,5$ mg Prednison/Tag</td> </tr> <tr> <td data-bbox="315 794 506 882">Weitere sekundäre Endpunkte</td> <td data-bbox="506 794 943 882">Krankheitsschübe nach BILAG, Fatigue (FACIT-F), EQ-5D, SF-36</td> <td data-bbox="943 794 1317 882">Krankheitsschübe nach BILAG, Fatigue (FACIT-F), EQ-5D, SF-36</td> </tr> <tr> <td data-bbox="315 882 506 1050">Verträglichkeit</td> <td data-bbox="506 882 943 1050"> <ul style="list-style-type: none"> - Gesamtrate UE - Gesamtrate SUE - UE, die zum Abbruch der Behandlung führen - UE, die zum Tod führen </td> <td data-bbox="943 882 1317 1050"> <ul style="list-style-type: none"> - Gesamtrate UE - Gesamtrate SUE - UE, die zum Abbruch der Behandlung führen - UE, die zum Tod führen </td> </tr> </table> <p>Baseline-Charakteristika: <i>Tabelle 2: Charakterisierung der Studienpopulationen – Baseline Charakteristika und krankheitsspezifische Charakteristika aus RCT mit</i></p>			OCS-Reduktion	Bei PatientInnen mit OCS-Dosis ≥ 10 mg Prednison (oder Äquivalent)/Tag zu Baseline: OCS $\leq 7,5$ mg Prednison/Tag oder Äquivalent zu Woche 40 UND OCS-Dosis bleibt zwischen Woche 40 und Woche 52 $\leq 7,5$ mg Prednison/Tag oder Äquivalent	Bei Patienten, die als Ausgangswert (zu Studienbeginn) eine Prednisolon-Dosis von $> 7,5$ mg/Tag aufwiesen: Prednisolon Dosisveränderungen: Reduktion auf $\leq 7,5$ mg Prednison/Tag	Weitere sekundäre Endpunkte	Krankheitsschübe nach BILAG, Fatigue (FACIT-F), EQ-5D, SF-36	Krankheitsschübe nach BILAG, Fatigue (FACIT-F), EQ-5D, SF-36	Verträglichkeit	<ul style="list-style-type: none"> - Gesamtrate UE - Gesamtrate SUE - UE, die zum Abbruch der Behandlung führen - UE, die zum Tod führen 	<ul style="list-style-type: none"> - Gesamtrate UE - Gesamtrate SUE - UE, die zum Abbruch der Behandlung führen - UE, die zum Tod führen 	
OCS-Reduktion	Bei PatientInnen mit OCS-Dosis ≥ 10 mg Prednison (oder Äquivalent)/Tag zu Baseline: OCS $\leq 7,5$ mg Prednison/Tag oder Äquivalent zu Woche 40 UND OCS-Dosis bleibt zwischen Woche 40 und Woche 52 $\leq 7,5$ mg Prednison/Tag oder Äquivalent	Bei Patienten, die als Ausgangswert (zu Studienbeginn) eine Prednisolon-Dosis von $> 7,5$ mg/Tag aufwiesen: Prednisolon Dosisveränderungen: Reduktion auf $\leq 7,5$ mg Prednison/Tag											
Weitere sekundäre Endpunkte	Krankheitsschübe nach BILAG, Fatigue (FACIT-F), EQ-5D, SF-36	Krankheitsschübe nach BILAG, Fatigue (FACIT-F), EQ-5D, SF-36											
Verträglichkeit	<ul style="list-style-type: none"> - Gesamtrate UE - Gesamtrate SUE - UE, die zum Abbruch der Behandlung führen - UE, die zum Tod führen 	<ul style="list-style-type: none"> - Gesamtrate UE - Gesamtrate SUE - UE, die zum Abbruch der Behandlung führen - UE, die zum Tod führen 											

Anifrolumab (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population) und Belimumab (BLISS-52+BLISS-76, ITT-Population)

Charakteristik ^a	TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population		BLISS-52+BLISS-76, ITT-Population ^a	
	Anifrolumab + SoC N=459	SoC N=468	Belimumab + SoC N=563	Placebo + SoC N=562
Alter (Jahre)				
MW (SD)	41,8 (12,0)	40,6 (12,1)	37,9 (10,9)	38,1 (11,8)
Geschlecht				
weiblich	426 (92,8)	434 (92,7)	539 (95,7)	522 (92,9)
Ethnische Abstammung				
Kaukasisch	270 (58,8)	285 (60,9)	260 (46,2)	270 (48,0)
Asiatisch	44 (9,6)	48 (10,3)	127 (22,6)	116 (20,6)
Schwarz oder Afroamerikanisch	65 (14,2)	60 (12,8)	50 (8,9)	50 (8,9)
Ureinwohner Amerikas oder Alaskas	8 (1,7)	2 (0,4)	126 (22,4)	125 (22,2)
Andere	64 (13,9)	65 (13,9)	4 (0,7)	4 (0,7)
Fehlend	8 (1,7)	8 (1,7)	--	--
Krankheitsdauer (Jahre)				
MW (SD)	9,78 (8,24)	8,53 (7,75)	6,08 (6,22)	6,66 (6,44)
Krankheitsaktivität nach SLEDAI-2K-Score / SELENA-SLEDAI-Score zu Baseline				
MW (SD)	11,2 (3,82)	11,4 (3,84)	9,7 (3,76)	9,7 (3,79)
BILAG 1A- oder 2B-Bewertungen				
n (%)	437 (95,2)	438 (93,6)	332 (59,0)	353 (62,8)

PGA Score				
MW (SD)	1,8 (0,41)	1,8 (0,40)	1,4 (0,49)	1,4 (0,48)
Anti-dsDNA positive				
n (%)	223 (48,6)	221 (47,2)	397 (70,5)	379 (67,4)
Niedriger C3-Spiegel				
n (%)	158 (34,4)	180 (38,5)	262 (46,5)	248 (44,1)
Niedriger C4-Spiegel				
n (%)	105 (22,9)	110 (23,5)	327 (58,1)	303 (53,9)
Begleitmedikation				
Antimalaria- mittel n (%)	319 (69,5%)	342 (73,1%)	353 (62,7%)	381 (67,8%)
Immunsup- pressiva n (%)	224 (48,8%)	223 (47,6%)	281 (49,9%)	299 (53,2%)
Kortikosteroid e n (%)	370 (80,6%)	392 (83,8%)	478 (84,9%)	488 (86,8%)
OCS-Dosis >7,5mg n (%) ^b	245 (53,4%)	249 (53,2%)	324 (57,5 %)	318 (56,6 %)
<p>a: Die Charakteristika zu Belimumab stammen aus dem Nutzendossier Anhang 4-H. Für die Darstellung der Baseline-Charakteristika für den indirekten Vergleich wurden die Studie BLISS-52 und BLISS-76 zusammengefasst (Eigene Berechnung).</p> <p>b: Die Angaben für Anifrolumab ergeben sich aus der Anzahl der PatientInnen mit OCS-Dosis ≥ 10 mg Prednison (oder Äquivalent)/Tag zu Baseline.</p> <p>BILAG: <i>British Isles Lupus Assessment Group of SLE Clinics</i>; DE: Deutschland; DNA: Desoxyribonukleinsäure; dsDNA: Doppelsträngige DNA; IU: Internationale Einheit; MW: Mittelwert; PGA: <i>Physician Global Assessment</i>; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SELENA: <i>Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus – National Assessment</i>; SLE: Systemischer Lupus erythematosus; SLEDAI: Systemischer Lupus erythematosus Krankheitsaktivitäts-Index.</p>				

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																				
<p>Ergebnisse der indirekten Vergleiche: Tabelle 3: Ergebnisse des indirekten Vergleichs Anifrolumab vs. Belimumab (ITT-Population)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Anifrolumab + SoC vs. Placebo + SoC^a</th> <th>Belimumab + SoC vs Placebo + SoC^b</th> <th>Indirekter Vergleich Anifrolumab + SoC vs. Belimumab + SoC</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4">Ansprechrte für SRI(4) zu Woche 52</td> </tr> <tr> <td>OR [95%-KI]</td> <td>1,81 [1,39; 2,35]</td> <td>1,68 [1,32; 2,15]</td> <td>1,08 [0,75; 1,54]</td> </tr> <tr> <td colspan="4">BILAG-2004-Ansprechrte (keine neuen 1A/2B) zu Woche 52</td> </tr> <tr> <td>OR [95%-KI]</td> <td>1,85 [1,41; 2,43]</td> <td>1,38 [1,05; 1,80]</td> <td>1,34 [0,92; 1,96]</td> </tr> <tr> <td colspan="4">Verbesserungsrate für SLEDAI-2K (≥4 Punkte) zu Woche 52</td> </tr> <tr> <td>OR [95%-KI]</td> <td>1,78 [1,37; 2,31]</td> <td>1,68 [1,32; 2,15]</td> <td>1,06 [0,74; 1,52]</td> </tr> <tr> <td colspan="4">PGA keine Verschlechterung (Veränderung <0,3 Punkte) zu Woche 52</td> </tr> <tr> <td>OR [95%-KI]</td> <td>1,74 [1,33; 2,28]</td> <td>1,52 [1,17; 1,97]</td> <td>1,15 [0,79; 1,66]</td> </tr> <tr> <td colspan="4">Annualisierte Schubrate lt. BILAG-2004</td> </tr> <tr> <td>Rate Ratio [95%-KI]</td> <td>0,74 [0,60; 0,93]</td> <td>-c</td> <td>-c</td> </tr> <tr> <td colspan="4">Kortikosteroid-Reduktion auf ≤7,5 mg Prednison/Tag zu Woche 52</td> </tr> <tr> <td>OR [95%-KI]</td> <td>2,47 [1,70; 3,58]</td> <td>1,67 [1,11; 2,53]</td> <td>1,48 [0,85; 2,58]</td> </tr> </tbody> </table>			Anifrolumab + SoC vs. Placebo + SoC ^a	Belimumab + SoC vs Placebo + SoC ^b	Indirekter Vergleich Anifrolumab + SoC vs. Belimumab + SoC	Ansprechrte für SRI(4) zu Woche 52				OR [95%-KI]	1,81 [1,39; 2,35]	1,68 [1,32; 2,15]	1,08 [0,75; 1,54]	BILAG-2004-Ansprechrte (keine neuen 1A/2B) zu Woche 52				OR [95%-KI]	1,85 [1,41; 2,43]	1,38 [1,05; 1,80]	1,34 [0,92; 1,96]	Verbesserungsrate für SLEDAI-2K (≥4 Punkte) zu Woche 52				OR [95%-KI]	1,78 [1,37; 2,31]	1,68 [1,32; 2,15]	1,06 [0,74; 1,52]	PGA keine Verschlechterung (Veränderung <0,3 Punkte) zu Woche 52				OR [95%-KI]	1,74 [1,33; 2,28]	1,52 [1,17; 1,97]	1,15 [0,79; 1,66]	Annualisierte Schubrate lt. BILAG-2004				Rate Ratio [95%-KI]	0,74 [0,60; 0,93]	-c	-c	Kortikosteroid-Reduktion auf ≤7,5 mg Prednison/Tag zu Woche 52				OR [95%-KI]	2,47 [1,70; 3,58]	1,67 [1,11; 2,53]	1,48 [0,85; 2,58]	
	Anifrolumab + SoC vs. Placebo + SoC ^a	Belimumab + SoC vs Placebo + SoC ^b	Indirekter Vergleich Anifrolumab + SoC vs. Belimumab + SoC																																																			
Ansprechrte für SRI(4) zu Woche 52																																																						
OR [95%-KI]	1,81 [1,39; 2,35]	1,68 [1,32; 2,15]	1,08 [0,75; 1,54]																																																			
BILAG-2004-Ansprechrte (keine neuen 1A/2B) zu Woche 52																																																						
OR [95%-KI]	1,85 [1,41; 2,43]	1,38 [1,05; 1,80]	1,34 [0,92; 1,96]																																																			
Verbesserungsrate für SLEDAI-2K (≥4 Punkte) zu Woche 52																																																						
OR [95%-KI]	1,78 [1,37; 2,31]	1,68 [1,32; 2,15]	1,06 [0,74; 1,52]																																																			
PGA keine Verschlechterung (Veränderung <0,3 Punkte) zu Woche 52																																																						
OR [95%-KI]	1,74 [1,33; 2,28]	1,52 [1,17; 1,97]	1,15 [0,79; 1,66]																																																			
Annualisierte Schubrate lt. BILAG-2004																																																						
Rate Ratio [95%-KI]	0,74 [0,60; 0,93]	-c	-c																																																			
Kortikosteroid-Reduktion auf ≤7,5 mg Prednison/Tag zu Woche 52																																																						
OR [95%-KI]	2,47 [1,70; 3,58]	1,67 [1,11; 2,53]	1,48 [0,85; 2,58]																																																			

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																								
	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="4" style="background-color: #f2f2f2;">SF-36 MCS</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Hedges'g [95%-KI]</td> <td>0,13 [0,00; 0,27]</td> <td>0,09 [-0,03; 0,21]</td> <td>0,04 [-0,14; 0,22]</td> </tr> <tr> <th colspan="4" style="background-color: #f2f2f2;">SF-36 PCS</th> </tr> <tr> <td>Hedges'g [95%-KI]</td> <td>0,10 [-0,03; 0,24]</td> <td>0,12 [0,01; 0,24]</td> <td>-0,02 [-0,20; 0,16]</td> </tr> <tr> <th colspan="4" style="background-color: #f2f2f2;">EQ-5D VAS</th> </tr> <tr> <td>Hedges'g [95%-KI]</td> <td>0,12 [-0,02; 0,25]</td> <td>_d</td> <td>_d</td> </tr> <tr> <th colspan="4" style="background-color: #f2f2f2;">Gesamtrate UE</th> </tr> <tr> <td>OR [95%-KI]</td> <td>1,80 [1,25; 2,58]</td> <td>1,05 [0,68; 1,62]</td> <td>1,71 [0,98; 3,01]</td> </tr> <tr> <th colspan="4" style="background-color: #f2f2f2;">Gesamtrate SUE</th> </tr> <tr> <td>OR [95%-KI]</td> <td>0,68 [0,47; 0,98]</td> <td>1,16 [0,85; 1,58]</td> <td>0,59 [0,36; 0,95]</td> </tr> <tr> <th colspan="4" style="background-color: #f2f2f2;">UE, die zum Abbruch der Behandlung führten</th> </tr> <tr> <td>OR [95%-KI]</td> <td>0,77 [0,40; 1,48]</td> <td>0,90 [0,57; 1,41]</td> <td>0,86 [0,39; 1,89]</td> </tr> <tr> <th colspan="4" style="background-color: #f2f2f2;">UE, die zum Tod führten</th> </tr> <tr> <td>OR [95%-KI]</td> <td>3,07 [0,32; 29,62]</td> <td>1,67 [0,40; 7,02]</td> <td>1,84 [0,13; 26,90]</td> </tr> </tbody> </table>	SF-36 MCS				Hedges'g [95%-KI]	0,13 [0,00; 0,27]	0,09 [-0,03; 0,21]	0,04 [-0,14; 0,22]	SF-36 PCS				Hedges'g [95%-KI]	0,10 [-0,03; 0,24]	0,12 [0,01; 0,24]	-0,02 [-0,20; 0,16]	EQ-5D VAS				Hedges'g [95%-KI]	0,12 [-0,02; 0,25]	_d	_d	Gesamtrate UE				OR [95%-KI]	1,80 [1,25; 2,58]	1,05 [0,68; 1,62]	1,71 [0,98; 3,01]	Gesamtrate SUE				OR [95%-KI]	0,68 [0,47; 0,98]	1,16 [0,85; 1,58]	0,59 [0,36; 0,95]	UE, die zum Abbruch der Behandlung führten				OR [95%-KI]	0,77 [0,40; 1,48]	0,90 [0,57; 1,41]	0,86 [0,39; 1,89]	UE, die zum Tod führten				OR [95%-KI]	3,07 [0,32; 29,62]	1,67 [0,40; 7,02]	1,84 [0,13; 26,90]	
SF-36 MCS																																																										
Hedges'g [95%-KI]	0,13 [0,00; 0,27]	0,09 [-0,03; 0,21]	0,04 [-0,14; 0,22]																																																							
SF-36 PCS																																																										
Hedges'g [95%-KI]	0,10 [-0,03; 0,24]	0,12 [0,01; 0,24]	-0,02 [-0,20; 0,16]																																																							
EQ-5D VAS																																																										
Hedges'g [95%-KI]	0,12 [-0,02; 0,25]	_d	_d																																																							
Gesamtrate UE																																																										
OR [95%-KI]	1,80 [1,25; 2,58]	1,05 [0,68; 1,62]	1,71 [0,98; 3,01]																																																							
Gesamtrate SUE																																																										
OR [95%-KI]	0,68 [0,47; 0,98]	1,16 [0,85; 1,58]	0,59 [0,36; 0,95]																																																							
UE, die zum Abbruch der Behandlung führten																																																										
OR [95%-KI]	0,77 [0,40; 1,48]	0,90 [0,57; 1,41]	0,86 [0,39; 1,89]																																																							
UE, die zum Tod führten																																																										
OR [95%-KI]	3,07 [0,32; 29,62]	1,67 [0,40; 7,02]	1,84 [0,13; 26,90]																																																							

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>a: Ergebnis der Meta-Analyse der Studien TULIP-1+TULIP-2+MUSE b: Ergebnis der Meta-Analyse der Studien BLISS-52+BLISS-76; die Meta-Analyse zu Belimumab stammt aus dem Nutzendossier Anhang 4-H. c: Für den Endpunkt Annualisierte Schubrate lt. BILAG-2004 liegt keine Rate Ratio für die BLISS-52+BLISS-76-Studien vor. d: Für den Endpunkt EQ-5D VAS liegt kein Ergebnis für die BLISS-52+BLISS-76-Studien vor.</p> <p>BILAG: British Isles Lupus Assessment Group of SLE Clinics; EQ-5D VAS: EuroQol 5 Dimensions Visual Analogue Scale ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; MCS: Mental Component Score; OR: Odds Ratio; PCS: Physical Component Score; PGA: Physician Global Assessment; SF-36: Short Form 36; SLEDAI-2K: Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index - Revised Version; SoC: Patientenindividuelle Standardtherapie; SRI: Systemic Lupus Erythematosus Responder Index; SUE: Schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschtes Ereignis.</p> <p>Für den indirekten Vergleich mit Belimumab auf Basis der Gesamtpopulationen (ITT) der Studien zu Anifrolumab (Meta-Analyse der Studien TULIP-1+TULIP-2+MUSE) und Belimumab (Meta-Analyse der Studien BLISS-52+BLISS-76) zeigt sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Anifrolumab für den Endpunkt Gesamtrate SUE (OR: 0,59 [95%-KI: 0,36; 0,95]). Dies bedeutet, die PatientInnen unter Anifrolumab hatten im Vergleich zu Belimumab ein geringeres Risiko, ein SUE zu entwickeln.</p> <p>Da von SLE überwiegend jüngere Frauen betroffen sind und eine langjährige, u.U. lebenslange Behandlung erforderlich ist, spielt die Verträglichkeit der</p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Behandlung und insbesondere die Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen eine große Rolle für Therapieadhärenz, Lebensqualität und Krankheitskontrolle. Dem Endpunkt Gesamtrate SUE kommt deshalb in der Indikation SLE eine besondere Bedeutung zu. Mit Anifrolumab steht folglich eine besser verträgliche Behandlungsoption zur Verfügung.</p> <p>Hinsichtlich weiterer patientenrelevanter Endpunkte zeigen sich für den indirekten Vergleich zwischen Anifrolumab und Belimumab überwiegend numerische Vorteile für Anifrolumab.</p> <p>Da für den zuvor dargestellten indirekten Vergleich gegenüber Belimumab ohne Einschränkung hinsichtlich der Krankheitsaktivität auf der Belimumab-Seite nur Ergebnisse für die Gesamtpopulation der BLISS-Studien vorliegen, kann eine Beschränkung auf die Population, die nur mit in Deutschland zugelassenen Medikamenten behandelt wurde, nicht dargestellt werden. Um den Aspekt für die Nutzenbewertung ebenfalls zu berücksichtigen, wird im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse ein weiterer indirekter Vergleich dargestellt, und die Population der Anifrolumab-Studien auf PatientInnen mit positivem Test auf Anti-dsDNA-Antikörper und niedrigem Komplement, analog zur Belimumab-Seite des indirekten Vergleichs, beschränkt und zugleich bei beiden Populationen nur PatientInnen, die mit in Deutschland zugelassene Medikamenten behandelt wurden, in den Analysen berücksichtigt. Eine Gegenüberstellung der Studienpopulationen ist Tabelle 13 im Anhang (Ende des Dokuments) entnehmbar. Die Ergebnisse dieser Sensitivitätsanalyse werden im Folgenden dargestellt.</p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																												
	<p>Tabelle 4: Sensitivitätsanalyse: Ergebnisse des indirekten Vergleiches Anifrolumab vs. Belimumab (ITT-Subpopulation [positiver Test auf Anti-dsDNA-Antikörper und niedriges Kompliment], nur in Deutschland zugelassene Medikamente)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Anifrolumab + SoC vs. Placebo + SoC^a</th> <th>Belimumab + SoC vs Placebo + SoC^b</th> <th>Indirekter Vergleich Anifrolumab + SoC vs. Belimumab + SoC</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4">Ansprechrare für SRI(4) zu Woche 52</td> </tr> <tr> <td>OR [95%-KI]</td> <td>2,32 [1,26; 4,30]</td> <td>2,37 [1,56; 3,59]</td> <td>0,98 [0,47; 2,07]</td> </tr> <tr> <td colspan="4">BILAG-2004-Ansprechrare (keine neuen 1A/2B) zu Woche 52</td> </tr> <tr> <td>OR [95%-KI]</td> <td>2,25 [1,20; 4,24]</td> <td>1,94 [1,26; 3,01]</td> <td>1,16 [0,54; 2,50]</td> </tr> <tr> <td colspan="4">Verbesserungsrate für SLEDAI-2K (≥4 Punkte) zu Woche 52</td> </tr> <tr> <td>OR [95%-KI]</td> <td>2,32 [1,26; 4,30]</td> <td>2,33 [1,53; 3,54]</td> <td>1,00 [0,47; 2,10]</td> </tr> <tr> <td colspan="4">PGA keine Verschlechterung (Veränderung <0,3 Punkte) zu Woche 52</td> </tr> <tr> <td>OR [95%-KI]</td> <td>2,06 [1,09; 3,87]</td> <td>1,91 [1,25; 2,90]</td> <td>1,08 [0,51; 2,31]</td> </tr> <tr> <td colspan="4">Annualisierte Schubrate lt. BILAG-2004</td> </tr> <tr> <td>Rate Ratio [95%-KI]</td> <td>0,38 [0,23; 0,64]</td> <td>0,56 [0,36; 0,86]</td> <td>0,68 [0,35;1,33]</td> </tr> </tbody> </table>		Anifrolumab + SoC vs. Placebo + SoC ^a	Belimumab + SoC vs Placebo + SoC ^b	Indirekter Vergleich Anifrolumab + SoC vs. Belimumab + SoC	Ansprechrare für SRI(4) zu Woche 52				OR [95%-KI]	2,32 [1,26; 4,30]	2,37 [1,56; 3,59]	0,98 [0,47; 2,07]	BILAG-2004-Ansprechrare (keine neuen 1A/2B) zu Woche 52				OR [95%-KI]	2,25 [1,20; 4,24]	1,94 [1,26; 3,01]	1,16 [0,54; 2,50]	Verbesserungsrate für SLEDAI-2K (≥4 Punkte) zu Woche 52				OR [95%-KI]	2,32 [1,26; 4,30]	2,33 [1,53; 3,54]	1,00 [0,47; 2,10]	PGA keine Verschlechterung (Veränderung <0,3 Punkte) zu Woche 52				OR [95%-KI]	2,06 [1,09; 3,87]	1,91 [1,25; 2,90]	1,08 [0,51; 2,31]	Annualisierte Schubrate lt. BILAG-2004				Rate Ratio [95%-KI]	0,38 [0,23; 0,64]	0,56 [0,36; 0,86]	0,68 [0,35;1,33]	
	Anifrolumab + SoC vs. Placebo + SoC ^a	Belimumab + SoC vs Placebo + SoC ^b	Indirekter Vergleich Anifrolumab + SoC vs. Belimumab + SoC																																											
Ansprechrare für SRI(4) zu Woche 52																																														
OR [95%-KI]	2,32 [1,26; 4,30]	2,37 [1,56; 3,59]	0,98 [0,47; 2,07]																																											
BILAG-2004-Ansprechrare (keine neuen 1A/2B) zu Woche 52																																														
OR [95%-KI]	2,25 [1,20; 4,24]	1,94 [1,26; 3,01]	1,16 [0,54; 2,50]																																											
Verbesserungsrate für SLEDAI-2K (≥4 Punkte) zu Woche 52																																														
OR [95%-KI]	2,32 [1,26; 4,30]	2,33 [1,53; 3,54]	1,00 [0,47; 2,10]																																											
PGA keine Verschlechterung (Veränderung <0,3 Punkte) zu Woche 52																																														
OR [95%-KI]	2,06 [1,09; 3,87]	1,91 [1,25; 2,90]	1,08 [0,51; 2,31]																																											
Annualisierte Schubrate lt. BILAG-2004																																														
Rate Ratio [95%-KI]	0,38 [0,23; 0,64]	0,56 [0,36; 0,86]	0,68 [0,35;1,33]																																											

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																																
	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="4" data-bbox="293 528 1205 571">Kortikosteroid-Reduktion auf $\leq 7,5$ mg Prednison/Tag zu Woche 52</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="293 571 450 619">OR [95%-KI]</td> <td data-bbox="450 571 696 619">3,59 [1,60; 8,09]</td> <td data-bbox="696 571 943 619">1,42 [0,76; 2,66]</td> <td data-bbox="943 571 1205 619">2,52 [0,90; 7,04]</td> </tr> <tr> <th colspan="4" data-bbox="293 619 1205 662">SF-36 MCS</th> </tr> <tr> <td data-bbox="293 662 450 746">Hedges'g [95%-KI]</td> <td data-bbox="450 662 696 746">-^c</td> <td data-bbox="696 662 943 746">0,19 [-0,15; 0,52]</td> <td data-bbox="943 662 1205 746">-^c</td> </tr> <tr> <th colspan="4" data-bbox="293 746 1205 790">SF-36 PCS</th> </tr> <tr> <td data-bbox="293 790 450 874">Hedges'g [95%-KI]</td> <td data-bbox="450 790 696 874">0,11 [-0,20; 0,42]</td> <td data-bbox="696 790 943 874">0,17 [-0,02; 0,36]</td> <td data-bbox="943 790 1205 874">-0,06 [-0,42; 0,30]</td> </tr> <tr> <th colspan="4" data-bbox="293 874 1205 917">EQ-5D VAS</th> </tr> <tr> <td data-bbox="293 917 450 1002">Hedges'g [95%-KI]</td> <td data-bbox="450 917 696 1002">0,30 [-0,02; 0,61]</td> <td data-bbox="696 917 943 1002">0,13 [-0,09; 0,35]</td> <td data-bbox="943 917 1205 1002">0,17 [-0,21; 0,55]</td> </tr> <tr> <th colspan="4" data-bbox="293 1002 1205 1045">Gesamtrate UE</th> </tr> <tr> <td data-bbox="293 1045 450 1093">OR [95%-KI]</td> <td data-bbox="450 1045 696 1093">1,89 [0,78; 4,59]</td> <td data-bbox="696 1045 943 1093">1,51 [0,73; 3,13]</td> <td data-bbox="943 1045 1205 1093">1,25 [0,40; 3,95]</td> </tr> <tr> <th colspan="4" data-bbox="293 1093 1205 1136">Gesamtrate SUE</th> </tr> <tr> <td data-bbox="293 1136 450 1184">OR [95%-KI]</td> <td data-bbox="450 1136 696 1184">0,34 [0,15; 0,79]</td> <td data-bbox="696 1136 943 1184">1,31 [0,79; 2,19]</td> <td data-bbox="943 1136 1205 1184">0,26 [0,10; 0,70]</td> </tr> <tr> <th colspan="4" data-bbox="293 1184 1205 1227">UE, die zum Abbruch der Behandlung führten</th> </tr> <tr> <td data-bbox="293 1227 450 1275">OR [95%-KI]</td> <td data-bbox="450 1227 696 1275">1,13 [0,30; 4,20]</td> <td data-bbox="696 1227 943 1275">0,77 [0,30; 1,51]</td> <td data-bbox="943 1227 1205 1275">1,47 [0,33; 6,42]</td> </tr> <tr> <th colspan="4" data-bbox="293 1275 1205 1318">UE, die zum Tod führten</th> </tr> <tr> <td data-bbox="293 1318 450 1366">OR [95%-KI]</td> <td data-bbox="450 1318 696 1366">NA</td> <td data-bbox="696 1318 943 1366">1,76 [0,16; 19,65]</td> <td data-bbox="943 1318 1205 1366">NA</td> </tr> </tbody> </table>	Kortikosteroid-Reduktion auf $\leq 7,5$ mg Prednison/Tag zu Woche 52				OR [95%-KI]	3,59 [1,60; 8,09]	1,42 [0,76; 2,66]	2,52 [0,90; 7,04]	SF-36 MCS				Hedges'g [95%-KI]	- ^c	0,19 [-0,15; 0,52]	- ^c	SF-36 PCS				Hedges'g [95%-KI]	0,11 [-0,20; 0,42]	0,17 [-0,02; 0,36]	-0,06 [-0,42; 0,30]	EQ-5D VAS				Hedges'g [95%-KI]	0,30 [-0,02; 0,61]	0,13 [-0,09; 0,35]	0,17 [-0,21; 0,55]	Gesamtrate UE				OR [95%-KI]	1,89 [0,78; 4,59]	1,51 [0,73; 3,13]	1,25 [0,40; 3,95]	Gesamtrate SUE				OR [95%-KI]	0,34 [0,15; 0,79]	1,31 [0,79; 2,19]	0,26 [0,10; 0,70]	UE, die zum Abbruch der Behandlung führten				OR [95%-KI]	1,13 [0,30; 4,20]	0,77 [0,30; 1,51]	1,47 [0,33; 6,42]	UE, die zum Tod führten				OR [95%-KI]	NA	1,76 [0,16; 19,65]	NA	
Kortikosteroid-Reduktion auf $\leq 7,5$ mg Prednison/Tag zu Woche 52																																																																		
OR [95%-KI]	3,59 [1,60; 8,09]	1,42 [0,76; 2,66]	2,52 [0,90; 7,04]																																																															
SF-36 MCS																																																																		
Hedges'g [95%-KI]	- ^c	0,19 [-0,15; 0,52]	- ^c																																																															
SF-36 PCS																																																																		
Hedges'g [95%-KI]	0,11 [-0,20; 0,42]	0,17 [-0,02; 0,36]	-0,06 [-0,42; 0,30]																																																															
EQ-5D VAS																																																																		
Hedges'g [95%-KI]	0,30 [-0,02; 0,61]	0,13 [-0,09; 0,35]	0,17 [-0,21; 0,55]																																																															
Gesamtrate UE																																																																		
OR [95%-KI]	1,89 [0,78; 4,59]	1,51 [0,73; 3,13]	1,25 [0,40; 3,95]																																																															
Gesamtrate SUE																																																																		
OR [95%-KI]	0,34 [0,15; 0,79]	1,31 [0,79; 2,19]	0,26 [0,10; 0,70]																																																															
UE, die zum Abbruch der Behandlung führten																																																																		
OR [95%-KI]	1,13 [0,30; 4,20]	0,77 [0,30; 1,51]	1,47 [0,33; 6,42]																																																															
UE, die zum Tod führten																																																																		
OR [95%-KI]	NA	1,76 [0,16; 19,65]	NA																																																															

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>a: Ergebnis der Meta-Analyse der Studien TULIP-1+TULIP-2+MUSE b: Ergebnis der Meta-Analyse der Studien BLISS-52+BLISS-76; die Meta-Analyse zu Belimumab stammt aus dem Nutzendossier Anhang 4-H. c: Das Modell für den SF-36 MCS konvergiert nicht, daher ist eine Berechnung des indirekten Vergleichs nicht möglich.</p> <p>BILAG: British Isles Lupus Assessment Group of SLE Clinics; EQ-5D VAS: EuroQol 5 Dimensions Visual Analogue Scale ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; MCS: Mental Component Score; OR: Odds Ratio; PCS: Physical Component Score; PGA: Physician Global Assessment; SF-36: Short Form 36; SLEDAI-2K: Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index - Revised Version; SoC: Patientenindividuelle Standardtherapie; SRI: Systemic Lupus Erythematosus Responder Index; SUE: Schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschtes Ereignis.</p> <p>Die Sensitivitätsanalyse in Form eines indirekten Vergleichs, der jeweils die „ITT-Subpopulation, nur in Deutschland zugelassene Medikamente“ umfasst und die Population der Anifrolumab-Studien zusätzlich auf PatientInnen mit positivem Test auf Anti-dsDNA-Antikörper und niedrigem Kompliment beschränkt, zeigt ebenfalls einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Anifrolumab für den Endpunkt Gesamtrate SUE (OR: 0,26 [95%-KI: 0,10; 0,70]). Dies bedeutet, die PatientInnen unter Anifrolumab hatten im Vergleich zu Belimumab ein geringeres Risiko, ein SUE zu entwickeln.</p> <p>Hinsichtlich weiterer patientenrelevanter Endpunkte zeigt sich für den indirekten Vergleich zwischen Anifrolumab und Belimumab kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied.</p>	

<p>Fazit zum Vergleich gegenüber der aktualisierten zVT</p> <p>Zusammengefasst lässt die vorhandene Studienevidenz den Rückschluss zu, dass der Behandlungserfolg mit Anifrolumab z.B. mit Blick auf die gemessenen Wirksamkeits-Endpunkte zur Abbildung der Krankheitsaktivität als weitestgehend vergleichbar zu Belimumab angesehen werden kann. Beide Medikamente kommen für PatientInnen mit moderaten bis schwerem aktivem SLE unter Standardtherapie zum Einsatz, die sich in derselben therapeutischen Situation befinden: Die PatientInnen kommen zum einen gemäß Fachinformation für eine Add-on-Therapie mit einem Biologikum zusätzlich zur Standardtherapie infrage, wohingegen trotz aktiver Erkrankung nach ärztlicher Abwägung prinzipiell keine Ergänzung eines neuen Immunsuppressivums angezeigt wäre.</p> <p>Der indirekte Vergleich mit Belimumab ergibt aufgrund des statistisch signifikanten Behandlungsunterschieds bei den SUE einen patientenrelevanten Vorteil für die Therapie mit Anifrolumab. Die Ergebnisse dieses indirekten Vergleichs bestätigen somit auch die Ergebnisse des bereits im Dossier dargestellten indirekten Vergleichs. Im Fazit ist für Anifrolumab gegenüber der zVT Belimumab somit ein Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen abzuleiten.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Änderung der zVT auf ausschließlich Belimumab wird durch umfassende Evidenz aus indirekten Vergleichen adressiert. Eine detaillierte Prüfung der identifizierten Studien zu Anifrolumab und Belimumab zeigte auf, dass die Studien hinsichtlich allgemeiner und spezifischer Aspekte des Designs sowie der Charakteristika der eingeschlossenen Studienpopulationen hinreichend ähnlich sind. Insbesondere befanden sich die PatientInnen in derselben therapeutischen Situation. Die Studien können somit im Rahmen eines indirekten Vergleichs nach Bucher herangezogen werden.</p> <p>Im Ergebnis zeigt sich für den indirekten Vergleich zu Belimumab auf Basis der Gesamtpopulation der Studien ein statistisch signifikanter</p>	<p>Fazit</p> <p>In der Gesamtschau werden die drei vorgelegten adjustierten indirekten Vergleiche als nicht geeignet für die Bewertung des Zusatznutzens von Anifrolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie erachtet.</p> <p>Der erste adjustierte indirekte Vergleich ist insbesondere aufgrund der fehlenden Einschränkung auf das zugelassene Anwendungsgebiet von Belimumab auf der Vergleichsseite, dem Einsatz von in Deutschland zur Behandlung des SLE nicht zugelassener Wirkstoffe im Rahmen der Standardtherapie sowie des unvollständigen Studienpools nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Anifrolumab abzuleiten. Die im zweiten und dritten adjustierten indirekten Vergleich betrachteten Teilpopulationen der Studien sind bezüglich der Studiencharakteristika und insbesondere bezüglich der Patientencharakteristika nicht ausreichend ähnlich, um auf Basis dieser Vergleiche Aussagen zum Zusatznutzen von Anifrolumab abzuleiten.</p> <p>Es liegen somit keine für die Nutzenbewertung von Anifrolumab relevanten Daten vor, so dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist.</p>
---	--

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Behandlungsunterschied zugunsten von Anifrolumab für den Endpunkt Gesamtrate SUE (OR: 0,59 [95%-KI: 0,36; 0,95]). Dieses Ergebnis wurde auch im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse bestätigt und steht im Einklang mit dem bereits im Dossier präsentierten indirekten Vergleich, bei dem neben einem Vorteil im Endpunkt SUE auch ein Vorteil für die OCS-Reduktion deutlich wurde.</p> <p>Aufgrund der statistisch signifikanten Behandlungsunterschiede ergibt sich insgesamt ein patientenrelevanter Vorteil für die Therapie mit Anifrolumab. Im Fazit liegt ein Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen gegenüber Belimumab vor.</p>	
S. 14, Z. 12-44	<p>II. Umsetzung der bisherigen zweckmäßigen Vergleichstherapie (patientenindividuelle Therapie)</p> <p>Anmerkung: <i>„Insgesamt sind die Studien TULIP-1, TULIP-2 und MUSE aufgrund der inadäquaten Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet, um eine Aussage zum Zusatznutzen von Anifrolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu treffen.“</i></p> <p>Position AstraZeneca:</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Nach Auffassung von AstraZeneca wurde die bisherige zVT des G-BA vor der Änderung vom 13.06.2022 adäquat umgesetzt. Die Studien wären demnach zur Bewertung gegenüber einer patientenindividuellen Therapie heranzuziehen.</p> <p>In die Studien TULIP-1, TULIP-2, MUSE und TULIP SLE LTE wurden PatientInnen mit moderater bis schwerer, aktiver SLE-Erkrankung eingeschlossen, die in den jeweiligen Vergleichsarmen zu Studienbeginn eine patientenindividuell suffiziente Therapie (das heißt: nach heutigem Stand, unter Berücksichtigung der zur Verfügung stehenden Therapieoptionen und deren Limitationen, sowie unter Berücksichtigung des Organbefalls, der Vortherapien, und der Krankheitsaktivität patientenindividuell bestmöglich) entsprechend der bisherigen zVT erhielten. Anpassungen dieser patientenindividuellen Therapie wurden innerhalb der langjährigen Krankheitsgeschichte dieser PatientInnen (SLE-Diagnose im Median >6 Jahre) bei unzureichendem Ansprechen und/oder weiterem Behandlungsbedarf immer wieder vorgenommen. Aufgrund der geforderten stabilen Medikation zu Studieneinschluss (mind. 8 Wochen auf stabiler Dosis – vgl. Tabelle 1) ist davon auszugehen, dass die PatientInnen zu diesem Zeitpunkt eine suffiziente patientenindividuelle Therapie erhielten. Entsprechend entsprach die Therapie der PatientInnen auch der Versorgungsrealität („Dreifach-Therapie“ zu Studieneinschluss im Vergleichsarm: mindestens 13% vs. „Dreifach-Therapie“ in der Versorgungsrealität: 13%) (6).</p> <p>Des Weiteren konnten die PatientInnen zusätzlich zur stabilen, suffizienten patientenindividuellen Therapie bereits bei Baseline im Falle einer Verstärkung der Krankheitsaktivität nach Ermessen des behandelnden Arztes auch im</p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Studienverlauf medikamentös behandelt werden. Beispielsweise war in den TULIP-Studien in den ersten zwölf Wochen eine Kortikosteroid-Stoßtherapie zulässig, um die Verstärkung der SLE-Aktivität oder einer nicht-SLE-Erkrankung (z.B. Asthma) zu kontrollieren. In der Studie MUSE war eine weitere Kortikosteroid-Stoßtherapie zulässig. Darüber hinaus durfte die OCS-Dosis nicht nur im Fall einer Stoßtherapie erhöht werden. Die PatientInnen in den TULIP-Studien konnten bis zu drei Tage in Folge mit Kortikosteroiden behandelt werden, ohne dass dies als Kortikosteroid-Stoßtherapie gewertet wurde, sofern es sich um eine geringe Erhöhung der Kortikosteroid-Dosis handelte (Kortikosteroid-Dosis zu Tag 1 + 5 mg oder Kortikosteroid-Dosis zu Tag 1 + 25%). Erfolgte eine Gabe über diese Vorgaben hinaus, wurden die PatientInnen in den Analysen als Non-Responder gewertet. Hinsichtlich nicht-steroidaler Antirheumatika war bis Woche 48 jegliche Anpassung (Neueinstellungen oder Dosisänderungen) erlaubt (7).</p> <p>Neben diesen beschränkt einsetzbaren Arzneimitteln waren in den Studienprotokollen bestimmte Arzneimittel ausgeschlossen, die auch aus Sicherheitsgründen nicht zusammen mit Anifrolumab gegeben werden sollten (z.B. Cyclophosphamid). Eine eventuelle Gabe dieser Arzneimittel über die Protokollvorgaben hinaus führte zwar zum Abbruch der Studienbehandlung, nicht jedoch zum Ausschluss aus der Studie. Die PatientInnen konnten in Bezug auf Wirksamkeit, Lebensqualität und Sicherheit bis zum Studienende weiter beobachtet werden, wurden jedoch in den Analysen ebenfalls als Non-Responder gewertet.</p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die beschriebenen Protokollvorgaben berücksichtigen die etablierte, bewährte Versorgungspraxis. Demnach wird bei über längere Zeit stabilen SLE-PatientInnen im Falle einer ersten Verstärkung der Krankheitsaktivität in Form eines Schubs in der Regel zunächst die Kortikosteroid-Dosis angehoben. Dies geschieht unter Beibehaltung der bestehenden Basistherapie. Zudem ist eine langfristige Erhöhung der immunsuppressiven Therapie außerhalb eines Schubs aufgrund des Nebenwirkungsprofils nicht angezeigt. Im weiteren Krankheitsverlauf kann bei weiterhin erhöhtem Kortikosteroid-Bedarf eine Re-Evaluierung der Basistherapie erfolgen. In vielen Fällen besteht ein erhöhter Kortikosteroid-Bedarf jedoch nur temporär, sodass die bestehende Basistherapie in unveränderter Form beibehalten werden kann (8, 9).</p> <p>Im Übrigen ergeben sich aus dem Studienverlauf keine Hinweise, die darauf schließen lassen, dass die PatientInnen im Vergleichsarm nicht entsprechend einer patientenindividuellen Therapie suffizient behandelt wurden. Beispielsweise erreichte auch eine Vielzahl der PatientInnen im Vergleichsarm einen klinischen Response (bspw. erreichten 31,2% der PatientInnen ein Ansprechen nach BICLA, sowie 40,5% ein Ansprechen nach SRI4), was nur bei suffizienter Einstellung zu erwarten ist. Es ergeben sich auch keine Hinweise darauf, dass verhältnismäßig mehr Therapieabbrüche in den Vergleichs- vs. Interventionsarmen der Studien aufgrund eines Widerrufs der Einwilligung gleichzeitig mit einer klinischen Verschlechterung (bedingt durch eine vermeintliche insuffiziente Therapie) einhergingen (10).</p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)															
	<p>Die suffiziente, patientenindividuelle Therapie wird außerdem durch die geringe Anzahl tatsächlich erforderlicher Kortikosteroid-Stoßtherapien im Verlauf der Studien bestätigt. In Tabelle 5 sind die Analysen zur Behandlung mit einer Kortikosteroid-Stoßtherapie in beiden Behandlungsarmen dargestellt. Dabei wird deutlich, dass die meisten PatientInnen auch im Vergleichsarm keine oder nur eine Kortikosteroid-Stoßtherapie benötigten. Das lässt den Rückschluss zu, dass bei einem Großteil der betrachteten PatientInnen deshalb eine Anpassung der weiteren Begleittherapie, beispielsweise eine Therapieumstellung auf ein anderes Immunsuppressivum oder eine Dosiserhöhung, mit hoher Wahrscheinlichkeit nicht angezeigt war. Im Falle einer notwendigen Therapieanpassung wurden die PatientInnen entsprechend behandelt und in den Analysen als Non-Responder gewertet.</p> <p>Tabelle 5: Analyse der Kortikosteroid-Stoßtherapien Anifrolumab+SoC vs. SoC (Meta-Analyse; ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente)</p> <table border="1" data-bbox="288 1098 1346 1396"> <thead> <tr> <th data-bbox="288 1098 909 1209"></th> <th data-bbox="909 1098 1126 1209">Anifrolumab + SoC^a N=315</th> <th data-bbox="1126 1098 1346 1209">Placebo + SoC^a N=321</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="288 1209 1346 1257">Anzahl der Kortikosteroid-Stoßtherapien</td> <td data-bbox="909 1209 1126 1257"></td> <td data-bbox="1126 1209 1346 1257"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="288 1257 909 1305">0</td> <td data-bbox="909 1257 1126 1305">231 (73,3)</td> <td data-bbox="1126 1257 1346 1305">211 (65,7)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="288 1305 909 1353">1</td> <td data-bbox="909 1305 1126 1353">56 (17,8)</td> <td data-bbox="1126 1305 1346 1353">57 (17,8)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="288 1353 909 1396">2</td> <td data-bbox="909 1353 1126 1396">17 (5,4)</td> <td data-bbox="1126 1353 1346 1396">26 (8,1)</td> </tr> </tbody> </table>		Anifrolumab + SoC^a N=315	Placebo + SoC^a N=321	Anzahl der Kortikosteroid-Stoßtherapien			0	231 (73,3)	211 (65,7)	1	56 (17,8)	57 (17,8)	2	17 (5,4)	26 (8,1)	
	Anifrolumab + SoC^a N=315	Placebo + SoC^a N=321															
Anzahl der Kortikosteroid-Stoßtherapien																	
0	231 (73,3)	211 (65,7)															
1	56 (17,8)	57 (17,8)															
2	17 (5,4)	26 (8,1)															

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)						
	<table border="1" data-bbox="293 528 1341 651"> <tr> <td data-bbox="293 528 909 576">>2</td> <td data-bbox="909 528 1126 576">11 (3,5)</td> <td data-bbox="1126 528 1341 576">27 (8,4)</td> </tr> <tr> <td colspan="3" data-bbox="293 576 1341 651"> a: Ergebnis der Meta-Analyse der Studien TULIP-1+TULIP-2+MUSE Quelle: Dossier Anhang 4 G </td> </tr> </table> <p data-bbox="293 703 1341 1018">Abschließend ist anzumerken, dass seitens des IQWiG in der Begründung für die Nichtberücksichtigung der Anifrolumab-Studien auch angeführt wird, dass den PatientInnen Belimumab als mögliche Therapieoption nicht zur Verfügung stand. Um Belimumab als eine Therapieoption im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie zu berücksichtigen, wurde im Dossier ergänzend ein indirekter Vergleich vorgelegt. Unter Anerkennung der Änderung der zVT wird im Rahmen dieser Stellungnahme die Evidenz im Vergleich zu Belimumab um einen weiteren indirekten Vergleich sowie eine Sensitivitätsanalyse ergänzt (siehe Abschnitt „Neu eingereichte Evidenz: Indirekter Vergleich gegenüber Belimumab“).</p> <p data-bbox="293 1034 1341 1070">Vorgeschlagene Änderung:</p> <p data-bbox="293 1086 1341 1364">Die ursprüngliche zVT, d.h. eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Organbefalls, der Vortherapie und der Krankheitsaktivität, wurde in den im Dossier dargestellten Studien adäquat umgesetzt. Es ist davon auszugehen, dass die PatientInnen durchgehend suffizient im Sinne einer patientenindividuellen Therapie behandelt waren. Die durch das Studiendesign beschriebene Restriktion der Anpassung der Standardtherapie steht der adäquaten Umsetzung der patientenindividuellen Therapie nicht entgegen.</p>	>2	11 (3,5)	27 (8,4)	a: Ergebnis der Meta-Analyse der Studien TULIP-1+TULIP-2+MUSE Quelle: Dossier Anhang 4 G			
>2	11 (3,5)	27 (8,4)						
a: Ergebnis der Meta-Analyse der Studien TULIP-1+TULIP-2+MUSE Quelle: Dossier Anhang 4 G								

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 5, Z. 16- 21	<p>III. Umgang mit Therapieversagen (Non-Response) im Rahmen der Endpunktauswertung</p> <p>Anmerkung:</p> <p><i>„Darüber hinaus wurden Patientinnen und Patienten mit Therapieoptimierungen außerhalb des vorgegebenen Medikationsbereiches teilweise als Patientinnen und Patienten mit einem Therapieversagen gewertet. Somit sind die vom pU vorgelegten Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten aufgrund der nicht sachgerechten Auswertung durch die Berücksichtigung der Patientinnen und Patienten mit Therapieanpassungen als Patientinnen und Patienten mit Therapieversagen nicht sinnvoll interpretierbar.“</i></p> <p>Position AstraZeneca:</p> <p>Das beschriebene Vorgehen der Wertung eines Therapieversagens als Non-Response wird von AstraZeneca als sachgerecht erachtet. Das Vorgehen wurde insbesondere mit Blick auf die Auswertungsplanung gewählt, um den Besonderheiten und der klinischen Realität bei der Behandlung des SLE im Rahmen einer interventionellen Arzneimittelstudie gerecht zu werden.</p> <p>Wie bereits unter dem Punkt „Umsetzung der bisherigen zweckmäßigen Vergleichstherapie (patientenindividuelle Therapie)“ ausgeführt, waren die in den Anifrolumab-Studien eingeschlossenen PatientInnen bei Studieneinschluss gemäß ihrer jeweiligen Krankheitsaktivität patientenindividuell suffizient</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>therapiert. In einem solchen Kollektiv von über längere Zeit stabilen SLE-PatientInnen wird in der klinischen Praxis im Falle einer ersten Verstärkung der Krankheitsaktivität in Form eines Schubs in der Regel zunächst die Kortikosteroid-Dosis angehoben, unter Beibehaltung der bestehenden Basistherapie. Eine langfristige Erhöhung der immunsuppressiven Therapie außerhalb eines Schubs ist aufgrund des Nebenwirkungsprofils nicht unmittelbar angezeigt.</p> <p>Erst im weiteren Krankheitsverlauf kann bei weiterhin erhöhtem Kortikosteroid-Bedarf zur Verbesserung der Krankheitskontrolle eine Re-Evaluierung der ursprünglichen Basistherapie erfolgen: In diesen Fällen liegt ein ‚Versagen‘ der Basistherapie vor, was für die betroffenen PatientInnen eine medikamentöse Neueinstellung und ggf. auch eine neue klinisch-therapeutische Situation nach sich ziehen kann, bspw. den Übergang von einer moderaten zu einer schweren SLE Erkrankung. In vielen Fällen besteht ein erhöhter Kortikosteroid-Bedarf jedoch nur temporär, sodass die bestehende Basistherapie in unveränderter Form beibehalten werden kann (8, 9). Die Vorgaben des Studienprotokolls hinsichtlich der Verwendung von beschränkt einsetzbaren Arzneimitteln sowie die Wertung eines Therapieversagens als Non-Response in bestimmten Situationen wurden dafür angelegt, diesen Sachverhalt aus klinischer Sicht plausibel abzubilden.</p> <p>Im Rahmen einer interventionellen Arzneimittelstudie in der Indikation SLE kommt ferner hinzu, dass die Komplexität der Erkrankung eine Abbildung in analog komplexen Endpunkten erfordert. Analysen unter Nicht-Berücksichtigung</p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>des oben beschriebenen Therapieversagens in den Endpunktdefinitionen riskiert eine Verzerrung des eigentlichen Behandlungseffekts von Anifrolumab. Insbesondere kann die Verwendung von Arzneimitteln außerhalb des vorgegebenen Medikationsbereichs (z.B. Immunsuppressiva oder OCS) Endpunkte der Wirksamkeit, aber auch der Sicherheit verzerren, d.h. sowohl zugunsten als auch zuungunsten von Anifrolumab, sodass eine reliable Interpretation über den Effekt von Anifrolumab nur noch eingeschränkt möglich ist. AstraZeneca ist daher der Auffassung, dass die Abbildung eines Therapieversagens im Rahmen der Endpunktdefinition sachgerecht ist und entsprechende Auswertungen als Hauptanalyse heranzuziehen sind. Eine analoge Vorgehensweise wurde bereits in einem früheren Nutzenbewertungsverfahren seitens des G-BAs akzeptiert (4, 11).</p> <p>Um ein besseres Verständnis über die Zusammensetzung der Responder bzw. Non-Responder zu ermöglichen, wird nachfolgend eine Analyse zur Disposition der Responsekriterien für die Endpunkte BICLA und SRI4 präsentiert, in der für die Non-Responder auch nach Verwendung von nur beschränkt einsetzbaren Arzneimitteln stratifiziert wird. Es wird deutlich, dass die Wertung als Non-Responder aufgrund beschränkt einsetzbarer Arzneimittel nur wenige PatientInnen mit klinischem Ansprechen betrifft (<10%), die zudem über die Studienarme gleich verteilt sind.</p> <p>Tabelle 6: Ergebnisse für die Disposition von Response-Kriterien der Meta-Analyse Anifrolumab+SoC vs. SoC (ITT-Population, nur in Deutschland)</p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)			
zugelassene Medikamente)					
<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Anifrolumab + SoC^a N=315</th> <th>Placebo + SoC^a N=321</th> </tr> </thead> </table>				Anifrolumab + SoC ^a N=315	Placebo + SoC ^a N=321
	Anifrolumab + SoC ^a N=315	Placebo + SoC ^a N=321			
SRI 4					
Responder					
Non-Responder					
Studie vorzeitig (vor Woche 52 Woche) beendet					
Studie beendet zu Woche 52 und klinische Kriterien erfüllt					
- Abbruch der Studienmedikation					
- ausschließlich aufgrund von „restricted“ Medikation Non-Responder					
- Abbruch der Studienmedikation und Einnahme von „restricted“ Medikation					
Studie beendet zu Woche 52 und klinische Kriterien nicht erfüllt					
BICLA					
Responder					

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																					
	<p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="293 531 909 571">Non-Responder</th> <th data-bbox="909 531 1126 571">168 (53,3)</th> <th data-bbox="1126 531 1344 571">221 (68,8)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="293 571 909 651">Studie vorzeitig (vor Woche 52 Woche) beendet</td> <td data-bbox="909 571 1126 651">35 (11,1)</td> <td data-bbox="1126 571 1344 651">67 (20,9)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="293 651 909 730">Studie beendet zu Woche 52 und klinische Kriterien erfüllt</td> <td data-bbox="909 651 1126 730">24 (7,6)</td> <td data-bbox="1126 651 1344 730">33 (10,3)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="293 730 909 770">- Abbruch der Studienmedikation</td> <td data-bbox="909 730 1126 770">0</td> <td data-bbox="1126 730 1344 770">2 (0,6)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="293 770 909 850">- ausschließlich aufgrund von „restricted“ Medikation Non-Responder</td> <td data-bbox="909 770 1126 850">21 (6,7)</td> <td data-bbox="1126 770 1344 850">26 (8,1)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="293 850 909 930">- Abbruch der Studienmedikation und Einnahme von „restricted“ Medikation</td> <td data-bbox="909 850 1126 930">3 (1,0)</td> <td data-bbox="1126 850 1344 930">5 (1,6)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="293 930 909 1010">Studie beendet zu Woche 52 und klinische Kriterien nicht erfüllt</td> <td data-bbox="909 930 1126 1010">109 (34,6)</td> <td data-bbox="1126 930 1344 1010">121 (37,7)</td> </tr> </tbody> </table>			Non-Responder	168 (53,3)	221 (68,8)	Studie vorzeitig (vor Woche 52 Woche) beendet	35 (11,1)	67 (20,9)	Studie beendet zu Woche 52 und klinische Kriterien erfüllt	24 (7,6)	33 (10,3)	- Abbruch der Studienmedikation	0	2 (0,6)	- ausschließlich aufgrund von „restricted“ Medikation Non-Responder	21 (6,7)	26 (8,1)	- Abbruch der Studienmedikation und Einnahme von „restricted“ Medikation	3 (1,0)	5 (1,6)	Studie beendet zu Woche 52 und klinische Kriterien nicht erfüllt	109 (34,6)	121 (37,7)	
Non-Responder	168 (53,3)	221 (68,8)																							
Studie vorzeitig (vor Woche 52 Woche) beendet	35 (11,1)	67 (20,9)																							
Studie beendet zu Woche 52 und klinische Kriterien erfüllt	24 (7,6)	33 (10,3)																							
- Abbruch der Studienmedikation	0	2 (0,6)																							
- ausschließlich aufgrund von „restricted“ Medikation Non-Responder	21 (6,7)	26 (8,1)																							
- Abbruch der Studienmedikation und Einnahme von „restricted“ Medikation	3 (1,0)	5 (1,6)																							
Studie beendet zu Woche 52 und klinische Kriterien nicht erfüllt	109 (34,6)	121 (37,7)																							
	<p>a: Ergebnis der Meta-Analyse der Studien TULIP-1+TULIP-2+MUSE</p>																								
	<p>Zusätzlich wurde für die genannten Endpunkte auch eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, in der die Verwendung von laut Protokoll beschränkt einsetzbaren Arzneimitteln nicht zu einer Wertung als Non-Responder geführt hat. Es ergeben sich weiterhin statistisch signifikante und klinisch relevante Vorteile für Anifrolumab. Diese Ergebnisse sind konsistent mit den gezeigten Vorteilen aus dem Dossier und untermauern den Vorteil von Anifrolumab hinsichtlich einer deutlichen Reduktion der Krankheitsaktivität.</p>																								

Tabelle 7: Ergebnisse für BICLA und SRI-Response zu Woche 52 ohne Kriterien der „restricted“ Medikation der Meta-Analyse Anifrolumab+SoC vs. SoC (ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente)

	Anifrolumab + SoC n/N (%)	Placebo + SoC n/N (%)	Behandlungseffekt ^a RR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI]; p-Wert RD [95%-KI]; p-Wert
SRI (4)	199/315 (63,2)	161/321 (50,2)	1,27 [1,11; 1,47]; 0,0008 1,73 [1,26; 2,37]; 0,0008 13,59 [5,82; 21,36]; 0,0006
BICLA	168/315 (53,3)	126/321 (39,3)	1,35 [1,14; 1,61]; 0,0006 1,75 [1,27; 2,41]; 0,0005 13,92 [6,15; 21,69]; 0,0004

a: Ergebnis der Meta-Analyse der Studien TULIP-1+TULIP-2+MUSE (p-Wert für Heterogenität: SRI (4), 0.0774, BICLA: 0,8038; stratifizierte Analyse)

Vorgeschlagene Änderung:

Die Abbildung eines Therapieversagens im Rahmen der Endpunktdefinition ist sachgerecht und entspricht der klinischen Praxis. Die Ergebnisse der Meta-Analyse der Studien TULIP-1+TULIP-2+MUSE sind somit grundsätzlich aussagekräftig und im Rahmen der frühen Nutzenbewertung heranzuziehen.

S. 13,
Z. 17-
21

Anmerkung:

„Patientinnen und Patienten mit Therapieoptimierungen außerhalb des vorgegebenen Medikationsbereiches wurden als Patientinnen und Patienten mit einem Therapieversagen für alle in der Studie geplanten binären Wirksamkeitsendpunkte gewertet. **Wie mit den Patientinnen und Patienten in den für Modul 4 A post hoc durchgeführten Auswertungen binärer Endpunkte umgegangen wurde, geht aus dem Dossier nicht hervor.**“

Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Position AstraZeneca:</p> <p>Die für Modul 4 A post hoc durchgeführten Auswertungen binärer Endpunkte wurden analog zu den Auswertungen in der Studie durchgeführt. PatientInnen mit Therapieoptimierungen außerhalb des vorgegebenen Medikationsbereiches wurden ebenfalls als PatientInnen mit einem Therapieversagen für alle in der Studie geplanten binären Wirksamkeitsendpunkte gewertet.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>entfällt</p>	
S. 14, Z. 3-10	<p><i>„Angaben dazu, bei wie vielen Patientinnen und Patienten aus den beiden Studienarmen Therapieoptimierungen über den im Studienprotokoll beschriebenen Medikationsbereich hinaus als Therapieversagen gewertet wurden, liegen lediglich für die ITT-Population der Studien TULIP-1 und TULIP-2 vor. Es handelt sich in dieser Population der beiden Studien um einen zwischen den Studienarmen unterschiedlichen Anteil von ca. 17 % vs. 25 % (Anifrolumab-Arm vs. Vergleichsarm). Angaben für die Teilpopulation der mit in Deutschland zugelassenen Medikamenten behandelten Patientinnen und Patienten liegen nicht vor. Zur Studie MUSE liegen gar keine Angaben vor.“</i></p> <p>Position AstraZeneca:</p> <p>Angaben zur Wertung von PatientInnen in der Studie MUSE werden in Analogie zur Tabelle 6 präsentiert. Für die Studie MUSE wurden für das Ansprechen nach SRI im Anifrolumab-Arm 6 Patientinnen (9%) und im Vergleichsarm</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																		
	<p>2 PatientInnen (3%) ausschließlich aufgrund der Verwendung von laut Protokoll beschränkt einsetzbaren Arzneimitteln als Non-Responder gewertet. Für das Ansprechen nach BICLA waren es jeweils 3 PatientInnen (4%) in beiden Studienarmen. Hinsichtlich der Bewertung des Einflusses der Wertung eines Therapieversagen als Non-Response wird auf die Ausführungen unter dem Punkt „Umgang mit Therapieversagen (Non-Response) im Rahmen der Endpunktauswertung“ verwiesen.</p> <p>Tabelle 8: Ergebnisse für die Disposition von Response-Kriterien der Studie MUSE Anifrolumab+SoC vs. SoC (ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente)</p> <table border="1" data-bbox="288 962 1346 1366"> <thead> <tr> <th></th> <th>Anifrolumab + SoC N=69</th> <th>Placebo + SoC N=75</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">SRI 4</td> </tr> <tr> <td>Responder</td> <td>42 (60,9)</td> <td>30 (40,0)</td> </tr> <tr> <td>Non-Responder</td> <td>27 (39,1)</td> <td>45 (60,0)</td> </tr> <tr> <td>Studie vorzeitig (vor Woche 52 Woche) beendet</td> <td>5 (7,2)</td> <td>19 (25,3)</td> </tr> <tr> <td>Studie beendet zu Woche 52 und klinische Kriterien erfüllt</td> <td>6 (8,7)</td> <td>2 (2,7)</td> </tr> </tbody> </table>		Anifrolumab + SoC N=69	Placebo + SoC N=75	SRI 4			Responder	42 (60,9)	30 (40,0)	Non-Responder	27 (39,1)	45 (60,0)	Studie vorzeitig (vor Woche 52 Woche) beendet	5 (7,2)	19 (25,3)	Studie beendet zu Woche 52 und klinische Kriterien erfüllt	6 (8,7)	2 (2,7)	
	Anifrolumab + SoC N=69	Placebo + SoC N=75																		
SRI 4																				
Responder	42 (60,9)	30 (40,0)																		
Non-Responder	27 (39,1)	45 (60,0)																		
Studie vorzeitig (vor Woche 52 Woche) beendet	5 (7,2)	19 (25,3)																		
Studie beendet zu Woche 52 und klinische Kriterien erfüllt	6 (8,7)	2 (2,7)																		

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> - ausschließlich aufgrund von „restricted“ Medikation Non-Responder 	6 (8,7)	2 (2,7)	
	Studie beendet zu Woche 52 und klinische Kriterien nicht erfüllt	16 (23,2)	24 (32,0)	
	BICLA			
	Responder	32 (46,4)	22 (29,3)	
	Non-Responder	37 (53,6)	53 (70,7)	
	Studie vorzeitig (vor Woche 52 Woche) beendet	5 (7,2)	19 (25,3)	
	Studie beendet zu Woche 52 und klinische Kriterien erfüllt	3 (4,3)	3 (4,0)	
	<ul style="list-style-type: none"> - ausschließlich aufgrund von „restricted“ Medikation Non-Responder 	3 (4,3)	3 (4,0)	
	Studie beendet zu Woche 52 und klinische Kriterien nicht erfüllt	29 (42,0)	31 (41,3)	
	Vorgeschlagene Änderung: <i>entfällt</i>			

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 18, Z. 4-8	<p>Anmerkung:</p> <p><i>„Der Ausschluss der Studie LBSL02 aus dem Studienpool des indirekten Vergleichs ist ohne eine ausreichende Begründung nicht sachgerecht. Durch den Ausschluss der Studie LBSL02 ist der Studienpool des adjustierten indirekten Vergleichs auf der Seite von Belimumab potenziell unvollständig. Die Vollständigkeit des Studienpools auf Vergleichsseite wurde darüber hinausgehend nicht systematisch überprüft.“</i></p> <p>Position AstraZeneca:</p> <p>Nach Einschätzung von AstraZeneca unterscheidet sich die Phase II-Studie LBSL02 von den BLISS-Studien hinsichtlich der eingeschlossenen Patientenpopulation, der Basismedikation sowie der Definition der primären Endpunkte. Aufgrund dieser Unterschiede wurde der Studie LBSL02 bereits im Zulassungsverfahren als auch im Nutzenbewertungsverfahren zu Belimumab (Vorgangsnummer 2011-07-27-D-012) seitens des G-BAs lediglich unterstützender Wert eingeräumt (4, 11). Auch das IQWiG hat im damaligen Verfahren relevante Unterschiede hinsichtlich des Studiendesigns und insbesondere der möglichen Therapieanpassungen während der Studien festgestellt (12).</p> <p>Insbesondere sind zum einen die im Verlauf der Studie LBSL02 sich manifestierenden Abweichungen der Basistherapie, unter anderem durch starke Erhöhungen der Steroiddosen, nicht im Sinne einer patientenindividuellen SLE-Therapie, die einen möglichst geringen Einsatz an Kortikosteroiden vorsieht.</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Zum anderen beeinflusst die Erhöhung der Steroiddosen die Wirksamkeitsendpunkte.</p> <p>Die Unterschiede beim Studiendesign und die Einordnung der Studie LBSL02 im Nutzenbewertungsverfahren von Belimumab durch den G-BA und das IQWiG führen zu dem Ausschluss der Studie für den indirekten Vergleich.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Der Ausschluss der Studie LBSL02 im Kontext des indirekten Vergleichs ist aufgrund der beschriebenen Unterschiede von den BLISS-Studien hinsichtlich der eingeschlossenen Patientenpopulation, der Basismedikation sowie der Definition der primären Endpunkte, sachgerecht. Der Studienpool für den indirekten Vergleich ist vollständig und entsprechende Analysen können im Rahmen der frühen Nutzenbewertung herangezogen werden.</p>	
S. 30, Tabelle 8	<p>Anmerkung:</p> <p>Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation</p> <p><i>„Die Angabe ist mit Unsicherheit behaftet. Maßgebliche Gründe für diese Bewertung sind</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>die unklare Änderung der Prävalenz in den vergangenen 20 Jahren bzw. methodische und rechnerische Unsicherheiten zur Prävalenzschätzung und</i> 	<p>Bei den Patientenzahlen handelt es sich um die Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Den Angaben werden Daten des pharmazeutischen Unternehmers aus dem Dossier zu Grunde gelegt, unter Berücksichtigung der letzten Dossierbewertung⁷ im Anwendungsgebiet der Erwachsenen mit systemischem Lupus erythematodes zu Belimumab.</p>

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>die Unsicherheiten zu Anteilswerten für einen chronisch aktiven, schubförmig remittierenden oder milden Verlauf der Erkrankung sowie zu moderatem bis schwerem SLE.“</i> <p>Position AstraZeneca:</p> <p>Die Datenlage im vorliegenden Anwendungsgebiet zur Inzidenz und Prävalenz in Deutschland ist begrenzt. Neben der Publikation von Brinks et al. (2014) (13), welche Krankenkassendaten aus dem Jahr 2002 untersucht und der Krankenkassendatenanalyse von Schwarting et al. (2021) (14), mit Daten aus dem Zeitraum von 2009-2014, wurden keine weiteren relevanten Publikation identifiziert. AstraZeneca trägt den daraus entstehenden Unsicherheiten hinsichtlich der Angaben zur Prävalenz Rechnung, indem eine Spanne gebildet wird, die beide Quellen berücksichtigt.</p> <p>Bei den Anteilswerten für einen chronisch aktiven, schubförmig remittierenden oder milden Verlauf der Erkrankung sowie zu moderatem bis schwerem SLE konnten ebenfalls keine weiteren relevanten Publikationen identifiziert werden.</p> <p>Um Unsicherheiten bezüglich der Anteilswerte in Abhängigkeit von der Operationalisierung der Krankheitsschwere zu berücksichtigen, wurde eine maximale Spanne – unabhängig von der Operationalisierung – gebildet. Die Anteilswerte für die untere Grenze basieren demnach auf dem PGA, die obere Grenze auf dem M-SLEDAI (15). Dieses Vorgehen ist aus Sicht von AstraZeneca</p>	<p>Unsicherheiten bei der vom pharmazeutischen Unternehmer angegebenen Spanne bestehen zum einen bezüglich der unklaren Änderung der Prävalenz in den vergangenen 20 Jahren, da die Prävalenzangaben aus dem Jahr 2002 stammen. Darüber hinaus bestehen Unsicherheiten zu den Anteilswerten zur Krankheitsaktivität (chronisch aktiver, schubförmig remittierender oder milder Verlauf) sowie zu den Anteilswerten zur Krankheitsschwere (moderater bis schwerer SLE), die je nach Operationalisierung mittels M-SLEDAI oder PGA variieren und auf Daten aus den Jahren 1987 bis 2014 basieren.</p> <p>Da sowohl die vom pharmazeutischen Unternehmer für Anifrolumab angegebene Spanne (4819 bis 18 473 Patientinnen und Patienten) als auch die in der Dossierbewertung zu Belimumab geschätzte Spanne (4600 bis 14 800 Patientinnen und Patienten) mit Unsicherheit behaftet sind, kann der Unsicherheit in Ermangelung weiterer Daten teilweise Rechnung getragen werden, indem eine Gesamtspanne von ca. 4600 bis 18 500 Patientinnen und Patienten veranschlagt wird.</p>

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>adäquat und führt dazu, dass die tatsächliche Anzahl der PatientInnen mit hoher Wahrscheinlichkeit umfasst wird.</p> <p>Im Ergebnis zeigt sich, dass die abgeleitete Spanne in einer ähnlichen Größenordnung wie die vom IQWiG hergeleitete Spanne im Verfahren zu Belimumab (2012) liegt. Unterschiede, vor allem hinsichtlich der Obergrenze der Patientenzahlen, ergeben sich aus der Tatsache, dass der pU im Verfahren zu Belimumab in der Herleitung der Patientenzahlen eine Begrenzung auf SLE-Patienten mit positiven Test auf Anti-dsDNA und niedrigem Komplement vorgenommen hat.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Die Schätzung der Anzahl der PatientInnen im Anwendungsgebiet von Anifrolumab ist plausibel.</p>	
S. 27, Z. 20- 22	<p>Anmerkung: <i>„Für Anifrolumab sind die vom pU angegebenen Arzneimittelkosten überschätzt, da er keinen Herstellerrabatt veranschlagt. Es entstehen jedoch zusätzliche Kosten für eine Standardtherapie, die in den Angaben des pU nicht berücksichtigt sind (siehe Abschnitt 3.2).“</i></p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)									
	<p>Zum Stand der Lauer-Taxe vom 01.07.2022 ist für Anifrolumab pro Durchstechflasche ein Herstellerrabatt von 94,28 Euro abzuziehen. Daraus ergeben sich die folgende Arzneimittelkosten für Anifrolumab: <i>Tabelle 9: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels</i></p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 30%;">Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</th> <th style="width: 30%;">Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)</th> <th style="width: 40%;">Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">Zu bewertendes Arzneimittel</td> </tr> <tr> <td>Anifrolumab</td> <td>Saphnelo 300 mg Konz.z.Herst.e.Inf.-Lsg. 2ml/Dsfl (AstraZeneca) (1 Durchstechflasche) AVP: 1.708,53 €</td> <td>1.612,48 € (1.708,53 €- 94,28 €- 1,77 €)</td> </tr> </tbody> </table>	Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro	Zu bewertendes Arzneimittel			Anifrolumab	Saphnelo 300 mg Konz.z.Herst.e.Inf.-Lsg. 2ml/Dsfl (AstraZeneca) (1 Durchstechflasche) AVP: 1.708,53 €	1.612,48 € (1.708,53 €- 94,28 €- 1,77 €)	
Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro									
Zu bewertendes Arzneimittel											
Anifrolumab	Saphnelo 300 mg Konz.z.Herst.e.Inf.-Lsg. 2ml/Dsfl (AstraZeneca) (1 Durchstechflasche) AVP: 1.708,53 €	1.612,48 € (1.708,53 €- 94,28 €- 1,77 €)									

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)															
<p><i>Tabelle 10: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel (pro Patient)</i></p> <table border="1" data-bbox="288 676 1167 1126"> <thead> <tr> <th data-bbox="293 676 465 1034">Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßigere Vergleichstherapie)</th> <th data-bbox="465 676 640 1034">Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €</th> <th data-bbox="640 676 815 1034">Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €</th> <th data-bbox="815 676 990 1034">Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €</th> <th data-bbox="990 676 1162 1034">Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="5" data-bbox="293 1034 1162 1082">Zu bewertendes Arzneimittel</td> </tr> <tr> <td data-bbox="293 1082 465 1126">Anifrolumab</td> <td data-bbox="465 1082 640 1126">20.962,24 €</td> <td data-bbox="640 1082 815 1126">-</td> <td data-bbox="815 1082 990 1126">923,00 €</td> <td data-bbox="990 1082 1162 1126">21.885,24 €</td> </tr> </tbody> </table>						Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßigere Vergleichstherapie)	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Zu bewertendes Arzneimittel					Anifrolumab	20.962,24 €	-	923,00 €	21.885,24 €
Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßigere Vergleichstherapie)	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro																
Zu bewertendes Arzneimittel																				
Anifrolumab	20.962,24 €	-	923,00 €	21.885,24 €																

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 27, Z. 40-44	<p>Anmerkung:</p> <p><i>„Für Belimumab in der intravenösen Darreichungsform sind die vom pU angegebenen Arzneimittelkosten ab dem 2. Jahr (siehe Abschnitt 3.2.1) überschätzt. Es entstehen jedoch zusätzliche Kosten für eine Standardtherapie, die in den Angaben des pU nicht berücksichtigt sind (siehe Abschnitt 3.2). Im Fall einer Behandlung mit der subkutanen Darreichungsform, die der pU nicht berücksichtigt (siehe Abschnitt 3.2), entstehen geringere Kosten.“</i></p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Für Belimumab in der intravenösen Darreichungsform entstehen im ersten Behandlungsjahr höhere Kosten verglichen mit der Behandlung ab dem 2. Jahr (15 Behandlungen in Jahr 1, ab dem 2. Behandlungsjahr 13 Behandlungen pro Jahr). Bei der Behandlung mit der subkutanen Darreichungsform entstehen niedrigere Kosten als bei intravenöser Gabe. AstraZeneca ist weiterhin der Ansicht, dass aus Gründen der Vergleichbarkeit und Aspekten der Pharmakovigilanz die intravenöse Gabe bei der Berechnung der Kosten heranzuziehen ist. Zur vollständigen Darstellung sind im Folgenden die Kosten für Belimumab, intravenöse Verabreichung für das erste Behandlungsjahr und ab dem 2. Behandlungsjahr sowie für Belimumab, subkutane Darreichungsform, dargestellt (Stand Lauer-Taxe: 01.07.2022):</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Tabelle 11: Kosten für die zVT Belimumab

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Belimumab i.v. 1. Behandlungsjahr	BENLYSTA 400 mg Plv.z.Her.e.Inf.- Lösungskonz. (GlaxoSmithKline) AVP: 559,37	557,60 € (559,37 €-1,77 €)
Belimumab i.v. ab 2. Behandlungsjahr	BENLYSTA 400 mg Plv.z.Her.e.Inf.- Lösungskonz. (GlaxoSmithKline) AVP: 559,37	557,60 € (559,37 €-1,77 €)
Belimumab s.c.	BENLYSTA 200 mg Injektionslösung i.e.Fertigpen AVP: 3.245,67	3.243,90 € (3.245,67 €-1,77 €)

Tabelle 12: Jahrestherapiekosten für die GKV für die zVT Belimumab (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Belimumab i.v.. 1. Behandlungsjahr	16.728,00 €	-	1.065,00 €	17.793,00 €
Belimumab i.v. ab 2. Behandlungsjahr	14.497,60 €	-	923,00 €	15.420,60 €
Belimumab s.c.	14.083,93 €	-	-	14.083,93 €

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 27, Z. 24- 46	<p>Anmerkung: <i>„Für Hydroxychloroquin entfällt die vom pU angegebene untere Grenze, wenn ausschließlich eine Dosis von 400 mg pro Behandlung veranschlagt wird (siehe Abschnitt 3.2.2).“</i></p> <p>Position AstraZeneca: Für das Antimalariamittel Hydroxychloroquin werden in der Fachinformation für die Erhaltungstherapie beim SLE 200-400 mg angegeben.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Die angegebene untere Grenze ist adäquat.</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																													
<p>Anhang – Ergänzende Informationen zum indirekten Vergleich</p> <p>Tabelle 13: Charakterisierung der Studienpopulationen (Sensitivitätsanalyse) – Baseline Charakteristika und krankheitsspezifische Charakteristika aus RCT mit Anifrolumab (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population [positiver Test auf Anti-dsDNA-Antikörper und niedriges Kompliment], nur in Deutschland zugelassene Medikamente) und Belimumab (BLISS-52+BLISS-76, ITT-Population [positiver Test auf Anti-dsDNA-Antikörper und niedriges Komplement], nur in Deutschland zugelassene Medikamente).</p> <table border="1" data-bbox="288 874 1234 1391"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Charakteristika</th> <th colspan="2">TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente (positiver Test auf Anti-dsDNA-Antikörper und niedriges Kompliment)</th> <th colspan="2">BLISS-52+BLISS-76, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente (positiver Test auf Anti-dsDNA-Antikörper und niedriges Kompliment)^a</th> </tr> <tr> <th>Anifrolumab+ SoC N=84</th> <th>SoC N=89</th> <th>Belimumab + SoC N=232</th> <th>Placebo + SoC N=203</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="5">Alter (Jahre)</td> </tr> <tr> <td>MW (SD)</td> <td>38,0 (10,6)</td> <td>37,6 (11,3)</td> <td>34,9 (10,3)</td> <td>34,1 (11,0)</td> </tr> <tr> <td colspan="5">Geschlecht</td> </tr> <tr> <td>weiblich</td> <td>74 (88,1)</td> <td>78 (87,6)</td> <td>223 (96,1)</td> <td>188 (92,6)</td> </tr> </tbody> </table>		Charakteristika	TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente (positiver Test auf Anti-dsDNA-Antikörper und niedriges Kompliment)		BLISS-52+BLISS-76, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente (positiver Test auf Anti-dsDNA-Antikörper und niedriges Kompliment) ^a		Anifrolumab+ SoC N=84	SoC N=89	Belimumab + SoC N=232	Placebo + SoC N=203	Alter (Jahre)					MW (SD)	38,0 (10,6)	37,6 (11,3)	34,9 (10,3)	34,1 (11,0)	Geschlecht					weiblich	74 (88,1)	78 (87,6)	223 (96,1)	188 (92,6)	Die ergänzenden Informationen werden zur Kenntnis genommen.
Charakteristika	TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente (positiver Test auf Anti-dsDNA-Antikörper und niedriges Kompliment)		BLISS-52+BLISS-76, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente (positiver Test auf Anti-dsDNA-Antikörper und niedriges Kompliment) ^a																												
	Anifrolumab+ SoC N=84	SoC N=89	Belimumab + SoC N=232	Placebo + SoC N=203																											
Alter (Jahre)																															
MW (SD)	38,0 (10,6)	37,6 (11,3)	34,9 (10,3)	34,1 (11,0)																											
Geschlecht																															
weiblich	74 (88,1)	78 (87,6)	223 (96,1)	188 (92,6)																											

Ethnische Abstammung				
Kaukasisch	49 (58,3)	55 (61,8)	87 (37,5)	84 (41,4)
Asiatisch	12 (14,3)	10 (11,2)	78 (33,6)	59 (29,1)
Schwarz oder Afroamerikanisch	8 (9,5)	10 (11,2)	17 (7,3)	12 (5,9)
Ureinwohner Amerikas oder Alaskas	0 (0,0)	0 (0,0)	50 (21,6)	47 (23,2)
Andere	12 (14,3)	12 (13,5)	0 (0,0)	2 (1,0)
Fehlend	3 (3,6)	2 (2,2)	0 (0,0)	0 (0,0)
Krankheitsdauer (Jahre)				
MW (SD)	11,12 (8,74)	8,58 (6,71)	5,97 (5,89)	6,32 (6,51)
Krankheitsaktivität nach SLEDAI-2K-Score / SELENA-SLEDAI-Score zu Baseline				
MW (SD)	13,4 (4,19)	14,1 (4,36)	10,6 (3,81)	10,8 (3,74)
BILAG 1A- oder 2B-Bewertungen				
n (%)	79 (94,0)	81 (91,0)	130 (56,0)	115 (56,7)
PGA Score				
MW (SD)	1,9 (0,41)	1,8 (0,40)	1,4 (0,54)	1,4 (0,50)
Anti-dsDNA positive				
n (%)	84 (100,0)	89 (100,0)	232 (100,0)	203 (100,0)
Niedriger C3-Spiegel				
n (%)	76 (90,5)	82 (92,1)	_b	_b
Niedriger C4-Spiegel				
n (%)	46 (54,8)	44 (49,4)	_b	_b
Begleitmedikation				

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>					Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Antimalaria- mittel n (%)	55 (65,5)	66 (74,2)	149 (64,2)	149 (73,4)	
	Immunsup- pressiva n (%)	26 (31,0)	30 (33,7)	85 (36,6)	68 (33,5)	
	Kortiko- steroid n (%)	70 (83,3)	78 (87,6)	211 (90,9)	187 (92,1)	
	OCS-Dosis >7,5mg n (%) ^c	51 (60,7)	59 (66,3)	151 (65,1)	121 (59,6)	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>a: Die Charakteristika zu Belimumab stammen aus dem Nutzendossier zu Belimumab. Für die Darstellung der Baseline-Charakteristika für den indirekten Vergleich wurden die Studie BLISS-52 und BLISS-76 zusammengefasst (Eigene Berechnung).</p> <p>b: Für die dargestellte ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente, liegen keine Angaben zu diesen Charakteristika vor.</p> <p>c: Die Angaben für Anifrolumab ergeben sich aus der Anzahl der PatientInnen mit OCS-Dosis ≥ 10 mg Prednison (oder Äquivalent)/Tag zu Baseline.</p> <p>BILAG: <i>British Isles Lupus Assessment Group of SLE Clinics</i>; DE: Deutschland; DNA: Desoxyribonukleinsäure; dsDNA: Doppelsträngige DNA; IU: Internationale Einheit; MW: Mittelwert; PGA: <i>Physician Global Assessment</i>; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SELENA: <i>Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus – National Assessment</i>; SLE: Systemischer Lupus erythematosus; SLEDAI: Systemischer Lupus erythematosus Krankheitsaktivitäts-Index.</p>	

Literaturverzeichnis

1. AstraZeneca. Fachinformation Saphnelo® 300 mg - Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Februar 2022.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Informationen über eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie 2022-04-01-D-805 (2021-B-082) - Anifrolumab zur Behandlung des systemischen Lupus erythematoses. 2022.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß §8 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2021-B-082 - Anifrolumab zur Behandlung der moderaten bis schweren systemischen Lupus erythematoses. 2021.
4. GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V - Modul 4 A - Belimumab (Benlysta) 2012. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-97/2011-01-27_Modul4A_Belimumab.pdf. [Zugriff am: 18.01.2022]
5. GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V - Modul 3 A - Belimumab (Benlysta) 2012. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-96/2012-01-30_Modul3_A_Belimumab.pdf [Zugriff am: 18.01.2022]
6. Deutsches Rheuma-Forschungszentrum (DRFZ). Daten der Kerndokumentation 2019 - Standardpräsentation. 2021.
7. AstraZeneca. TULIP-1 - Clinical Study Report Appendix 12.1.13 Revised Restricted Medication Rules. 2017.
8. Ruiz-Irastorza G, Ugarte A, Ruiz-Arruza I, Khamashta M. Seventy years after Hench's Nobel prize: revisiting the use of glucocorticoids in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2020;29(10):1155-67.
9. Ugarte A, Danza A, Ruiz-Irastorza G. Glucocorticoids and antimalarials in systemic lupus erythematosus: an update and future directions. *Curr Opin Rheumatol*. 2018;30(5):482-9.
10. European Medicines Agency (EMA). Assessment Report - Saphnelo (Anifrolumab) (Procedure No. EMEA/H/C/004975/0000). 2022.
11. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Belimumab. 2012. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2011/2012-08-02_AM-RL-XII_Belimumab_TrG.pdf. [Zugriff am: 16.03.2021]
12. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Belimumab – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (IQWiG-Berichte – Nr. 128). 2012.
13. Brinks R, Fischer-Betz R, Sander O, Richter JG, Chehab G, Schneider M. Age-specific prevalence of diagnosed systemic lupus erythematosus in Germany 2002 and projection to 2030. *Lupus*. 2014;23(13):1407-11.
14. Schwarting A, Friedel H, Pantaler E, Pignot M, Wang X, Nab H, et al. The Burden of Systemic Lupus Erythematosus in Germany: Incidence, Prevalence, and Healthcare Resource Utilization. *Rheumatology and Therapy*. 2021;8.
15. Barr SG, Zonana-Nacach A, Magder LS, Petri M. Patterns of disease activity in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1999;42(12):2682-8.

5.2 Stellungnahme der GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Datum	06. Juli 2022
Stellungnahme zu	Anifrolumab/Saphnelo
Stellungnahme von	GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG, Prinzregentenplatz 9 81675 München

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 01.07.2022 veröffentlichte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) die vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) durchgeführte Nutzenbewertung gem. §35a SGB V für den Wirkstoff Anifrolumab (Saphnelo) im Anwendungsgebiet Systemischer Lupus erythematodes (SLE).</p> <p>Als betroffener pharmazeutischer Unternehmer mit zugelassenen Arzneimitteln im Markt (Belimumab) nimmt GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG (GSK) gemäß Kap. 5 §19 VerfO G-BA zu allgemeinen Aspekten der o.g. Nutzenbewertung Stellung.</p>	
<p>Einbindung von medizinisch-fachlichen Beratern und von Patientenorganisationen / Patientenvertretern</p> <p>Für die vorliegende Bewertung von Anifrolumab wurde durch das IQWiG eine medizinisch-fachliche Beratung durch die Einbindung eines externen Sachverständigen vorgenommen (¹IQWiG, 2022).</p> <p>Es bleibt jedoch unklar, welche Beiträge durch den externen Experten tatsächlich geleistet und wie diese vom IQWiG berücksichtigt wurden. Ebenso ist schwer nachvollziehbar, warum die medizinisch-fachliche Beratung nicht durch einen internistisch tätigen Rheumatologen erfolgt ist, der üblicherweise dieses komplexe, in der Regel weder chirurgische noch traumatologische Krankheitsbild behandelt.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>GSK befürwortet, dass eine Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen für die vorliegende Nutzenbewertung vorgesehen war, bedauert es jedoch, dass keine Rückmeldungen seitens der angefragten Organisationen eingingen. Aus Sicht von GSK können Patientenorganisationen wertvolle Erfahrungen vor allem zur Relevanz von Endpunkten zu bestehenden und neuen Therapieoptionen im jeweiligen Krankheitsgebiet beitragen.</p> <p>GSK begrüßt die Einbindung von externen Sachverständigen und Betroffenen und ermutigt, dies auch für zukünftige Bewertungsverfahren regelhaft und transparent durchzuführen.</p>	
<p>Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT)</p> <p>Belimumab wurde 2011 in der EU für die SLE-Therapie zugelassen (²GSK, 2021;³GSK, 2021). Die der Zulassung zugrunde liegende therapeutische Überlegenheit beim SLE wurde 2012 im Rahmen der G-BA-Nutzenbewertung bestätigt in Form eines <i>beträchtlichen Zusatznutzens durch eine bisher nicht erreichte, deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens, da eine Abschwächung schwerwiegender Symptome respektive eine Linderung der Erkrankung vorliegt</i> (⁴G-BA, 2012;⁵G-BA, 2012). Seitdem steht diese add-on-Therapieoption für alle SLE-Patient*innen im Label zur Verfügung und hat sich besonders in den Lupus-Zentren als fester Baustein der SLE-Standardtherapie etabliert.</p>	<p><u>Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</u></p> <p>Ursprünglich wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie entsprechend des Wortlautes der deutschen Zulassung „zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit moderatem bis schwerem, aktivem Autoantikörper-positivem systemischem Lupus erythematodes (SLE), die bereits eine Standardtherapie erhalten“ als patientenindividuelle Standardtherapie bestimmt. Nach Inverkehrbringen des Produktes wurde aufgrund der abweichenden englischen Formulierung der Originalzulassung „for the treatment of adult patients with moderate to severe, active autoantibody-positive systemic lupus erythematosus (SLE), despite standard therapy“ die zuständige nationale Zulassungsbehörde (PEI) kontaktiert. Unter Berücksichtigung des EPAR und der Rückmeldung des PEI geht eindeutig hervor, dass die vorliegende Therapiesituation sich auf ein Versagen der Standardtherapie bezieht und damit in der Therapielinie analog zum Anwendungsgebiet von Belimumab einzuschätzen ist.</p>

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Vor diesem Hintergrund ist die Entscheidung des G-BA vom 08.06.2022, die ZVT ausschließlich auf Belimumab zu ändern, aus Sicht von GSK richtig, da sie die Versorgungsrealität im vorliegenden Anwendungsgebiet in Deutschland abbildet (¹IQWiG, 2022).</p> <p>Aus Sicht von GSK erscheint es nicht nachvollziehbar, dass in den Phase III-Studien mit Anifrolumab weder Belimumab als Komparator verwendet, noch sich auf Belimumab-Non-Responder fokussiert wurde. Auch ist unverständlich, dass die Belimumab-Gabe per Protokoll ausgeschlossen war.</p>	<p>Da es sich im geplanten Anwendungsgebiet ausschließlich um Patient:innen handelt, die einen aktiven SLE trotz Standardtherapie aufweisen, wird Belimumab als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. In dieser therapeutischen Situation ist eine Fortführung einer unzureichenden Therapie nicht sachgerecht und entspricht demnach nicht der bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p> <p>Belimumab wird zusätzlich zu einer Standardtherapie gegeben. Grundsätzlich wird vorausgesetzt, dass die Möglichkeit einer patientenindividuellen Standardtherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Organbefalls, der Vortherapie und der Krankheitsaktivität bei allen Patientinnen und Patienten zum Einsatz kommt. Hierfür kommen folgende Wirkstoffe in Frage: Hydroxychloroquin, Chloroquin, nichtsteroidale Antirheumatika (NSAIDs), Glukokortikoide und Azathioprin.</p>
<p>Interpretation des Anwendungsgebiets von Anifrolumab und Belimumab</p> <p>AstraZeneca (pU) führt im Nutzendossier zu Anifrolumab aus "... hat Belimumab gegenüber Anifrolumab ein restriktiveres Anwendungsgebiet und der Einsatz wird auch in den EULAR-Therapieempfehlungen auf Patient*innen mit hoher Krankheitsaktivität eingeschränkt." (⁶AZ, 2022).</p> <p>GSK möchte betonen, dass die Aussage zu den Anwendungsgebieten beider Präparate nicht korrekt ist. Die Begriffe Krankheitsaktivität und</p>	<p>Die Ausführungen warden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Krankheitsschwere sind beim SLE nicht synonym und nicht einheitlich definiert, weshalb eine vergleichende Bewertung einer detaillierten Betrachtung bedarf, der diese Aussage nicht standhält.</p> <p>Während die Belimumab-Zulassung explizit eine "hohe Krankheitsaktivität" benennt (auf Basis von Kriterien wie Antikörper-Status, Komplement-Verbrauch, dem SELENA-SLEDAI-Score und dem generellen Glukokortikoid-Bedarf) (²GSK, 2021;³GSK, 2021;⁷van Vollenhoven, et al., 2012), entsprechen auch die Patientenkollektive der TULIP-Studien (⁸Furie, et al., 2019;⁹Morand, et al., 2020) ganz überwiegend einer "hohen Krankheitsaktivität" (mittlerer SLEDAI-2K-Score > 11; >70% SLEDAI-2K > 10; mindestens eine BILAG-A-Bewertung bei 40-50% der Patient*innen), die sogar über der bei den Belimumab-Patient*innen liegt (⁷van Vollenhoven, et al., 2012;¹⁰Navarra, et al., 2011;¹¹Furie, et al., 2011).</p> <p>In diesem Zusammenhang ist es wichtig, die EULAR-Therapieempfehlungen für Belimumab zu beachten, die nicht wie vom pU angegeben, für Patienten mit hoher Krankheitsaktivität sind, sondern wie folgt: "2.4.1 In patients with inadequate response to standard-of-care (combinations of HCQ and GC with or without immunosuppressive agents), defined as residual disease activity not allowing tapering of glucocorticoids and/or frequent relapses, add-on</p>	

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>treatment with belimumab should be considered (1a/A).“ (¹²Fanouriakis, et al., 2019).</p>	
<p>Indirekter Vergleich von Anifrolumab gegen Belimumab</p> <p>Das IQWiG kommt in der vorliegenden Nutzenbewertung zu dem Schluss, dass der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte adjustierte indirekte Vergleich, basierend auf 3 Studien zu Anifrolumab (TULIP-1, TULIP-2, MUSE) und 2 Studien zu Belimumab (BLISS-52, BLISS-76), nicht für die Nutzenbewertung geeignet ist (¹IQWiG, 2022).</p> <p>GSK ist der Ansicht, dass indirekte Vergleiche ein wertvolles Instrument sind, um die Wirksamkeit und Sicherheit alternativer Behandlungsoptionen zu vergleichen, wenn keine direktvergleichenden Daten verfügbar sind. Im vorliegenden Fall ist der vom pharmazeutischen Unternehmer durchgeführte indirekte Vergleich jedoch auch aus Sicht von GSK nicht zur Herleitung eines Zusatznutzens geeignet. Dies wird wie folgt begründet:</p> <p>Mangelnde Vergleichbarkeit zwischen den betrachteten Populationen</p> <p>Eine wichtige Voraussetzung für einen indirekten Vergleich sind hinreichend ähnliche Studienpopulationen. Im vorliegenden Fall bestehen allerdings grundlegende Unterschiede zwischen den SLE-Populationen in den TULIP- und BLISS-Studien: Fast alle Patienten in den TULIP-Studien hatten eine schwere Erkrankung (British Isles Lupus</p>	<p>Der pharmazeutische Unternehmer legt insgesamt drei adjustierte indirekte Vergleiche vor, die auf der Interventions- sowie Vergleichsseite dieselben Studien umfassen, sich aber in den jeweils eingehenden Studienpopulationen unterscheiden.</p> <p>Beim ersten adjustierten indirekten Vergleich zieht der pharmazeutische Unternehmer jeweils die Gesamtpopulationen der Studien mit Anifrolumab (Metaanalyse der Studien TULIP-1, TULIP-2 und MUSE) und der Studien mit Belimumab (Metaanalyse der Studien BLISS-52 und BLISS-76) heran. Die Gesamtpopulation der Belimumab-Studien ist jedoch nicht auf die Patientenpopulation des zugelassenen Anwendungsgebiets von Belimumab eingeschränkt (hohe Krankheitsaktivität, zB. positiver Test auf Anti-dsDNA-Antikörper und niedriges Komplement). Darüber hinaus enthält die Standardtherapie in allen fünf Studien dieses indirekten Vergleichs auch Wirkstoffe, die in Deutschland zur Behandlung des SLE nicht zugelassen sind. Zudem ist der Studienpool auf der Vergleichsseite potenziell unvollständig, da bei Berücksichtigung der Gesamtpopulation (keine Einschränkungen bezüglich in Deutschland zugelassener Begleitmedikation sowie Krankheitsaktivität anhand serologischer Marker) weitere Studien vorliegen.</p> <p>Beim zweiten adjustierten indirekten Vergleich zieht der pharmazeutische Unternehmer auf der Interventionsseite die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten, die nur in Deutschland zugelassene Medikamente erhalten haben und auf Vergleichsseite die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten, die nur in Deutschland</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Assessment Group [BILAG]-Index 1A und/oder $\geq 2B$), vorwiegend (>90%) mit Beteiligungen der Haut und Schleimhäute sowie des muskuloskelettalen Systems (⁸Furie, et al., 2019;⁹Morand, et al., 2020;¹³Morand, et al., 2020); im Gegensatz dazu umfassten die BLISS-Studien eine breitere SLE-Kohorte, die das gesamte Spektrum der SLE-Manifestationen abbildete. Die mukokutanen und muskuloskelettalen Beteiligungen lagen bei 50-70% (¹⁰Navarra, et al., 2011;¹¹Furie, et al., 2011;¹⁴Manzi, et al., 2012). Dieser Unterschied lässt sich möglicherweise durch die restriktiveren Einschlusskriterien der TULIP-Studien erklären, die zu einer SLE-Population mit mehr Haut- und Gelenkbeteiligung und weniger Patienten mit anderen schweren Organbeteiligungen wie hämatologischen und renalen Erkrankungen führten.</p> <p>Der pU zieht für den von ihm durchgeführten adjustierten indirekten Vergleich eine Teilpopulation der BLISS-Studien zu Belimumab heran. Auf eine detaillierte Ähnlichkeitsprüfung wird seitens des pU jedoch verzichtet, sodass bereits die Grundvoraussetzung einer hinreichenden Ähnlichkeit der beobachteten Patientenpopulationen nicht gewährleistet werden kann.</p> <p>Weitere wesentliche Unterschiede liegen, wie bereits vom IQWiG beschrieben, hinsichtlich der Anteile von Patient*innen mit anti-dsDNA-Antikörpern (ca. 48 % vs. 100 % [Anifrolumab- vs. Belimumab-Studien])</p>	<p>zugelassene Medikamente erhalten haben und eine hohe Krankheitsaktivität (Anti-ds-DNA-AK positiv, niedriges Komplement C3/C4) aufweisen, heran.</p> <p>Beim dritten adjustierten indirekten Vergleich zieht der pharmazeutische Unternehmer sowohl auf der Interventions- als auch auf der Vergleichsseite die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten, die nur in Deutschland zugelassene Medikamente erhalten haben und eine hohe Krankheitsaktivität (Anti-ds-DNA-AK positiv, niedriges Komplement C3/C4) aufweisen, heran.</p> <p>Sowohl für den zweiten als auch für den dritten adjustierten indirekten Vergleich zeigt sich keine hinreichende Ähnlichkeit zwischen den betrachteten Teilpopulationen, insbesondere hinsichtlich der Patientencharakteristika. Es lässt sich zum einen ein wesentlicher Unterschied im Anteil an Patientinnen und Patienten mit 1 BILAG A- oder 2 BILAG B-Bewertungen beobachten. Zum anderen weisen Patientinnen und Patienten in den Studien mit Anifrolumab vorwiegend Organmanifestationen auf, wohingegen Patientinnen und Patienten in den Studien mit Belimumab eher durch eine serologisch aktive Erkrankung charakterisiert sind.</p> <p>Außerdem zeigen sich Unterschiede in der Krankheitsdauer und der Abstammung der Patientinnen und Patienten. Die Unterschiede in der Krankheitsdauer sind im dritten adjustierten indirekten Vergleich noch stärker ausgeprägt, zudem zeigen sich hier weitere Differenzen im SLEDAI- und im PGA-Score.</p> <p>Es bestehen darüber hinaus Unterschiede in den Studiencharakteristika. Die Vorgaben zur Standardtherapie waren in den Studien mit Anifrolumab deutlich restriktiver als in den Studien mit Belimumab. Der</p>

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>bzw. niedrigem Komplement (ca. 37 % vs. 100 % [Anifrolumab- vs. Belimumab-Studien]) vor. Auch bei der Krankheitsdauer liegen relevante Unterschiede vor (ca. 9 Jahre vs. 5-7 Jahre [Anifrolumab- vs. Belimumab-Studien]), sodass insgesamt nicht von einer ausreichenden Ähnlichkeit zwischen den Populationen ausgegangen werden kann.</p> <p>Ein weiterer relevanter Unterschied der Studien-Kollektive ergibt sich aus den Rahmenbedingungen für die Basis- und Begleitmedikation in den Studienprotokollen (ungeachtet des deutschen Zulassungsstatus). Während in den TULIP-Studien neben Antimalariamitteln und Glukokortikoiden nur Azathioprin, Methotrexat, Mycophenolat, Mizoribin und nicht-steroidale Antirheumatika zulässig waren (⁸Furie, et al., 2019;⁹Morand, et al., 2020;¹⁵Furie, et al., 2019), durften die Patienten in den BLISS-Studien eine wesentlich breitere SLE-Begleitmedikation erhalten (¹¹Furie, et al., 2011). Diese Unterschiede sind in der Gesamtbetrachtung relevant, da sie zusammen mit der hohen Krankheitsaktivität für die TULIP-Studien ein vergleichsweise unterversorgtes Patientenkollektiv zeichnen.</p> <p>Unvollständiger Studienpool zu Belimumab</p> <p>Das IQWiG beschreibt den Ausschluss der Studie LBSL02 zu Belimumab als nicht sachgerecht (¹IQWiG, 2022). Zusätzlich dazu merkt GSK an, dass Belimumab in 10 randomisierten, kontrollierten Studien, in Long-</p>	<p>PGA-Score und BILAG A- bzw. BILAG B-Bewertungen waren ausschließlich als Einschlusskriterien in den Anifrolumab-Studien definiert. Außerdem ist anzumerken, dass sich die in den Anifrolumab- und Belimumab-Studien verwendeten Versionen des SLEDAI (SLEDAI-2K vs. SELENA-SLEDAI) und BILAG (2004 vs. klassisch) unterscheiden.</p>

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Term-Extension (LTE)-Studien und in einer Vielzahl von Post-Marketing Wirksamkeits- und Verträglichkeitsstudien untersucht wurde. Zum Stand von April 2021 erhielten mehr als 7.200 Patient*innen mit SLE Belimumab im Rahmen von klinischen Studien (¹⁶Levy, et al., 2021). Dennoch wurde die Mehrheit der Evidenz zu Belimumab ohne ausreichende Begründung vom pharmazeutischen Unternehmer ausgeschlossen (¹⁷AZ, 2022), sodass mit hoher Wahrscheinlichkeit von einem unvollständigen Studienpool zu Belimumab auszugehen ist.</p> <p>Unzulässiger Vergleich im Endpunkt Steroidreduktion</p> <p>Aus dem indirekten Vergleich zwischen Anifrolumab und Belimumab kommt der pU zu der Auffassung, dass ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Anifrolumab für den Endpunkt Kortikosteroid-Reduktion auf $\leq 7,5$ mg Prednison/Tag besteht (⁶AZ, 2022).</p> <p>GSK möchte betonen, dass eine solche Aussage eine vergleichbare Methodik voraussetzt, was in den einander gegenüber gestellten Studien nicht der Fall war. Während die TULIP-Studien ein verbindliches Glukokortikoid-Tapering vorgaben und im Rahmen eines prädefinierten Endpunktes erfassten (¹⁷AZ, 2022), war dies bei Belimumab (BLISS-52 und -76) nicht der Fall. Es war erlaubt, die Glukokortikoide zu reduzieren, gleichzeitig wurden Studienärzt*innen dazu angehalten, die</p>	

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Patient*innen nicht dem Risiko eines neuen Krankheitsschubes auszusetzen (¹⁸GSK, 2012). Durch diese unterschiedliche Herangehensweise ist ein direkter Vergleich der Effekte auf die Glukokortikoid-Dosierungen nicht möglich.</p> <p>Unzulässiger Vergleich der Sicherheits-Daten</p> <p>Hinsichtlich der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUE) kommt der pU auf Basis des indirekten Vergleichs beider Präparate zu der Auffassung, es zeige sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Anifrolumab. (¹⁷AZ, 2022)</p> <p>Wie beschrieben, wurde für den vorliegenden indirekten Vergleich der größte Teil der für Belimumab vorliegenden Evidenz aus unklaren Gründen ausgeschlossen. Darunter insbesondere auch eine Studie, die gezielt die Sicherheit und Verträglichkeit von Belimumab bei über 4.000 Patient*innen untersucht hat – doppelblind, randomisiert und placebokontrolliert (¹⁹Sheikh, et al., 2021).</p> <p>Belimumab gilt in der Fachwelt als gut verträgliches Präparat mit einem inzwischen sehr gut untersuchten Sicherheitsprofil dessen wenige Signale bekannt und kalkulierbar sind. Vermehrte SUE gehören nicht dazu (²GSK, 2021;³GSK, 2021;¹⁶Levy, et al., 2021).</p> <p>Insgesamt ist aus Sicht von GSK der vorgelegte adjustierte indirekte Vergleich aufgrund der unterschiedlichen Patientenkollektive, der</p>	

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
unterschiedlichen Operationalisierung wichtiger Endpunkte und des unvollständigen Studienpools – insbesondere in Bezug auf existierende Sicherheitsdaten zu Belimumab – zur Herleitung eines Zusatznutzens von Anifrolumab nicht geeignet.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

1. IQWiG, Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte – Nr. 1375 Anifrolumab (systemischer Lupus erythematoses) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Dossierbewertung (A22-35) 2022 01.07.2022. Available from: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/816/#nutzenbewertung>.
2. GSK, GlaxoSmithKline. Fachinformation Benlysta 200 mg Injektionslösung im Fertigpen, Benlysta 200 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze 2021 05.07.2022. Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/021834>.
3. GSK, GlaxoSmithKline. Fachinformation Benlysta 120 mg/400 mg Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats 2021 05.07.2022. Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/013177>.
4. G-BA, Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Belimumab 2012 03.08.2012. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1543/2012-08-02_AM-RL-XII_Belimumab_BAnz.pdf.
5. G-BA, Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Belimumab 2012 02.08.2012. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2011/2012-08-02_AM-RL-XII_Belimumab_TrG.pdf.
6. AZ, Astra Zeneca. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Anifrolumab (Saphnelo®) Modul 1 2022 05.07.2022. Available from: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/816/>.
7. van Vollenhoven RF; Petri MA; Cervera R; Roth DA; Ji BN; Kleoudis CS, et al. Belimumab in the treatment of systemic lupus erythematosus: high disease activity predictors of response. *Annals of the rheumatic diseases*. 2012: annrheumdis-2011-200937.
8. 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. *The Lancet Rheumatology*. 2019; 1(4): e208-e19.
9. Morand EF; Furie R; Tanaka Y; Bruce IN; Askanase AD; Richez C, et al. Trial of anifrolumab in active systemic lupus erythematosus. *New England Journal of Medicine*. 2020; 382(3): 211-21.

10. Navarra SV; 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. *The Lancet*. 2011; 377(9767): 721-31.
11. 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 & Rheumatism*. 2011; 63(12): 3918-30.
12. 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. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2019: annrheumdis-2019-215089.
13. Morand E; Furie R; Tanaka Y. Trial of anifrolumab in active systemic lupus erythematosus - Supplementary appendix. 2020 15.11.2019.
14. Manzi S; Sánchez-Guerrero J; Merrill JT; Furie R; Gladman D; Navarra SV, et al. Effects of belimumab, a B lymphocyte stimulator-specific inhibitor, on disease activity across multiple organ domains in patients with systemic lupus erythematosus: combined results from two phase III trials. *Annals of the rheumatic diseases*. 2012; 71(11): 1833-8.
15. Furie R; Morand E; Bruce I. Type I interferon inhibitor anifrolumab in active systemic lupus erythematosus (TULIP-1): a randomised, controlled, phase 3 trial - Supplementary appendix. 2019 07.11.2019.
16. Levy RA; Gonzalez-Rivera T; Khamashta M; Fox NL; Jones-Leone A; Rubin B, et al. 10 Years of belimumab experience: What have we learnt? *Lupus*. 2021; 30(11): 1705-21.
17. AZ, Astra Zeneca. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Anifrolumab (Saphnelo®) - Modul 4A 2022 01.07.2022. Available from: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/816/>.
18. GSK, GlaxoSmithKline. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Belimumab (Benlysta®) Modul 4 A 2012 27.01.2012. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-97/2011-01-27_Modul4A_Belimumab.pdf.
19. Sheikh SZ; Scheinberg MA; Wei JC-C; Tegzova D; Stohl W; de Toledo RA, et al. Mortality and adverse events of special interest with intravenous belimumab for adults with active, autoantibody-positive systemic lupus erythematosus (BASE): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 4 trial. *The Lancet Rheumatology*. 2021; 3(2): e122-e30.

5.3 Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH

Datum	15. Juli 2022
Stellungnahme zu	Anifrolumab/ Saphnelo®
Stellungnahme von	<i>Novartis Pharma GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Vom pU als ergänzende Evidenz vorgelegter indirekter Vergleich nicht für die Nutzenbewertung geeignet</p> <p>Das IQWiG schreibt in seinem Bericht (S. 17/18), dass der Ausschluss der Phase-II-Studie LBSL02 aus dem Studienpool des indirekten Vergleichs ohne eine ausreichende Begründung nicht sachgerecht ist.</p> <p>Im zugrundeliegenden Dossier Modul 4A (S. 845) werden zusammengefasst als Ausschlusskriterien für die Studie LBSL02 Unterschiede hinsichtlich der eingeschlossenen Patientenpopulation, der Basismedikation, sowie der Definition der primären Endpunkte gegenüber den pivotalen Studien BLISS-52 und BLISS-76 genannt, weshalb der Studie LBSL02 sowohl im Zulassungsverfahren durch die EMA, als auch im Nutzenbewertungsverfahren durch den G-BA maximal nur unterstützende Evidenz zugeschrieben wurde. Als Quellen werden vom pU das Dossier zur Nutzenbewertung von Belimumab (Modul 4 A, Vorgangsnummer 2011-07-27-D-012) (1) und die dazugehörigen tragenden Gründe zum Beschluss des G-BA aufgeführt (2). In diesen werden detailliert die oben genannten Unterschiede beleuchtet und bewertet.</p> <p>Aus Sicht von Novartis ist der Ausschluss der Studie LBSL02 dadurch hinreichend begründet.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

1. GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Belimumab (Benlysta) Modul 4 A SLE. Stand 27.01.2012.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII- Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen § 35a SGB V - Belimumab. vom 2. August 2012

5.4 Stellungnahme der Merck Healthcare Germany GmbH

Datum	22.07.2022
Stellungnahme zu	Anifrolumab / Saphnelo®
Stellungnahme von	<i>Merck Healthcare Germany GmbH</i> Waldstraße 3 64331 Weiterstadt

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Merck Healthcare Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 01.07.2022 wurde die IQWiG Nutzenbewertung von Anifrolumab auf der Internetseite des G-BA veröffentlicht.</p> <p>Anifrolumab ist zugelassen als Add-on-Therapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit moderatem bis schwerem, aktivem Autoantikörper-positivem systemischem Lupus erythematodes (SLE), die bereits eine Standardtherapie erhalten haben.¹ Merck ist mit Decortin® in der Indikation systemischer Lupus erythematodes zugelassen.²</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer (pU) legt die direkt vergleichenden Studien TULIP-1, TULIP-2 und MUSE sowie die Extensionsstudie TULIP SLE LTE vor, welche Anifrolumab als Add-on-Therapie zur Standardtherapie mit Placebo und Standardtherapie vergleichen. Zusätzlich legt der pU einen adjustierten indirekten Vergleich zu Belimumab über den Brückenkomparator Placebo + Standardtherapie vor. Die vom pU vorgelegte Evidenz sieht das IQWiG als nicht geeignet an, um eine Aussage über den Zusatznutzen von Anifrolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) zu treffen und sieht daher den Zusatznutzen als nicht belegt an.³</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Merck Healthcare Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) umfasste ursprünglich eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Organbefalls, der Vortherapie und der Krankheitsaktivität unter Auswahl der folgenden Wirkstoffe: Hydroxychloroquin, Chloroquin, NSAIDs, Glukokortikoide, Azathioprin, Belimumab. Der G-BA hat nach Dossiereinreichung die zVT ohne weitere Begründung am 08.06.2022 geändert. Durch die Änderung ist Belimumab alleinige zVT und ersetzt die patientenindividuelle Therapie, die in den vorgelegten klinischen Studien umgesetzt wurde.³</p> <p>Um den aktuellen anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse abzubilden, begrüßt Merck die Änderung der zVT. Es ist jedoch anzumerken, dass eine Änderung der zVT und dessen Begründung frühzeitig bekannt werden sollte, um dies bei der Erstellung des Dossiers entsprechend berücksichtigen zu können. Bei diesem Verfahren ist daher zu diskutieren, inwieweit eine Aussetzung sowie ein verzögerter Verfahrensbeginn eine verbesserte Evidenzlage ermöglichen könnte.</p>	<p><u>Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</u></p> <p>Ursprünglich wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie entsprechend des Wortlautes der deutschen Zulassung „zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit moderatem bis schwerem, aktivem Autoantikörper-positivem systemischem Lupus erythematoses (SLE), die bereits eine Standardtherapie erhalten“ als patientenindividuelle Standardtherapie bestimmt. Nach Inverkehrbringen des Produktes wurde aufgrund der abweichenden englischen Formulierung der Originalzulassung „for the treatment of adult patients with moderate to severe, active autoantibody-positive systemic lupus erythematosus (SLE), despite standard therapy“ die zuständige nationale Zulassungsbehörde (PEI) kontaktiert. Unter Berücksichtigung des EPAR und der Rückmeldung des PEI geht eindeutig hervor, dass die vorliegende Therapiesituation sich auf ein Versagen der Standardtherapie bezieht und damit in der Therapielinie analog zum Anwendungsgebiet von Belimumab einzuschätzen ist.</p> <p>Da es sich im geplanten Anwendungsgebiet ausschließlich um Patient:innen handelt, die einen aktiven SLE trotz Standardtherapie aufweisen, wird Belimumab als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. In dieser therapeutischen Situation ist eine Fortführung einer unzureichenden Therapie nicht sachgerecht und entspricht demnach nicht der bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p>

Stellungnehmer: Merck Healthcare Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Belimumab wird zusätzlich zu einer Standardtherapie gegeben. Grundsätzlich wird vorausgesetzt, dass die Möglichkeit einer patientenindividuellen Standardtherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Organbefalls, der Vortherapie und der Krankheitsaktivität bei allen Patientinnen und Patienten zum Einsatz kommt. Hierfür kommen folgende Wirkstoffe in Frage: Hydroxychloroquin, Chloroquin, nichtsteroidale Antirheumatika (NSAIDs), Glukokortikoide und Azathioprin.
	<p>Akzeptanz indirekter Vergleich</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt neben den direkt vergleichenden Daten aus den RCTs TULIP-1, TULIP-2, MUSE und TULIP SLE LTE einen adjustierten indirekten Vergleich gegenüber Belimumab vor. Das IQWiG hat den indirekten Vergleich zur Bewertung des Zusatznutzens nicht herangezogen. Dies wird zum einen begründet mit einer nicht hinreichend ähnlichen Patientenpopulation aufgrund von Unterschieden in der Krankheitsaktivität und zum anderen mit dem Ausschluss der Studie LBSLO2 und damit einem unvollständigen Studienpool auf der Vergleichsseite.³</p> <p>Der vorgelegte indirekte Vergleich liefert Evidenz von Anifrolumab gegenüber der neuen zVT Belimumab. Insbesondere vor dem</p>	<p>In der Gesamtschau werden die drei vorgelegten adjustierten indirekten Vergleiche als nicht geeignet für die Bewertung des Zusatznutzens von Anifrolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie erachtet.</p> <p>Der erste adjustierte indirekte Vergleich ist insbesondere aufgrund der fehlenden Einschränkung auf das zugelassene Anwendungsgebiet von Belimumab auf der Vergleichsseite, dem Einsatz von in Deutschland zur Behandlung des SLE nicht zugelassener Wirkstoffe im Rahmen der Standardtherapie sowie des unvollständigen Studienpools nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Anifrolumab abzuleiten. Die im zweiten und dritten adjustierten indirekten Vergleich betrachteten Teilpopulationen der Studien sind bezüglich der</p>

Stellungnehmer: Merck Healthcare Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Hintergrund der kurzfristigen Änderung der zVT, sollte diese Evidenz zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen werden.	Studiencharakteristika und insbesondere bezüglich der Patientencharakteristika nicht ausreichend ähnlich, um auf Basis dieser Vergleiche Aussagen zum Zusatznutzen von Anifrolumab abzuleiten. Es liegen somit keine für die Nutzenbewertung von Anifrolumab relevanten Daten vor, so dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist.

Literaturverzeichnis

1. AstraZeneca AB. Fachinformation Saphnelo® (Februar 2022). www.fachinfo.de.
2. Merck Healthcare Germany GmbH. Decortin® Tabletten (Februar 2022). www.fachinfo.de.
3. IQWiG. *IQWiG-Berichte – Nr. 1375 Anifrolumab (systemischer Lupus erythematodes) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V*. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5627/2022-04-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Anifrolumab_D-805.pdf (2022).

5.5 Stellungnahme der Otsuka GmbH

Datum	<< 19.07.2022 >>
Stellungnahme zu	Anifrolumab/Saphnelo
Stellungnahme von	<i>Otsuka Pharma GmbH Ilona Krug Dr. Martin Wernitz Europa-Allee 52 60327 Frankfurt am Main</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Otsuka Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Hintergrund:</u></p> <p>Die Otsuka Pharma GmbH (im Weiteren Otsuka) plant das Arzneimittel Lupkynis® (Wirkstoff: Voclosporin) in diesem Jahr erstmalig in Deutschland in den Verkehr zu bringen. Voclosporin wird bei erwachsenen Patienten mit Lupusnephritis der Klasse III, IV, V (einschließlich der gemischten Klassen III/IV und IV/V) angewendet. Bei Lupusnephritis handelt es sich um eine renale Komplikation des systemischen Lupus erythematoses (SLE). Da Saphnelo® (Anifrolumab) zur Behandlung der Grunderkrankung SLE bewertet wird, sieht Otsuka sich als berechtigt am Stellungnahmeprozess für das Nutzenbewertungsverfahren teilzunehmen. Dabei möchte sich Otsuka zur der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) äußern.</p> <p><u>Festlegung der zVT:</u></p> <p>Der gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) legte als zVT zunächst eine patientenindividuelle Therapie unter der Berücksichtigung des jeweiligen Organbefalls, der Vortherapie und der Krankheitsaktivität unter Auswahl der Wirkstoffe Hydroxychloroquin, Chloroquin, Nichtsteroidale Antiphlogistika (NSAID), Glucocorticoide, Azathioprin und Belimumab fest. Auf Grundlage dieser Festlegung erfolgte die Nutzenbewertung seitens des IQWiG.</p> <p>Der G-BA änderte am 08.06.2022 die zVT von der beschriebenen patientenindividuellen Therapie zu einer alleinigen Therapie mit Belimumab.</p>	<p><u>Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</u></p> <p>Ursprünglich wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie entsprechend des Wortlautes der deutschen Zulassung „zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit moderatem bis schwerem, aktivem Autoantikörper-positivem systemischem Lupus erythematoses (SLE), die bereits eine Standardtherapie erhalten“ als patientenindividuelle Standardtherapie bestimmt. Nach Inverkehrbringen des Produktes wurde aufgrund der abweichenden englischen Formulierung der Originalzulassung „for the treatment of adult patients with moderate to severe, active autoantibody-positive systemic lupus erythematosus (SLE), despite standard therapy“ die zuständige nationale Zulassungsbehörde (PEI) kontaktiert. Unter Berücksichtigung des EPAR und der Rückmeldung des PEI geht eindeutig hervor, dass die vorliegende Therapiesituation sich auf ein Versagen der</p>

Stellungnehmer: Otsuka Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Das Vorgehen des G-BA, die zVT in diesem Fall zu ändern, ist nachvollziehbar und sachgerecht. Es handelt sich bei Anifrolumab um ein zielgerichtetes Add-on-Therapeutikum, was bei Patienten angewendet wird, die bereits eine Standardtherapie erhalten. Die Wirkstoffe Hydroxychloroquin, Chloroquin und Azathioprin sowie NSAID und Glucocorticoide stellen ebendiese Standardtherapeutika für die Behandlung der SLE dar. Somit entsprechen die genannten Wirkstoffe nicht dem Anwendungsgebiet von Anifrolumab. Lediglich Belimumab wird ebenfalls als zielgerichtetes Add-on-Therapeutikum zur Behandlung der SLE eingesetzt. Daraus resultiert, dass Belimumab die einzige weitere zugelassene Therapieoption in dem konkreten Anwendungsgebiet von Anifrolumab (über die Standardtherapeutika hinaus) ist. Gleichzeitig ist anzunehmen, dass es sich bei Belimumab um ein bei der Behandlung der SLE seit langem etabliertes Arzneimittel handelt. Es ist davon auszugehen, dass es einen relevanten Versorgungsanteil einnimmt und mit dem bereits langjährigen Einsatz umfangreiche Erfahrungen gewonnen werden konnten, die die gute Wirksamkeit von Belimumab aus unterschiedlichen klinischen Studienprogrammen bestätigen.</p> <p>Es ist daher angebracht und sachgerecht, die beiden zielgerichtete Therapeutika Anifrolumab und Belimumab im Rahmen der Nutzenbewertung miteinander zu vergleichen.</p>	<p>Standardtherapie bezieht und damit in der Therapielinie analog zum Anwendungsgebiet von Belimumab einzuschätzen ist.</p> <p>Da es sich im geplanten Anwendungsgebiet ausschließlich um Patient:innen handelt, die einen aktiven SLE trotz Standardtherapie aufweisen, wird Belimumab als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. In dieser therapeutischen Situation ist eine Fortführung einer unzureichenden Therapie nicht sachgerecht und entspricht demnach nicht der bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p> <p>Belimumab wird zusätzlich zu einer Standardtherapie gegeben. Grundsätzlich wird vorausgesetzt, dass die Möglichkeit einer patientenindividuellen Standardtherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Organbefalls, der Vortherapie und der Krankheitsaktivität bei allen Patientinnen und Patienten zum Einsatz kommt. Hierfür kommen folgende Wirkstoffe in Frage: Hydroxychloroquin, Chloroquin, nichtsteroidale Antirheumatika (NSAIDs), Glukokortikoide und Azathioprin.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Otsuka Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

5.6 Stellungnahme der MSD SHARP & DOHME GmbH

Datum	20.07.2022
Stellungnahme zu	Anifrolumab, Saphnelo®
Stellungnahme von	MSD SHARP & DOHME GMBH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: MSD SHARP & DOHME GMBH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Saphnelo® ist als Add-on Therapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit moderatem bis schwerem, aktivem Autoantikörperpositivem systemischem Lupus erythematoses (SLE), die bereits eine Standardtherapie erhalten haben, indiziert.</p> <p>Das IQWiG merkt unter Schritt 2 des Abschnitts 3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation an, dass die herangezogene Quelle zur Berechnung der Obergrenze der Anzahl an Frauen mit SLE mit Unsicherheit belastet ist, da die angegebene Prävalenzrate für das Jahr 2019 von 37,32 pro 100 000 Personen für die BKK-Population nicht nachvollziehbar sei. Diese lässt sich jedoch aus den angegebenen Baseline-Charakteristika, welche für das Jahr 2009 angegeben wurden ableiten. Die Angaben beruhen auf einer verlässlichen Quelle der Datenbank der Betriebskrankenkassen (BKK)) (1). Zudem wird in Schritt 2 wie in der Modulvorlage gefordert mit einer Spanne gerechnet, um Unsicherheiten gerecht zu werden. MSD erachtet die Angaben und das Vorgehen des pU daher als plausibel.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: MSD SHARP & DOHME GMBH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

1. Schwarting A, Friedel H, Garal-Pantaler E, Pignot M, Wang X, Nab H, et al. The Burden of Systemic Lupus Erythematosus in Germany: Incidence, Prevalence, and Healthcare Resource Utilization. *Rheumatology and Therapy*. 2021;8(1):375-93.

5.7 Stellungnahme der medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Datum	22.07.2022
Stellungnahme zu	Anifrolumab (Saphnelo®) (2022-04-01-D-805)
Stellungnahme von	Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>1) Der pharmazeutische Unternehmer Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH nimmt Stellung zum Nutzenbewertungsverfahren des Wirkstoffs Anifrolumab zur Behandlung des Systemischen Lupus erythematoses als Hersteller des Wirkstoffs bzw. Arzneimittel</p> <ul style="list-style-type: none">• Methotrexat (metex[®], MTX medac, Methotrexat medac, Trexject[®]), in den Darreichungsformen Tabletten, Injektionslösung, Injektionslösung in einer Fertigspritze und Injektionslösung in einem Fertigpen, u.a. zur Behandlung von rheumatoider Arthritis zugelassen [1] [2] [3] [4] [5]. <p>Der vorgenannte Wirkstoff wird in dem zur Bewertung eingereichten Dossier des pharmazeutischen Unternehmers AstraZeneca GmbH bzw. AstraZeneca AB [6] [7] [8] [9], in den entsprechenden G-BA Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie [10] und im entsprechenden IQWiG-Bericht [11] angeführt.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>2) Gemäß aktueller Kerndokumentation des DRFZ erhalten 9% der Lupus-Erkrankten eine Methotrexat-Therapie [12]. Damit ist der Einsatz von Methotrexat ein wichtiger medikamentöser Bestandteil der deutschen Versorgungswirklichkeit dieser Erkrankten und auch in den europäischen und deutschen Behandlungsleitlinien empfohlen [13] [14].</p>	

Stellungnehmer: Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

<p>Allgemeine Anmerkung</p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>
<p>Treatment of non-renal Systemic Lupus Erythematosus</p> <p>Adjunct: Sun protection Vaccinations Exercise No smoking Body weight Blood pressure Lipids Glucose Antiplatelets anti-coagulants (in aPL-positive patients)</p> <p>Mild* Moderate* Severe*</p> <p>1st line Refractory 1st line Refractory 1st line Refractory</p> <p>HCQ</p> <p>GC PO/IM GC PO/IV</p> <p>MTX / AZA</p> <p>BEL</p> <p>CNI</p> <p>MMF</p> <p>CYC</p> <p>RTX</p> <p>Grade A Grade B Grade C Grade D</p> <p>Target</p> <p>Remission SLEDAI = 0 HCQ No GC</p> <p><i>or</i></p> <p>Low disease activity SLEDAI ≤ 4 HCQ Pre ≤ 7.5 mg/d Immunosuppressives (in stable doses and well-tolerated)</p>	
<p>3) Ferner war Methotrexat ≤25 mg/Woche (oral, subkutan oder intramuskulär) Bestandteil der systemischen Vor- und Begleittherapie der durch den pharmazeutischen Hersteller vorgelegten Studien [9].</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

- [1] Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, Fachinformation metex[®] PEN Injektionslösung im Fertigpen, Wedel Juli 2020
- [2] Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, Fachinformation metex[®] 50 mg/ml Injektionslösung, Fertigspritze, Wedel Oktober 2019
- [3] Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, Fachinformation metex[®] Injektionslösung 7,5 mg/ml, Wedel Juli 2020
- [4] Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, Fachinformation metex[®] Tabletten, Wedel Juli 2020
- [5] Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, Fachinformation Trexject[®] 10 mg/ml Injektionslösung, Fertigspritze, Wedel Oktober 2019
- [6] AstraZeneca GmbH, Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V: Anifrolumab (Saphnelo[®]). Modul 1, o.O. 2022
- [7] AstraZeneca GmbH, Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V: Anifrolumab (Saphnelo[®]). Modul 2, o.O. 2022
- [8] AstraZeneca GmbH, Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V: Anifrolumab (Saphnelo[®]). Modul 3A, o.O. 2022
- [9] AstraZeneca GmbH, Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V: Anifrolumab (Saphnelo[®]). Modul 4A, o.O. 2022
- [10] Gemeinsamer Bundesausschuss, Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V. Vorgang: 2022-01-04-D-805 Anifrolumab, o.O. 2022
- [11] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Ixekizumab (Psoriasis Arthritis) – Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V. Dossierbewertung, Köln 2018 (= IQWiG-Berichte Nr. 631)
- [12] Deutsches Rheuma-Forschungszentrum Berlin, Daten der Kerndokumentation 2020, Berlin o.J., insbesondere Folie 53
(URL: <https://www.drfg.de/wp-content/uploads/ergebnisse-kerndokumentation.pdf>)
- [13] Fanouriakis A et al., 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Ann Rheum Dis. 2019;78:736-745
- [14] AWMF (Hg.), S2k-Leitlinie „Diagnostik und Therapie des kutanen Lupus erythematoses“ (AWMF-Registernummer 013-060), 2020

5.8 Stellungnahme der Bristol-Myers Squibb GmbH & Co KGaA

Datum	22.04.2022
Stellungnahme zu	Anifrolumab (Saphnelo®), Systemischer Lupus erythematodes (IQWiG-Berichte – Nr. 1375, Dossierbewertung A22-35, Version 1.0, 28.06.2022)
Stellungnahme von	Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA Arnulfstrasse 29 80636 München

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Einleitung</p> <p>Anifrolumab (Saphnelo®) ist als Add-on-Therapie zur Behandlung von erwachsenen Patient:innen mit moderatem bis schwerem, aktivem Autoantikörper-positivem systemischem Lupus erythematodes (SLE), die bereits eine Standardtherapie erhalten, angezeigt¹.</p> <p>Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung erfolgte am 01.07.2022 die Veröffentlichung der Dossierbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)².</p> <p>Bristol Myers Squibb (BMS) untersucht Deucravacitinib (BMS-986165), einen oralen, selektiven, allosterischen Tyrosinkinase-2 (TYK2)-Inhibitor in verschiedenen Indikationen, unter anderem in dem SLE. Das Entwicklungsprogramm ist aktuell im Übergang der Phase-II Studie PAISLEY³ in eine geplante Phase-III Studie. BMS nahm diesbezüglich einen G-BA Beratungstermin im Januar 2022 wahr. BMS beteiligt sich im aktuellen Stellungnahmeprozess zu Anifrolumab, da es um die Beantwortung grundsätzlicher Fragen geht, die für die Therapie des SLE und damit auch für zukünftige Produkte wie Deucravacitinib von allgemeiner Bedeutung sind.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Therapeutischer Bedarf

Der SLE ist eine systemische, chronisch-progrediente, entzündlich-rheumatische Autoimmunerkrankung, die durch vielfältige klinische Manifestationen gekennzeichnet ist⁴.

Aufgrund der multiplen Organbeteiligung und der zahlreichen Symptome und klinischen Manifestationen ist das Krankheitsbild des SLE phänotypisch stark heterogen, sodass die Krankheit bei einzelnen SLE-Patient:innen sehr unterschiedlich verläuft und einer individuellen Therapiemodalität bedarf.

Es steht nur eine begrenzte Anzahl an Therapien für Patient:innen mit mittelschwerem und schwerem SLE zur Verfügung⁵. Viele der etablierten Arzneimittel dienen überwiegend einer unspezifischen Behandlung (z.B. Antimalariamittel, Immunsuppressiva oder Kortikosteroide) und sind verbunden mit limitiertem Ansprechen, unverträglich oder kontraindiziert und verursachen darüber hinaus teilweise schwere Nebenwirkungen, insbesondere bei Langzeitanwendung^{6,7}. In der Konsequenz leisten sie einen wichtigen Beitrag in der Kontrolle der Krankheitsaktivität, erfüllen aber nicht oder unzureichend die Therapieziele einer langfristigen Krankheitskontrolle, Prävention der Akkumulation von Organschäden und damit Verbesserung der Langzeitprognose sowie der Lebensqualität. Im Rahmen des patientenindividuellen Therapieansatzes gibt es erste spezifisch wirkende Therapien mit Biologika (z.B. Belimumab), die aktuell jedoch in begrenztem Ausmaß im klinischen Alltag zur Anwendung kommen. Daraus ergibt sich ein hoher therapeutischer Bedarf an neuen Arzneimitteln, die eine effektive Kontrolle der Krankheitsaktivität vor allem bei moderaten bis schweren Formen des SLE sicherstellen.

Mit Anifrolumab steht erwachsenen Patient:innen mit moderatem bis schwerem, aktivem Autoantikörper-positivem SLE, die trotz Standardtherapie eine persistierende Krankheitsaktivität aufweisen, ein

neues Präparat zur Verfügung, welches das Therapiespektrum relevant erweitert und eine wichtige neue Therapieoption darstellt.	
--	--

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

Literaturverzeichnis

1. AstraZeneca. Fachinformation Saphnelo® 300 mg - Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Online verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/023613> [zuletzt abgerufen am 18.07.2022]
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2022): IQWiG Berichte- Nr. 1375 Anifrolumab (systemischer Lupus erythematoses), Nutzenbewertung gemäß §35a SGBV, Dossierbewertung zum Auftrag A22-35, Version 1.0 Stand 28.06.2022. Online verfügbar unter: A22-35 - Anifrolumab - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Version 1.0 (g-ba.de) [zuletzt abgerufen am 18.07.2022].
3. Bristol-Myers Squibb. Long-Term Safety and Efficacy Study of Deucravacitinib in Participants With Systemic Lupus Erythematosus. ClinicalTrials.gov-Kennung (NCT-Nummer): NCT03920267. Online verfügbar unter: Long-Term Safety and Efficacy Study of Deucravacitinib in Participants With Systemic Lupus Erythematosus - Full Text View - ClinicalTrials.gov [zuletzt abgerufen am 18.07.2022].
4. Bertsias G, Cervera R, Boumpas D (2012): Systemic lupus erythematosus: pathogenesis and clinical features. In: Bijlsma J (ed): EULAR textbook on rheumatic diseases. London: BMJ Group 2012; 476-505.
5. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Alunno A, Aringer M, Bajema I, Boletis JN, et al. (2019): 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*; 78(6):736-45.
6. Doria A, Amoura Z, Cervera R, Khamastha MA, Schneider M, Richter J, et al. (2014): Annual direct medical cost of active systemic lupus erythematosus in five European countries. *Ann Rheum Dis*; 73(1):154-60.
7. Apostolopoulos D, Kandane-Rathnayake R, Raghunath S, Hoi A, Nikpour M, Morand EF (2016): Independent association of glucocorticoids with damage accrual in SLE. *Lupus Sci Med*; 3(1):e000157.

5.9 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie

Datum	22.07.2022
Stellungnahme zu	Anifrolumab D-805
Stellungnahme von	Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh) e.V

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh) e.V


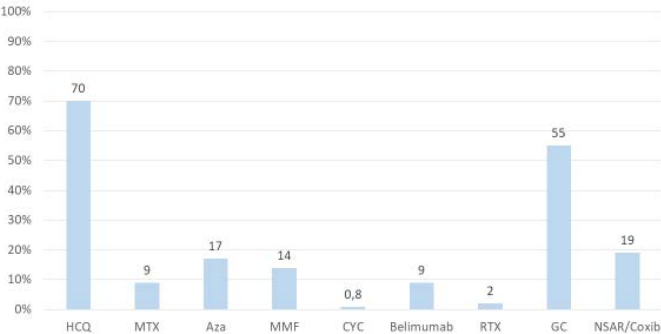
Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>1. Hintergrund</p> <p>Der systemische Lupus Erythematoses ist eine komplexe Autoimmunerkrankung mit potentieller Multiorganbeteiligung und höchst unterschiedlicher klinischer Ausprägung, von blanden Verläufen, die keiner oder nur einer milden Prophylaxe mit Antimalariamitteln bedürfen bis zu schweren, lebensbedrohlichen Krankheitsbildern mit Gefährdung oder Verlust wichtiger Organfunktionen¹.</p> <p>2. Bedeutung der Glucocorticoide in der Therapie des SLE und in Lupus-Studien</p> <p>Sowohl für das deutlich erhöhte Infektionsrisiko, wie auch für den krankheits- oder therapiebedingten „Damage“ ist vor allem der kumulative Gebrauch von Glucocorticoiden bedeutsam, welche in akuten Phasen der Erkrankung immer noch unverzichtbar sind². Nach wie vor gelingt es aber nur in etwa der Hälfte der Fälle (siehe Abbildung 2) ohne Glucocorticoide auszukommen. Angesichts der damit verbundenen Spät- und Folgeschäden wird in Therapieempfehlungen und in der Definition von Remission eine maximale tgl. Dosis von 5mg Prednisolon gefordert³. Therapiestudien zu neuen Medikamenten beinhalten folgerichtig inzwischen in ihren Endpunkten entweder sog. Composite-Scores, für deren Erfüllung auch eine vordefinierte Reduktion von Glucocorticoiden gefordert wird oder es wird ein möglichst geringer Gebrauch von Glucocorticoiden in den sekundären Endpunkten einer Studie vorgegeben⁴. Um die Wirksamkeit einer Prüfsubstanz auch an dem Verbrauch an Glucocorticoiden ablesen zu können, wird deren Einsatz</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh) e.V

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>meist im Studienverlauf über „Dosis-Korridore“ vorgegeben und zu einem bestimmten, späteren Zeitpunkt einer Studie die Erreichung einer geringen Dosis von Glucocorticoiden (z. B. $\leq 7,5$ mg Prednisolon tgl.), die dann auch nicht mehr angehoben werden soll.</p> <p>3. Erweiterung des SLE-Therapiespektrums durch Biologika</p> <p>Mit der Zulassung von Belimumab in der Therapie des (zunächst non-renalen) SLE im Juli 2011 wurde eine Phase von 50 Jahren beendet, in der es keine neue Zulassung für die Therapie dieser Erkrankung gab. Mit der Zulassung von Anifrolumab durch die EMA im März 2022 hat es erneut 11 Jahre gedauert, bis eine weitere Substanz zur Behandlung verfügbar wurde. Der medizinische Bedarf (medical need) an besseren Therapien des SLE ist unverändert hoch. Insbesondere für die Akuttherapie schwerer Verläufe fehlen potente, schnell wirksame Therapeutika, erst recht solche mit einem günstigen Nutzen-Risiko Profil (im Gegensatz zu hoch-dosierten Glucocorticoiden oder Cyclophosphamid).</p> <p>Mit der Zulassung von Anifrolumab steht nun ein zweites immunologisches Therapieprinzip, die Hemmung von Typ 1 Interferon, zur Verfügung. In den beiden großen Phase-3 Studien zu Anifrolumab, TULIP-1 und TULIP-2, waren die Charakteristika der Studienpopulation denen der beiden Zulassungsstudien von Belimumab (BLISS-56 und BLISS-76) ähnlich und entsprechend ist auch die Zulassung als <i>„Add-on-Therapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit moderatem bis schwerem, aktivem Autoantikörper-positivem systemischen Lupus erythematodes (SLE), die bereits eine Standardtherapie erhalten“</i>, weitgehend analog der ursprünglichen Zulassung von Belimumab als <i>„Zusatztherapie bei erwachsenen Patienten mit aktivem, Autoantikörper-positivem</i></p>	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh) e.V

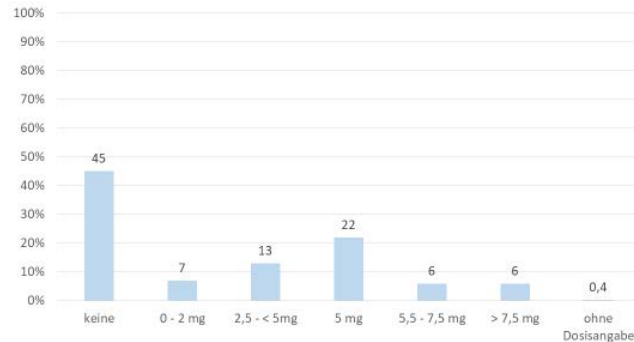
Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>systemischem Lupus erythematodes (SLE), die trotz Standardtherapie eine hohe Krankheitsaktivität (z. B. positiver Test auf Anti-dsDNA-Antikörper und niedriges Komplement) aufweisen“</i> (auf die letztes Jahr zusätzlich erfolgte Zulassung von Belimumab als Add-on-Therapie bei Patienten mit Lupusnephritis wird hier nicht eingegangen). Neben einer positiven Beeinflussung der Krankheitsaktivität konnte sowohl in den Studien zu Belimumab, als auch in den Studien zu Anifrolumab eine bessere Einsparmöglichkeit von Glucocorticoiden gegenüber der Placebo-Gruppe gezeigt werden: eine Reduktion auf $\leq 7,5$ mg Prednisolon pro Tag wurde in der TULIP-1 Studie unter Anifrolumab in 41% gegenüber 32% unter Placebo erreicht, in der TULIP-2-Studie zu 51,5% gegenüber 30,2%.</p> <p>4. Nutzenbewertung des IQWiG</p> <p>Mit großem Interesse haben wir das Dossier zu Anifrolumab und die Nutzenbewertung 1375 durch das IQWiG gelesen. Das Fazit der Nutzenbewertung ist, dass der pharmazeutische Unternehmer (pU) keine Daten vorgelegt hat, die eine Beurteilung eines Zusatznutzen von Anifrolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) erlauben. Wie in diesem Verfahren üblich, wurde die zVT indirekt auf einer Metaebene vom G-BA festgelegt. Dabei verwundert zum einen der Einschluss von NSAR, die im Gegensatz zu allen anderen genannten Substanzklassen keinen krankheitsmodifizierenden Effekt haben. Zum anderen führt die Bedingung, dass nur in Deutschland zugelassene Substanzen eine zVT sein können, dass 25% aller in der deutschen Kerndokumentation erfassten, 774 SLE-Patienten des Jahres 2020 (Abbildung 1) keine Standardtherapie bekommen (ein Teil davon wird sicher MMF wegen Nierenbeteiligung als verordnungsfähige off-label-Therapie erhalten). Aber generell wirft diese hohe Zahl von offensichtlich</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																				
<p>nicht zVT die Frage auf, ob im Fall einer seltenen und komplexen Erkrankung, für die kaum zugelassene Therapien bestehen, eine deutsche Zulassung eine Grundvoraussetzung für eine zVT sein muss. Zumindest geht diese Vorgabe offensichtlich an der Versorgungsrealität vorbei.</p> <div data-bbox="197 539 376 577" style="border: 1px solid black; padding: 2px; display: inline-block;">SLE Therapie</div> <div data-bbox="1003 523 1102 593" style="text-align: center;">  <small>Kerndokumentation</small> </div>  <table border="1" data-bbox="264 641 922 976"> <thead> <tr> <th>Medikation</th> <th>Anteil (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>HCQ</td><td>70</td></tr> <tr><td>MTX</td><td>9</td></tr> <tr><td>Aza</td><td>17</td></tr> <tr><td>MMF</td><td>14</td></tr> <tr><td>CYC</td><td>0,8</td></tr> <tr><td>Belimumab</td><td>9</td></tr> <tr><td>RTX</td><td>2</td></tr> <tr><td>GC</td><td>55</td></tr> <tr><td>NSAR/Coxib</td><td>19</td></tr> </tbody> </table> <p><small>Quelle: Kerndokumentation 2020. n=774 SLE Patient*innen</small></p> <p><i>Abbildung 1: Medikamentöse Therapie bei 774 SLE-Patientinnen und Patienten des Jahres 2020. Daten aus der Kerndokumentation der regionalen, kooperativen Rheumazentren mit dem Deutschen Rheumaforschungszentrum, Berlin (DRFZ).</i></p> <p>In der Nutzenbewertung wird dann auch noch deutlich, dass das IQWiG - wie gewohnt - sehr sorgfältig gearbeitet hat, aber wie schon bei der Nutzenbewertung von Belimumab die Anwendung von Glucocorticoiden falsch einschätzt. Denn eine zVT ist nicht einfach der Einsatz von 4 – 5 Substanzen ad libidum, sondern der sachgerechte Einsatz dieser Substanzen in Kombination und mit den notwendigen Einschränkungen in</p>	Medikation	Anteil (%)	HCQ	70	MTX	9	Aza	17	MMF	14	CYC	0,8	Belimumab	9	RTX	2	GC	55	NSAR/Coxib	19	
Medikation	Anteil (%)																				
HCQ	70																				
MTX	9																				
Aza	17																				
MMF	14																				
CYC	0,8																				
Belimumab	9																				
RTX	2																				
GC	55																				
NSAR/Coxib	19																				

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh) e.V

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Dosierung und Zeit. Sicher kann man beim SLE fast jede Aktivierung außerhalb von Niere und ZNS – und die waren ja hier nicht eingeschlossen – kurzfristig mit Glucocorticoiden beherrschen. Das wurde bis vor 20 Jahren auch so gemacht, bis man erkannt hat, dass dies über Infektionen und beschleunigte Arteriosklerose zu deutlich erhöhter Morbidität und Mortalität führt (s.o.). Das Ziel einer zVT muss daher sein, eine ausreichende Krankheitskontrolle des SLE zu erlangen unter minimalem Einsatz von Glucocorticoiden. Das ist hinreichend durch die Definition von Remission and low disease activity (LLDAS) belegt⁵, deren Erreichen zu einer deutlich verbesserten Prognose führt⁵. Dieses Konzept ist in der deutschen SLE Versorgung auch schon so umgesetzt: nur 6% der SLE-Patienten nehmen mehr als 7,5mg Prednisolon ein (siehe Abbildung 2).</p>	

Anteil der Patienten (%) mit aktueller GC-Dosis (Prednisolon-Äquivalent pro Tag)



Quelle: Kerndokumentation 2020

n=774 SLE-Patient*Innen

Abbildung 2: Therapie mit Glucocorticoiden (GC) bei 774 SLE-Patientinnen und -Patienten. Daten aus der Kerndokumentation der regionalen, kooperativen Rheumazentren mit dem Deutschen Rheumaforschungszentrum, Berlin (DRFZ).

Auch die EULAR empfiehlt diese Ziele und damit den frühzeitigen Einsatz von Immunsuppressiva (auch solcher, die in Deutschland nicht zugelassen sind), um den Einsatz von Glucocorticoiden zu begrenzen⁵. Genau das ist in den Zulassungsstudien zu Anifrolumab konsequent umgesetzt worden und stellt somit den leitlinienkonformen Einsatz einer zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Zu diesem Thema müssen wir zudem die Frage an G-BA und auch an das IQWiG stellen, ob für die Nutzenbewertung einer neu zugelassenen Substanz oder Indikation von der Zulassung unabhängige Studien erwartet werden. Denn die gewünschte komplette Freizügigkeit in der Begleitmedikation ist in einer doppelblind randomisierten Studie unmöglich und gefährdet die Beurteilbarkeit der Wirkung einer Prüfsubstanz.

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh) e.V

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Ähnlichkeit der Patientengruppen in den Phase-3 Studien zu Belimumab und Anifrolumab hatte zwangsläufig auch eine sehr ähnliche Zulassung zur Folge. Insofern ist es sicher gerechtfertigt, Anifrolumab mit Belimumab zu vergleichen. Wie aus Abbildung 1 deutlich wird, werden aktuell etwa 9% der deutschen SLE Patienten mit Belimumab behandelt. Das heißt bei 91% enthält die zVT nicht Belimumab und entspricht damit dem SOC-Arm in den Zulassungsstudien zu Anifrolumab, die im Dossier in einem metaanalytischen Ansatz zusammengefasst werden. Mit diesen Daten lässt sich zwar kein Zusatznutzen gegenüber Belimumab belegen, aber kann man die vorgelegten Daten doch dazu nutzen einen Zusatznutzen gegenüber dem Rest der zVT zu prüfen.</p> <p>Wenn es in der Nutzenbewertung des IQWiG heißt, <i>„die Verabreichung von Biologika, und somit auch von Belimumab, war in allen 3 Studien explizit nicht erlaubt“</i>, muss man berücksichtigen, dass Belimumab zwar für einen <i>„relevanten Anteil an Patientinnen und Patienten infrage gekommen“</i> wäre, in praxi (s.o.) aber nur bei einem Bruchteil dieser Patienten wirklich eingesetzt wird.</p> <p>Für die Einschätzung eines Zusatznutzens gegenüber Belimumab legt der pU einen adjustierten indirekten Vergleich zwischen 3 Studien zu Anifrolumab (TULIP-1, TULIP-2 und MUSE) und 2 Studien zu Belimumab (BLISS-52 und BLISS-76) als ergänzende Evidenz vor. Warum dabei beide Langzeitbeobachtungsstudien ausgeschlossen werden, bleibt unbegründet.</p> <p>Zudem kritisiert das IQWiG trotz vergleichbarer Einschlusskriterien der Belimumab- und Anifrolumab-Studien, dass der pU einerseits die Studienpopulation auf der Vergleichsseite bezüglich der Krankheitsaktivität einschränkt, nicht jedoch auf der Interventionsseite.</p>	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh) e.V

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Dies soll sich nach dem Dossier in den vom pU selbst beschriebenen Unterschieden in den Patientencharakteristika widerspiegeln.</p> <p>Diese Behauptung können wir nicht nachvollziehen, wir finden keine einseitige Selektierung von Patienten. Es bestehen keine Unterschiede in der Krankheitsaktivität, die üblicherweise mittels SLEDAI oder BILAG erfasst wird. Die angesprochenen Unterschiede sind Folge zweier Unterschiede in den Einschlusskriterien. Die Anifrolumab-Studien haben als Besonderheit, dass es mindestens ein A Kriterium oder 2 B-Kriterien nach dem BILAG-Score geben muss. Bei Belimumab mussten die Patienten dsDNA Antikörper und erniedrigtes Komplement haben. Diese Einschränkung beim Einschluss wurde spezifisch für Belimumab aus den Daten der Phase 2 Studie entwickelt: dort konnte gezeigt werden, dass diese Subgruppe von SLE Patienten deutlich besser auf Belimumab (zusätzlich zu SOC) anspricht als auf Plazebo + SOC. Sowohl dsDNA-AK als auch erniedrigtes Komplement gehen aber in die Aktivitätsbeurteilung durch den SLEDAI ein, sind also in der Krankheitsaktivität, die zwischen den verschiedenen Studien vergleichbar war, integriert und damit bereits berücksichtigt. Zudem gibt es Studien, die belegen, dass diese Faktoren alleine, ohne klinisches Korrelat, keine prognostische Bedeutung haben (serologisch aktiv, klinisch unauffällig⁶). Sie sind damit auch keine generellen Aktivitätsmarker, ihr Anstieg (dsDNS-Antikörper) bzw. Abfall (Komplement) ist eher ein prognostischer Marker, z. B. für eine Nierenbeteiligung⁷.</p> <p>Zusammenfassend kommen wir zu der Überzeugung, dass die vorgelegten Studien durchaus eine Grundlage für eine Einschätzung des potentiellen Zusatznutzes durch den Einsatz von Anifrolumab beim SLE sein können. Dies sehen wir vor allem für den indirekten Vergleich von Anifrolumab und Belimumab, in den allerdings alle vorliegenden Plazebo kontrollierten</p>	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh) e.V

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Daten eingehen sollten. Die Auswertung müsste dann evtl. noch für die Krankheitsdauer und die unterschiedliche Verteilung in der Ethnizität adjustiert werden.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh) e.V

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literatur

1. Bertsias G, Ioannidis JP a, Boletis J, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics. *Ann Rheum Dis.* 2008;67(2):195-205. doi:10.1136/ard.2007.070367
2. Kasturi S, Sammaritano LR. Corticosteroids in Lupus. *Rheum Dis Clin North Am.* 2016 Feb;42(1):47-62, viii. doi: 10.1016/j.rdc.2015.08.007. PMID: 26611550.
3. van Vollenhoven RF, Bertsias G, Doria A et al. 2021 DORIS definition of remission in SLE: final recommendations from an international task force. *Lupus Sci Med.* 2021 Nov;8(1):e000538. doi: 10.1136/lupus-2021-000538. Erratum in: *Lupus Sci Med.* 2022 Feb;9(1): PMID: 34819388; PMCID: PMC8614136.
4. van Vollenhoven RF. Challenges and opportunities in SLE clinical trials. *Curr Opin Rheumatol.* 2013;25(5):606-615. doi:10.1097/BOR.0b013e328363f4f2
5. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Alunno A et al. 2019 Update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2019;78(6):736-745. doi:10.1136/annrheumdis-2019-215089
6. Steiman AJ, Gladman DD, Ibañez D, Urowitz MB. Outcomes in patients with systemic lupus erythematosus with and without a prolonged serologically active clinically quiescent period. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2012 Apr;64(4):511-8.
7. Cozzani E, Drosera M, Gasparini G, Parodi A. Serology of lupus erythematosus: Correlation between immunopathological features and clinical aspects. *Autoimmune Dis.* 2014;2014. doi:10.1155/2014/321359

5.10 Stellungnahme des Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)

Datum	22.07.2022
Stellungnahme zu	Anifrolumab (Saphnelo)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Paul Bussilliat</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 1. Juli 2022 eine Nutzenbewertung zu Anifrolumab (Saphnelo) von AstraZeneca GmbH veröffentlicht.</p> <p>Anifrolumab ist zugelassen als Add-on-Therapie zur Behandlung von Erwachsenen mit moderatem bis schwerem, aktivem Autoantikörperpositivem systemischen Lupus erythematodes, die bereits eine Standardtherapie erhalten. Der G-BA hat nach Dossiereinreichung die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) am 08.06.2022 geändert, wodurch Belimumab die alleinige zVT wurde und die patientenindividuelle Therapie ersetzt. Das IQWiG hat in seiner Nutzenbewertung noch die ursprüngliche zVT zu Grunde gelegt, die eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl der Wirkstoffe Hydroxychloroquin, Chloroquin, NSAIDs, Glukokortikoide, Azathioprin oder Belimumab vorsah. Das IQWiG sieht in seiner Bewertung einen Zusatznutzen als nicht belegt an. Der Hersteller sieht in seinem Dossier einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen und hebt dabei unter anderem die Reduktion der Krankheitsaktivität unter gleichzeitiger Einsparung von Kortikosteroiden hervor.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar</p> <p>Es ist grundsätzlich kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweckmäßigen</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Vergleichstherapie nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der Verfo: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung bzw. zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.</p>	
<p>Keine Einschränkungen bei Arbeitsbedingungen des IQWiG / Verkürzte Dossierbewertung ohne Nachvollziehbarkeit gefährdet Transparenz und Fairness des AMNOG-Verfahrens</p> <p>Keine Einschränkungen bei Arbeitsbedingungen des IQWiG / Verkürzte Dossierbewertung ohne Nachvollziehbarkeit gefährdet Transparenz und Fairness des AMNOG-Verfahrens</p> <p>Mit allen seit dem 15. Mai 2020 veröffentlichten IQWiG-Nutzenbewertungen wird erstmals seit dem Inkrafttreten des AM-NOG auf den Abschnitt „Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers“ dauerhaft verzichtet, welcher üblicher-weise begründende Kommentare zum IQWiG-Vorgehen bezüglich aller relevanten Aspekte der Nutzenbewertung liefert, insb. auch zu den Ergebnissen der Studien, zu berücksichtigten Endpunkten sowie zum Umgang mit vorgelegten Subgruppenanalysen.</p> <p>Das IQWiG begründete dieses temporäre Vorgehen zwischen-zeitlich mit den „Arbeitsbedingungen während der Corona-Pandemie“. Der vfa hat von Beginn an anerkannt, dass die Corona-Situation zu Beginn der</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Pandemie eine Herausforderung für alle Beteiligte darstellt, die ein gegenseitiges Verständnis für die Arbeit unter besonderen Umständen verlangt. Trotz dieser Widrigkeiten haben sich alle Pharmaunternehmen ihrerseits den zuletzt massiv ausgeweiteten Anforderungen an die Dossiers gestellt. Zugleich hat der vfa in seinen Stellungnahmen stets auf die Probleme der verkürzten Bewertungen hingewiesen. Aktuell enthalten die IQWiG-Bewertungen keine Hinweise mehr hinsichtlich möglicher Einschränkungen bei den Dossier-Bewertungen. Dennoch ist das IQWiG bei seinen verkürzten Dossier-Bewertungen verblieben. Das IQWiG ist somit offenkundig mit Einschränkungen bei Arbeitsbedingungen als Begründung zu verkürzten Bewertungen übergegangen, hat diese jedoch auch nach der Wiederherstellung der normalen Arbeitsbedingungen zum dauerhaften Standard erklärt.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literatur:

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Anifrolumab (D-805)

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses

am 8. August 2022

von 15:08 Uhr bis 15:43 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **AstraZeneca GmbH:**

Herr Heisser

Herr Dr. Schefzyk

Herr Schulze

Frau Dr. Shekarriz

Angemeldete Teilnehmende der Firma **GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG:**

Frau Dr. Carnarius

Herr Lukas

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Novartis Pharma GmbH:**

Herr Dr. Junkes

Frau Dr. Leist

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Merck Healthcare Germany GmbH:**

Frau Giesl

Frau Henkel

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Otsuka GmbH:**

Frau Krug

Herr Dr. Wernitz

Angemeldete Teilnehmende der Firma **MSD SHARP & DOHME GmbH (MSD):**

Herr Dykukha

Frau Yearley

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (BMS):**

Frau Dr. Bühler

Frau Hohmann

Angemeldete Teilnehmende für die **Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e. V. (DGRh):**

Herr Prof. Dr. Schneider

Herr Prof. Dr. Specker

Angemeldeter Teilnehmender für die **medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbh (medac):**

Herr Bahr

Angemeldeter Teilnehmender für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Bussiliat

Beginn der Anhörung: 15:08 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses. Wir sind im Stellungnahmeverfahren zum Wirkstoff Anifrolumab, Markteinführung. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 28. Juni dieses Jahres, hier zur Behandlung des systemischen Lupus SLE.

Wir haben zu der Dossierbewertung des IQWiG zum einen eine Stellungnahme vom pharmazeutischen Unternehmer AstraZeneca bekommen, außerdem von weiteren pharmazeutischen Unternehmen bekommen, namentlich Bristol-Myers Squibb, GSK, medac, Merck, MSD, Novartis und Otsuka, zum anderen von der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie als Fachgesellschaft und vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst die Anwesenheit kontrollieren, weil wir wieder Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer, für AstraZeneca sind Frau Dr. Shekarriz, Herr Dr. Schefzyk, Herr Schulze und Herr Heisser zugeschaltet, dann für die Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e. V. Herr Professor Dr. Specker und Herr Professor Dr. Schneider, ferner für medac Herr Bahr, für GlaxoSmithKline Frau Dr. Carnarius und Herr Lukas, für Novartis Herr Dr. Junkes und Frau Dr. Leist, für Merck Healthcare Frau Henkel und Frau Giesl, für Otsuka Herr Dr. Wernitz und Frau Krug, für MSD Frau Yearley und Herr Dykukha, ferner Frau Dr. Bühler und Frau Hohmann für Bristol und Herr Bussiliat für den vfa. – Ist ansonsten noch jemand anwesend, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Dann gebe ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit, einzuführen, und anschließend steigen wir in die Frage-und-Antwort-Runde ein. – Frau Shekarriz, bitte schön.

Frau Dr. Shekarriz (AstraZeneca): Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrtes Gremium! Vielen Dank für die einleitenden Worte und die Möglichkeit, heute Stellung zu nehmen. Bevor wir auf die konkreten Punkte zu sprechen kommen, möchte ich ganz kurz die Teilnehmer seitens AstraZeneca vorstellen. Wir sind hier mit Herrn Schefzyk aus der Medizin sowie Herrn Schulze, Herrn Heisser und mir aus dem Bereich Market Access.

In meinen Eingangsworten möchte ich auf die folgenden Punkte eingehen: erstens auf das Erkrankungsbild der systemischen Lupus, zweitens auf die Zulassungsstudien von Anifrolumab und wie sich daraus der Stellenwert von Anifrolumab in der Versorgung des systemischen Lupus ableitet. Drittens werde ich auf die vom G-BA geänderte zweckmäßige Vergleichstherapie Belimumab eingehen und den inhaltlichen Vergleich von Anifrolumab gegenüber Belimumab adressieren.

Ich beginne mit Punkt eins. Der systemische Lupus ist eine komplexe, schubförmig verlaufende chronische Autoimmunerkrankung, bei der das Immunsystem körpereigene gesunde Zellen angreift und so eine Entzündungsreaktion auslöst, die zu einer Schädigung zahlreicher Organe führen kann. Insgesamt sprechen wir von einer relativ seltenen, häufig aber schwer verlaufenden systemischen Erkrankung, die zu über 90 Prozent junge Frauen im gebärfähigen Alter betrifft.

Kaum eine Erkrankung verläuft klinisch so heterogen. Der Krankheitsverlauf kann dabei als chronisch aktiv mit immer wiederkehrenden Schüben oder mit langfristig ruhenden bzw. symptomarmen Phasen beschrieben werden. Die klinischen Manifestationen sind sehr unterschiedlich. Sie reichen von Nebenformen wie beispielsweise Hauterythem bis hin zu schweren Auswirkungen auf das zentrale Nervensystem und multiplen Organschäden. Die vorzeitige Sterblichkeit von Patientinnen und Patienten mit systemischem Lupus ist im Vergleich zu gesunden Personen derselben Altersgruppe bis zu doppelt so hoch. Neben dem Organbefall und der Mortalität ist auch die Symptomatik des systemischen Lupus eine große Belastung für Betroffene. Zu den am häufigsten vorkommenden Symptomen gehören

schwere Erschöpfung, Unwohlsein, Fieber, Appetitlosigkeit und Gewichtsverlust. Je nach Organbeteiligung leiden Betroffene außerdem zum Beispiel unter Muskel- und Gelenkschmerzen, Krampfanfällen, Übelkeit und Erbrechen.

Eine Heilung des systemischen Lupus ist bislang nicht möglich. Auch das Idealziel der kompletten Remission ist für die meisten Patientinnen und Patienten schwer zu erreichen. Daher zielt die Therapie darauf ab, die Krankheitsaktivität und Symptomatik beispielsweise durch die Verringerung der Häufigkeit von Schüben zu reduzieren, Organschäden zu verhindern, die teilweise auch im Zusammenhang mit anderen Arzneimitteln entstehen, die beim systemischen Lupus eingesetzt werden, wenn beispielsweise Kortikosteroide injiziert werden, die Kortikosteroiddosis und den Einsatz von Immunsuppressiva möglichst gering zu halten und schlussendlich die Lebensqualität zu verbessern.

Aufgrund des heterogenen Erkrankungsbildes gibt es kein einheitliches, klares Schema der medikamentösen Therapie. Empfohlen wird eine patientenindividuelle Vorgehensweise. Das heißt, in der klinischen Praxis kommen alle Optionen zum Einsatz, die patientenindividuell geeignet erscheinen, einschließlich potenter, aber unspezifischer immunsupprimierender Medikamente wie Kortison und Immunsuppressiva. Aber auch eine Reihe von nicht zugelassenen Medikamenten aus teilweise fremden Anwendungsgebieten wie der Malariaprävention werden eingesetzt. Durch die Heterogenität der Erkrankung haben diese Optionen häufig entweder nur eine begrenzte Wirkung, führen zu einem limitierten Ansprechen, sind unverträglich oder sogar kontraindiziert und verursachen teilweise schwere Nebenwirkungen, vor allem in der Langzeitanwendung. Insbesondere ist eine langfristige Gabe von Kortikosteroiden bedenklich, die trotz ihrer weitverbreiteten Anwendung für ihr Risiko bekannt sind, Organschäden und andere unerwünschte Ereignisse hervorzurufen.

Im Laufe einer systemischen Lupus-Erkrankung sehen sich Patientinnen und Patienten häufig in der therapeutischen Situation einer zwar weitestgehend stabilen und nach heutigem Stand bestmöglichen Therapie, die aber aufgrund der therapiebedingten Limitation die Krankheitsaktivität und das Risiko von Schüben nicht komplett unterbinden kann. Zusätzlich ist ein Großteil von ihnen auf Kortikosteroide in der Erhaltung angewiesen.

Es besteht also ein großer therapeutischer Bedarf an zielgerichteten Arzneimitteln, die die Krankheitsaktivität schnell, verhältnismäßig besser und dauerhaft kontrollieren, die Häufigkeit von Schüben und idealerweise auch den Bedarf an Kortikosteroiden in der Erhaltungstherapie reduzieren und die gleichzeitig gut bzw. besser verträglich sind. Für Patientinnen und Patienten in einer solchen Therapiesituation kommt grundsätzlich der Einsatz eines zielgerichteten Biologikums als Add-on-Therapie zur Standardtherapie infrage. Zwei derartige Wirkstoffe sind in diesem Setting zugelassen, Belimumab und zuletzt Anifrolumab, über das wir heute sprechen.

Damit komme ich zum zweiten Punkt, dem Stellenwert von Anifrolumab als zusätzliche neue Therapieoption für die Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit moderatem bis schwerem aktivem, autoantikörperpositivem systemischem Lupus als Add-on zu einer Standardtherapie. Die Wirksamkeit und Sicherheit von Anifrolumab wurde in einem großangelegten Studienprogramm nachgewiesen. Durch die Zulassungsstudien zu Anifrolumab konnten wesentliche Verbesserungen hinsichtlich wichtiger Therapieziele beim systemischen Lupus, insbesondere eine niedrige Krankheitsaktivität und eine Kortikosteroidreduktion, nachgewiesen werden, sodass Anifrolumab für Patientinnen und Patienten mit systemischem Lupus in diesem heterogenen Therapiegebiet, in dem zahlreiche Studien bereits gescheitert sind, eine wichtige zusätzliche Therapieoption darstellt.

In unserem Nutzendossier haben wir die für die Zulassung relevanten Studienergebnisse aus den Phase-III-Studien TULIP-1 und TULIP-2 und aus der Phase-II-Studie MUSE als Metaanalyse präsentiert. In diesen Studien wurde Anifrolumab gegenüber der bisherigen zweckmäßigen Vergleichstherapie verglichen, also einer patientenindividuellen Therapie, umgesetzt durch

Placebo plus Standardtherapie. Im Kern zeigen die Ergebnisse, dass Anifrolumab statistisch signifikant die Wahrscheinlichkeit, eine niedrige Krankheitsaktivität zu erreichen, um circa 50 Prozent erhöht. Die Wahrscheinlichkeit, eine Reduzierung der Dosierung der Kortikosteroide auf $\leq 7,5$ mg Prednison am Tag zu erreichen, ist unter Anifrolumab etwa doppelt so hoch. Außerdem konnte unter Anifrolumab das Auftreten von Krankheitsschüben statistisch signifikant reduziert und eine Verbesserung der organspezifischen Symptomatik erreicht werden. Beispielsweise verbesserte Anifrolumab die Wahrscheinlichkeit für einen Rückgang von Schmerzen und Schwellungen in mindestens der Hälfte der betroffenen Gelenke um 43 Prozent. Für den CLASI-Aktivitätsscore, der das Ausmaß von Hautveränderungen abbildet, zeigte sich unter Anifrolumab ebenfalls eine statistisch signifikante und klinisch relevante Verbesserung.

Jetzt komme ich zu meinem letzten Punkt, der Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Der G-BA hat diese im laufenden Verfahren geändert und Belimumab als alleinige zVT bestimmt. Vor diesem Hintergrund haben wir mit unserer Stellungnahme einen weiteren indirekten Vergleich gegenüber Belimumab eingereicht, der die Anmerkungen des IQWiG adressiert.

Noch einmal kurz zur Erinnerung: Wir hatten bereits im Dossier ergänzend einen indirekten Vergleich präsentiert, der bei den Endpunkten „Kortikosteroidreduktion“ sowie „Verringerung der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse“ einen signifikanten Vorteil gegenüber Belimumab zeigte. Das IQWiG führt als Begründung für die Nichtvergleichbarkeit der Patientenpopulationen an, warum dieser indirekte Vergleich nicht akzeptiert wird. Das haben wir jetzt mit unserer Stellungnahme adressiert und sehr vergleichbare Patientenpopulationen von Anifrolumab und Belimumab im indirekten Vergleich betrachtet.

Wir vergleichen hierbei die Anifrolumab-Gesamtpopulation aus der Metaanalyse der Dossiers der Studien TULIP-1, TULIP-2 und MUSE gegenüber der Belimumab-Gesamtpopulation der Metaanalyse aus den Studien BLISS-52 und BLISS-76. Unter der Annahme, dass das Anwendungsgebiet von Belimumab dem von Anifrolumab entspricht, wurden die Patientenpopulationen aufseiten von Belimumab hinsichtlich der Krankheitsaktivität für den neuen indirekten Vergleich nicht weiter eingeschränkt.

Dieser indirekte Vergleich zeigt einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Anifrolumab für den Endpunkt „schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“. Da vom systemischen Lupus überwiegend jüngere Frauen betroffen sind und eine langjährige, unter Umständen lebenslange Behandlung erforderlich ist, spielt die Vermeidung von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen eine große Rolle für Therapieadhärenz, Lebensqualität und Krankheitskontrolle. Da das Studiendesign, die Einschlusskriterien sowie die Studienpopulationen hinsichtlich der Baseline-Charakteristika hinreichend ähnlich sind und die Patientinnen und Patienten sich in einer vergleichbaren therapeutischen Situation befinden, sind die Studien zu Anifrolumab und Belimumab für die Durchführung eines indirekten Vergleichs hinreichend ähnlich.

Im Fazit bleibt also festzuhalten, dass der Erfolg der Behandlung mit Anifrolumab zum Beispiel mit Blick auf die gemessenen Wirksamkeitsendpunkte zur Abbildung der Krankheitsaktivität als weitestgehend vergleichbar zu Belimumab angesehen werden kann. Der indirekte Vergleich mit Belimumab ergibt aufgrund des statistisch signifikanten Unterschieds bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen einen patientenrelevanten Vorteil für die Therapie mit Anifrolumab. Für Anifrolumab ist gegenüber Belimumab somit ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen abzuleiten. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Frau Shekarriz, für diese Einführung. – Erste Frage an die beiden Kliniker: Wie sehen Sie den derzeitigen Stellenwert von Anifrolumab in der klinischen Praxis, auch im Vergleich zu der von uns meines Erachtens richtigerweise geänderten und angepassten zweckmäßigen Vergleichstherapie und der dort benannten Substanz? Können Sie uns dazu eine Einschätzung geben?

(Herr Prof. Dr. Specker (DGRh): Sind jetzt mit „Klinikern“ die Fachleute von der DGRh angesprochen?)

– Ja, sonst haben wir keinen. – Herr Specker.

Herr Prof. Dr. Specker (DGRh): Obwohl Matthias Schneider aus Anciennitätsgründen auch antworten könnte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Er kommt als Nächster dran.

Herr Prof. Dr. Specker (DGRh): Ja, gut. – Anifrolumab ist jetzt gerade erst verfügbar. Wir Lupologen, wenn wir uns so nennen wollen, setzen das jetzt hier in Essen gerade bei den ersten drei Patientinnen ein. Wir können uns im Moment natürlich auch nur auf die publizierten und auch schon länger bei den Kongressen diskutierten Daten berufen. Da war es sicherlich richtig, in der Vergleichstherapie Belimumab heranzuziehen; die beiden spielen ja in einer ähnlichen Liga.

Die Frage, wie man es jetzt einzustufen hat, ist von unserer Seite eher noch dahin gehend zu beantworten, welchen zusätzlichen Gewinn Belimumab jetzt für unsere Lupus-Patientinnen gebracht hat. Das ist jetzt seit elf Jahren zugelassen, und mit den zielgerichteten Therapien ist bis jetzt zwar eine Besserung der grundlegenden Krankheitsaktivität zu erreichen, aber bei Weitem noch nicht in allen Fällen oder in der Mehrzahl der Fälle, sondern im Grunde nur immer in einem gewissen Sektor der Patientinnen, die dafür besonders gut infrage kommen, sei es jetzt vonseiten der Organbeteiligungen, die nicht zu schwer sein dürfen, oder vonseiten der humoralen Aktivität, wobei da eine gewisse Aktivität vorhanden sein muss.

In praxi werden bislang nur knapp 10 Prozent der Lupus-Patientinnen mit Belimumab behandelt, nicht weil es nicht noch mehr Bedarf gäbe, sondern weil es in einzelnen Settings dann eben entweder nicht ausreichend potent ist oder andere Medikamente im Vordergrund stehen, die zum Teil auch off label sind; das ist ja ohnehin unser Problem. Deswegen glauben wir schon, dass es einen großen Bedarf an weiteren, vor allen Dingen zielgerichteten Therapien für den Lupus gibt. Da ist eben Anifrolumab eine der Möglichkeiten, dieses Spektrum, dieses Armamentarium zu erweitern.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jetzt Herr Professor Schneider. – Haben Sie es mitbekommen? Er wollte Ihnen aus Anciennitätsgründen das erste Wort geben. Darauf würde ich jetzt sofort reagieren.

Herr Prof. Dr. Schneider (DGRh): Ich war einmal sein Boss; von daher also.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, das erklärt den Liebreiz.

Herr Prof. Dr. Schneider (DGRh): Vielen Dank für Ihre Frage. – Im Prinzip können wir eine endgültige Einschätzung der Substanz bisher für die klinische Praxis nicht treffen. Wir sind ganz neugierig und haben schon viele Leuten aus den USA gehört, die Anifrolumab bei den Patienten einsetzen und da eindeutig einen zusätzlichen Gewinn sehen, weil sie eine weitere Option haben – es gibt ja nicht viele Möglichkeiten – und im Prinzip auch einen neuen Therapieansatz pflegen. Deswegen ist es auf dem Papier eine zweckmäßige Vergleichstherapie ja. Aber auf der anderen Seite werden wir erst im Zeitverlauf sehen, ob es dann am Ende wirklich vergleichbar ist, weil es unterschiedliche Angriffspunkte hat.

Insgeheim erhoffen wir uns mehr für die Haut; das wird auch so angekündigt, und das haben wir in den Studien teilweise gesehen. Da haben wir natürlich ein großes Defizit. Es gibt sehr viele Patienten, die ganz viel Kortison brauchen. Insofern wäre es sicherlich gut, wenn wir da etwas hätten. Aber das sind eher Hoffnungen aufgrund dessen, was man weiß, als dass wir große Erfahrung dazu hätten.

Zu dem, was mich an dem etwas wundert, was die Kollegin da vorgestellt hat, muss ich ehrlich sagen: Wenn wir in der Rheumatologie verwundert sind, dann über die gute Verträglichkeit

von Substanzen Add on zu Immunsuppression, zum Beispiel Belimumab, was ja add-on zu MMF oder Azathioprin eingesetzt wird und wo eigentlich so gut wie keine Signale kommen. Wenn wir in der rheumatoiden Arthritis immunsuppressiv stärker behandeln, sehen wir immer gleich Infektionssignale, und diese sehen wir hier eigentlich gar nicht. Klar verwundert es mich, wenn da jemand signifikant besser ist. Man fragt sich sozusagen, was an der Stelle gerade passiert. Da müsste man mehr in die Zahlen hineingucken; sie habe ich jetzt nicht gesehen. Aber die Sicherheit ist da zum Glück bisher kein Thema.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Engelhardt zum Off-Label-Use. – Herr Sievers, war das eine Wortmeldung? – Ja, ich habe es schon notiert. Herr Sievers, Sie hatten nämlich schon mit dem Kopf gewackelt und mit der Hand gezuckt. – Also zunächst Frau Engelhardt.

Frau Dr. Engelhardt: Sie haben schon angedeutet, dass Sie auch im Off-Label-Bereich sozusagen unterwegs sind. Da würde uns insbesondere der Stellenwert von MMF und MTX in der Behandlung der SLE interessieren, ebenso, wenn Sie sagen könnten, wie groß insbesondere im Verhältnis zu den zugelassenen Substanzen der Anteil derjenigen Patienten ist, die in der Standardtherapie Off-Label-Therapien brauchen, also zunächst einmal unabhängig von Anifrolumab und Belimumab.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Schneider.

Herr Prof. Dr. Schneider (DGRh): Wir haben in unserer Stellungnahme Zahlen aus der Kerndokumentation mitgeliefert. Bei diesen Zahlen von 2020 haben wir gesehen, dass 9 Prozent auf Methotrexat und 14 Prozent auf MMF laufen. Da sind zwar ein paar in label; das ist für Berlin. Die Zahlen, so würde ich sagen, sind überraschend klein. Das liegt zum Teil daran, dass Berlin mit der Umsetzung von MMF off label sehr restriktiv ist, und in dem Topf der Kerndokumentation ist ein großer Teil Berlin und ein großer Teil Düsseldorf. Wenn man die Einschränkung öffnete, hätte man sozusagen den Topf sicherlich größer. Das ist aber jetzt nur eine hypothetische Annahme.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Specker, auch so?

Herr Prof. Dr. Specker (DGRh): Ja, gut, ich beziehe mich auch auf die Daten der Kerndokumentation. Ich füge nur noch Folgendes hinzu: Die Patientinnen bekommen meistens eine Kombination. Also, zugelassen ist Hydroxychloroquin, das ein gewisses Basismedikament für die Vermeidung von Schüben und die langfristige Verbesserung von Langzeit-Outcomes ist.

Wir wissen aber zum Beispiel für die akute Aktivität oder zum Beispiel für die Hautbeteiligung, dass MMFs auf die Haut nicht so stark wirken. Und MTX braucht sehr lange; da ist auch immer wieder eine Frage: Wirkt es, oder wirkt es nicht? Da melden sich die Patientinnen und Patienten sozusagen heraus, wenn die eine oder andere dann auf die eine oder andere Kombination anspricht.

Die Patientinnen haben schnell drei Medikamente gleichzeitig, manchmal vier, wenn man die Glukokortikoide noch hinzurechnet, und sie liegen in dieser Kerndokumentation bei 55 Prozent. Das ist wahrscheinlich auch noch etwas unterschätzt, weil in der breiten Masse der rheumatologisch versorgten Lupus-Patientinnen die Lupuszentren nicht mit enthalten sind, die hier in der Kerndokumentation Eingang gefunden haben, wo man schon seit sicherlich fünf, sechs Jahren versucht, mit Glukokortikoiden sehr restriktiv umzugehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Engelhardt, das war okay? – Ja. – Dann Herr Sievers zu den SUEs. – Bitte schön, Herr Sievers.

Herr Sievers: Wir haben eine Frage zu den SUEs. Wir haben im EPAR gefunden, dass die häufigsten SUEs auf die PTs Pneumonie und systemischer Lupus zurückzuführen sind. Im Dossier konnten wir nicht nachvollziehen, inwiefern Symptome, die auf die Grunderkrankung zurückzuführen sind, bei den UEs entsprechend unberücksichtigt geblieben sind. Vielleicht können Sie dazu ausführen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Schefzyk.

Herr Dr. Schefzyk (AstraZeneca): Wir sind im indirekten Vergleich der formalen Definition des schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses gefolgt, und zwar aus dem Grund, da bei einer systemischen Autoimmunerkrankung, die chronisch verläuft, wie es der systemische Lupus ist, prinzipiell jedes unerwünschte Ereignis auch verdächtig ist, krankheitsbezogen zu sein. Das heißt, wenn man dort jetzt willkürlich Ereignisse herausrechnet, dann holte man sich höchstwahrscheinlich eine Verzerrung herein. Deswegen ist unsere Position an dieser Stelle, dass es am sinnvollsten ist, die formale Definition des SUE zu verwenden und alle Ereignisse entsprechend drinnen zu lassen. Unseres Wissensstandes ist dies auch damals im Belimumab-Verfahren genauso umgesetzt worden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Sievers?

Herr Sievers: Gut, das war ausreichend deutlich, denke ich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, danke. – Dann habe ich Herrn Vervölgyi.

Herr Dr. Vervölgyi: Vielleicht ganz kurz zu den SUEs. Es ist natürlich richtig: Wenn man auf einer Seite, bei Belimumab, schon nichts herausrechnen kann, dann ist es natürlich im Sinne der Ähnlichkeit wichtig, darauf zu achten, dass es zwischen den Studien ähnlich gehalten wird. Was man am Ende damit im Sinne der Interpretation anfangen kann, ob es sich um Nebenwirkungen oder um Grunderkrankung handelt, ist natürlich eine andere Frage; darauf muss man dann einfach in der Bewertung gucken.

Ich habe eine Frage an die Vertreter der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie. Wichtig für den indirekten Vergleich ist ja die Annahme der Ähnlichkeit. Dazu hatten wir in unserer Bewertung schon erste Aussagen gemacht, und zwar bezogen auf die Antidoppelstrang-DNA-Antikörper und auch auf das hiesige Komplement. Das hatten Sie in Ihrer Stellungnahme aufgegriffen und gesagt, das sei für die Ähnlichkeit kein wesentlicher Faktor. Ein Argument dafür war, es gehe schon in die Auswertung des SLEDAI ein.

Meine Frage dazu ist jetzt, ob Sie das einmal vor dem Hintergrund erläutern können, dass diese drei serologischen Marker im SLEDAI ein relativ kleines Gewicht haben. Es geht also um die Frage ist, ob es doch Möglichkeiten gibt, dass dies separate Faktoren sind, auch vor dem Hintergrund, dass dies bei der Belimumab-Zulassung ja genau deshalb eingeschränkt worden ist, weil unterschiedliche Effekte genau bei diesen Patientinnen und Patienten aufgetreten sind.

Eine zweite Frage, die ich noch habe, bezieht sich auch auf eine Aussage in Ihrer Stellungnahme, wonach man beim indirekten Vergleich nach der Krankheitsdauer und nach der Ethnizität adjustieren sollte. Es ist natürlich schwierig, in einem solchen indirekten Vergleich irgendetwas zu adjustieren; das geht eigentlich überhaupt nicht. Deswegen wäre meine Frage da, welche Bedeutung diese beiden Faktoren aus Ihrer Sicht haben. Sie sind auf beiden Studienseiten ja doch relativ unterschiedlich; bei der Dauer der Erkrankung sind es um die drei Jahre. Vielleicht können Sie dazu auch noch etwas sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Schneider.

Herr Prof. Dr. Schneider (DGRh): Zu dem ersten Teil. Natürlich kann man über die Wichtung in dem SLEDAI immer lange diskutieren. Das ist ja sozusagen als relevant für die Auswirkung kalkuliert worden. Aber im Prinzip ist es so: Wir haben im Rahmen der Recommendation EULAR angeguckt, welchen Stellenwert Doppelstrang-DNS-Antikörper und erniedrigtes Komplement haben. Für sich alleine haben sie keinen Stellenwert, sondern bekommen erst dann einen Stellenwert, wenn sie sich ändern. Der Anstieg von Doppelstrang-DNS-Antikörpern oder ein Abfall von Komplement ist als Prädiktor für eine Nierenbeteiligung zu sehen, sonst nichts, ansonsten für gar nichts. Eine Analyse der Kohorte aus Toronto zeigt: Wenn ich nur das

erniedrigte Komplement oder die erhöhten Doppelstrang-DNS-Antikörper habe und keine Klinik habe, passiert gar nichts. Dann laufe ich sogar besser als die anderen.

Also, im Prinzip haben sie isoliert keinen Stellenwert. Beide Werte sind damals aus der Phase-II-Studie GSK zu Belimumab herausgekommen als Indikatoren für die Patienten, mit dem größten Prädiktor für Response auf Belimumab. Deswegen ist in den weiteren Studien von Benlysta dafür selektioniert worden. Die anderen Patienten haben weniger gut angesprochen; denn die Phase II war damals nicht erfolgreich. Deswegen erfolgte diese Selektion. Ob das jetzt mehr Stellenwert haben muss als über den SLEDAI allein, ist unklar. Es rechnet sich nicht heraus, wenn man es auf Dauer anguckt. Die Werte sind im SLEDAI schon enthalten, als ein Punkt oder zwei gerechnet, und damit für uns ausreichend in der Krankheitsaktivität so abgebildet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Specker noch zur Ergänzung.

Herr Prof. Dr. Specker (DGRh): Ich sehe das auch ganz ähnlich. Vielleicht noch folgende Bemerkung zu dem Komplement und den DNS-Antikörpern. Das sind ja eher prognostische Parameter, und damit erhöht man sozusagen die Chance, dass es ein Patient ist, der dann auch klinisch eine gewisse Aktivität liefert. Aber die Veränderungen dieser beiden Parameter im Verlauf sind dann noch entscheidender, wie gerade schon betont.

Wenn ich jetzt in den Einschlusskriterien oder auch in dem Zulassungstext von Belimumab sehe, dass bevorzugt zum Beispiel Patienten dafür infrage kommen, die ein niedriges Komplement oder eine Erhöhung der DNS-Antikörper haben, so bildet sich diese Veränderung erst einmal noch nicht ab. Eine leichte Verminderung von Komplementfaktoren haben viele Patienten, ohne dass das etwas bedeutet. Deswegen glaube ich auch nicht, dass man hier sozusagen einen Vergleich der Wichtung der Serologie im SLEDAI mit der Wichtung in der Zulassung für Belimumab machen kann; denn da würde auch schon eine leichte isolierte Verminderung von C4, die für uns aktivitätsmäßig gar nichts zu bedeuten hat, genügen, um dieser serologischen Zulassungsvoraussetzung zu entsprechen.

Zur zweiten Frage des IQWiG müssten Sie mich noch mal eben – –

(Zuruf: Das waren Ethnizität und Krankheitsdauer!)

– Zur Ethnizität würde ich sagen: In den weltweiten Zulassungsstudien kommen natürlich viele Patienten schwarzafrikanischer Herkunft oder asiatischer Herkunft vor, die schon für uns in Europa nicht diese Rolle spielen, erst recht auch bei uns in Deutschland nicht so sehr. Und die Krankheitsdauer, meine ich, wäre gar nicht so unterschiedlich gewesen. Wie viel Jahre? Also drei Jahre in den TULIP-Studien, und wie viel in den BLISS-Studien?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Vervölgyi.

Herr Dr. Vervölgyi: Das ist ungefähr 6 : 9, also neun Jahre in den TULIP-Studien und sechs Jahre in den BLISS-Studien.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Jetzt habe ich noch Herrn Schefzyk und Herrn Heisser vom Astra. Ist das dazu, oder betrifft das einen anderen Punkt?

Herr Heisser (AstraZeneca): Hat sich erledigt, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke.

Herr Dr. Schefzyk (AstraZeneca): Hat sich auch erledigt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Herr Vervölgyi?

Herr Dr. Vervölgyi: Ja, vielleicht noch ganz kurz zu dem letzten Punkt. Die Antwort habe ich jetzt, glaube ich, nicht richtig mitbekommen, den Stellenwert der Krankheitsdauer für die BLISS-Studien.

Herr Prof. Dr. Schneider (DGRh): Wir wissen, dass die Patienten in den ersten fünf Jahren die höchsten Schwankungen in der Krankheitsaktivität haben, also die höchste Wahrscheinlichkeit, aktiviert zu werden. Das sehen wir immer zeitnah. Inwieweit das bei drei Jahren einen Unterschied macht, kann man nicht sozusagen endgültig beantworten. Dafür ist die Exaktheit des Cut-offs nicht gut genug. Aber die Ethnizität ist sicherlich ein großes Thema, weil wir wissen, dass die Verläufe bei Kaukasierinnen ganz anders sind als bei Schwarzafrikanerinnen und Asiatinnen. Das sehen wir aber auch bei allen Kohorten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Vervölgyi, weitere Frage?

Herr Dr. Vervölgyi: Erst einmal nicht, danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann schaue ich in die Runde. Weitere Fragen? – Keine. – Doch, noch einmal Herr Vervölgyi.

Herr Dr. Vervölgyi: Dann habe ich doch noch eine Frage, und zwar an den Hersteller. Sie hatten verschiedene indirekte Vergleiche nachgeliefert; teilweise fehlen uns Daten zu den Einzelstudien. Das ist für die Beurteilung der Ähnlichkeit, also hinsichtlich Patientencharakteristika usw., natürlich von Bedeutung, aber auch für die Beurteilung der Homogenität, weil Sie auch keine Heterogenitätsmarker etc. mitgeliefert haben. Das heißt, das können wir gar nicht beurteilen.

Es wäre also wichtig, dass wir diese Daten noch bekommen, um die indirekten Vergleiche adäquat beurteilen zu können. Es liegen mehrere Studien auf jeder Seite vor, und deswegen die Frage: Was machen Sie mit den individuellen Patientendaten auf der Anifrolumab-Seite? Auch da braucht man natürlich Heterogenitätsmarker – mindestens das, aber am besten auch die Ergebnisse der Einzelstudien –, um das adäquat beurteilen zu können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Also, das müssten Sie uns möglichst bis Ende der Woche noch übermitteln, damit wir uns das wirklich mit Sinn und Verstand anschauen können, womit ich jetzt keine Nachbewertung ankündige. Trotzdem wäre es gut, wenn wir es hätten, damit wir es vernünftig nachbewerten können. Ja? – Okay. – Frau Shekarriz, bitte.

Frau Dr. Shekarriz (AstraZeneca): Ja, wir prüfen das im Nachgang und melden uns dann so schnell wie möglich, was wir liefern können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, danke schön. – Dann würde ich Ihnen auch sofort die Möglichkeit geben, aus Ihrer Sicht zusammenzufassen. Frau Shekarriz, Sie haben das Wort.

Frau Dr. Shekarriz (AstraZeneca): Vielen Dank für den Austausch. Ich glaube, wir konnten unsere Sicht gut darlegen, welcher ungedeckte medizinische Bedarf beim systemischen Lupus noch vorliegt und welchen Mehrwert Anifrolumab hier als zusätzliche Therapieoption bringen kann. Wie erläutert, sollte aus unserer Sicht auch der indirekte Vergleich vs. Belimumab herangezogen werden, anhand dessen wir für Anifrolumab einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen sehen. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank; herzlichen Dank an die beiden Kliniker, an die Vertreter des Unternehmens, die uns jetzt Rede und Antwort gestanden haben. Wir werden das natürlich zu gewichten und zu werten haben. – Wie gesagt, wenn Sie zu diesen Ähnlichkeitsdingen noch etwas liefern können, wären wir sehr dankbar, damit wir das dann auch wirklich adäquat im Bedarfsfalle und gegebenenfalls, hypothetisch kausal formuliert, einbeziehen könnten.

Wir beenden diese Anhörung an dieser Stelle. Ich wünsche Ihnen einen schönen Resttag.

Schluss der Anhörung: 15:43 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2022-01-04-D-805 Anifrolumab

Stand: Juni 2022

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

**Upadacitinib
[Systemischer Lupus erythematoses]**

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

nicht angezeigt

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

Belimumab, erwachsene Patienten (Beschluss nach § 35a SGB V vom 02.08.2012)
Belimumab, Patienten von 5 bis <18 Jahre (Beschluss nach § 35a SGB V vom 14.05.2020)

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Anifrolumab Saphnelo®	Anwendungsgebiet laut Zulassung: „Saphnelo ist indiziert als Add-on-Therapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit moderatem bis schwerem, aktivem Autoantikörper-positivem systemischem Lupus erythematoses (SLE), die bereits eine Standardtherapie erhalten.“
Biologika	
Belimumab Benlysta®	Benlysta ist indiziert als Zusatztherapie bei erwachsenen Patienten mit aktivem, Autoantikörper-positivem systemischem Lupus erythematoses (SLE), die trotz Standardtherapie eine hohe Krankheitsaktivität (z. B. positiver Test auf Anti-dsDNA-Antikörper und niedriges Komplement) aufweisen. Benlysta ist in Kombination mit immunsuppressiven Basistherapien zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit aktiver Lupusnephritis indiziert.
Antimalariamittel	
Chloroquin Resochin®	Systemischer Lupus erythematoses.
Hydroxychloroquin Quensyl®	Systemischer Lupus erythematoses
NSAID – u.a. Indometacin; Ibuprofen	
Indometacin Indomet-ratiopharm®	Symptomatische Behandlung von Schmerz und Entzündung bei <ul style="list-style-type: none"> • akuten Arthritiden (einschließlich Gichtanfall)
Ibuprofen	Symptomatische Behandlung von Schmerz und Entzündung bei

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Ibuprofen STADA®	<ul style="list-style-type: none"> • akuten Arthritiden (einschließlich Gichtanfall) <p>Sonstige Hinweise Ibuprofen STADA® sollte nur unter strenger Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses angewendet werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • bei systemischem Lupus erythematoses (SLE) [...]
Glucocorticoide – u.a. Prednisolon, Prednison, Betametason	
Prednisolon Prednisolon- ratiopharm®	<p>Erkrankungen der Haut und Schleimhäute, die aufgrund ihres Schweregrades und/oder Ausdehnung bzw. Systembeteiligung nicht oder nicht ausreichend mit topischen Glucocorticoiden behandelt werden können. Dazu gehören:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Autoimmunerkrankungen: z. B. [...] chronisch discoider und subakut cutaner Lupus erythematoses (DS: b –a) <p>aktive Phasen von rheumatischen Systemerkrankungen (DS: a, b): systemischer Lupus erythematoses, [...]</p>
Betamethason CELESTAMINE®	<p>Orale Anfangsbehandlung von Autoimmunerkrankungen wie systemischer Lupus erythematoses (insbesondere viszerale Formen).</p> <p>Dosierung: Aktive Phasen von rheumatischen Systemerkrankungen: Systemischer Lupus erythematoses 6–15mg/Tag.</p>
Immunsuppressiva	
Azathioprin Azathioprin- ratiopharm®	<p>Azathioprin ist in Fällen der folgenden Erkrankungen bei Patienten, die Steroide nicht vertragen, die steroidabhängig sind oder bei denen trotz hochdosierter Behandlung mit Steroiden keine ausreichende oder nachhaltige therapeutische Wirkung erzielt werden kann, angezeigt:</p> <ul style="list-style-type: none"> - systemischer Lupus erythematoses.

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2022-01-04-D-805 Anifrolumab

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 6. April 2022

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	3
1 Indikation.....	4
2 Systematische Recherche.....	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 Cochrane Reviews.....	5
3.2 Systematische Reviews.....	8
3.3 Leitlinien.....	23
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	34
Referenzen.....	37
Anhang.....	39

Abkürzungsverzeichnis

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
AZA	Azathioprin
CYC	Cyclophosphamid
ESKD	end-stage kidney disease
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
HCQ	Hydroxychloroquin
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
LN	Lupus nephritis
MMF	Mycophenolatmofetil
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NMA	Network meta-analysis
OR	Odds Ratio
RR	Relatives Risiko
RTX	Rituximab
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SLE	systemischer Lupus erythematodes
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Systemischer Lupus erythematoses (inkl. Lupus-Nephritis).

Informationen hinsichtlich nicht zugelassener Therapieoptionen sind über die vollumfängliche Darstellung der Leitlinienempfehlungen dargestellt.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *Systemischer Lupus erythematoses (inkl. Lupus-Nephritis)* durchgeführt und nach PRISMA-S dokumentiert [A]. Die Recherchestrategie wurde vor der Ausführung anhand der PRESS-Checkliste begutachtet [B]. Es erfolgte eine Datenbankrecherche ohne Sprachrestriktion in: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed). Die Recherche nach grauer Literatur umfasste eine gezielte, iterative Handsuche auf den Internetseiten von Leitlinienorganisationen. Ergänzend wurde eine freie Internetsuche (<https://www.ecosia.org/>) unter Verwendung des privaten Modus, nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien durchgeführt.

Der Suchzeitraum wurde auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt und die Recherche am 26.11.2021 abgeschlossen. Die detaillierte Darstellung der Recherchestrategie inkl. verwendeter Suchfilter sowie eine Angabe durchsuchter Leitlinienorganisationen ist am Ende der Synopse aufgeführt. Mit Hilfe von EndNote wurden Dubletten identifiziert und entfernt. Die Recherche ergab 857 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Referenzen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt 13 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Tunnicliffe DJ et al., 2018 [12].

Immunosuppressive treatment for proliferative lupus nephritis.

Fragestellung

To assess the evidence and evaluate the benefits and harms of different immunosuppressive treatments in people with biopsy-proven lupus nephritis.

1. Are new immunosuppressive agents superior to or as effective as cyclophosphamide plus corticosteroids?
2. Which agents, dosages, routes of administration and duration of therapy should be used?
3. Which toxicities occur with the different treatment regimens?

Methodik

Population:

- adults and children with biopsy-proven proliferative lupus nephritis

Intervention/Komparator:

following treatment options for either induction or maintenance therapies for lupus nephritis:

- Corticosteroids including prednisone and methylprednisolone
- Other immunosuppressive agents including azathioprine, cyclophosphamide, MMF, tacrolimus and cyclosporin
- Plasma exchange or plasmapheresis
- Biologic therapy (for example, abatacept, ataccept, laquinimod, ocrelizumab, rituximab and sirukumab).

Endpunkte:

Primary outcomes:

- Death (all causes)
- end-stage kidney disease (ESKD), requirement for renal replacement therapy
- Complete renal remission: defined as return to normal SCr, urinary protein excretion < 0.5 g/24 h, and inactive urinary sediment) following induction therapy
- Relapse of lupus nephritis: maintenance therapy

Secondary outcomes:

- Partial renal remission: defined as a fall to < 3.0 g/d protein if baseline \geq 3.0 g/d or \geq 50% reduction if < 3.0 g/d at baseline and stabilisation of SCr \pm 25%
- Remission in proteinuria: complete and partial.
 - Complete remission in proteinuria: defined as urinary protein excretion \leq 0.3 g/24 h
 - Partial remission in proteinuria: defined as < 3.0 g/d protein if baseline \geq 3.0 g/d or \geq 50% reduction if < 3.0 g/d at baseline

Recherche/Suchzeitraum:

- Up to 03/2018

- RCTs and quasi-RCTs were included

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias tool

Evidence certainty was determined using GRADE

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- In this review update, 26 new studies were identified, to include 74 studies involving 5175 participants overall

Qualität der Studien:

- most studies had high or unclear risks of bias for most domains of study reporting assessed
- The internal validity of the design, conduct and analysis of the included RCTs was difficult to assess in some studies because of the omission of important methodological details.
- No study adequately reported all domains of the risk of bias assessment so that elements of internal bias may be present in the meta-analysis

Studienergebnisse:

Ergebnisdarstellung beschränkt auf zugelassene Interventionen bzw. Interventionen mit Off-label-Use-Beschluss

Induction therapy

MMF + corticosteroids vs. cyclophosphamide + corticosteroid (10 studies, 878 participants)

- No stat sign difference in death: RR 1,12 [95%CI 0,61; 20,6); very low certainty of evidence
- No stat sign difference in ESKD: RR 0,71 (0,27; 1,84); very low certainty of evidence
- Compared with intravenous (IV) cyclophosphamide, MMF may have increased complete disease remission (RR 1.17, 95% CI 0.97 to 1.42; low certainty evidence), although the range of effects includes the possibility of little or no difference.
- Compared to IV cyclophosphamide, MMF is probably associated with
 - decreased alopecia (RR 0.29, 95% CI 0.19 to 0.46) (moderate certainty evidence),
 - increased diarrhoea (RR 2.42, 95% CI 1.64 to 3.58) (moderate certainty evidence) and
 - no difference to major infection (RR 1.02, 95% CI 0.67 to 1.54; (low certainty evidence).
- It is uncertain if MMF decreased ovarian failure compared to IV cyclophosphamide because the certainty of the evidence was very low (RR 0.36, 95% CI 0.06 to 2.18).

MMF + IV cyclophosphamide + corticosteroids versus IV cyclophosphamide + corticosteroids (1 study; n=82)

- No stat sign difference in death: RR 0.95 [0.06, 14.72]; very low certainty of evidence
- No stat sign difference in remission; very low certainty of evidence
- major infection RR 0.37, 95% CI 0.14 to 0.93)

Cyclophosphamide + corticosteroid versus azathioprine + corticosteroids (4 studies, n=219)

- The risk of death at five years (RR 1.39 [0.25, 7.77], 2 studies, 146 participants) and at 10 years (RR 1.93 [1.22, 3.06], 1 study, 59 participants) is uncertain because the certainty of the evidence was very low.
- it is uncertain if azathioprine compared to cyclophosphamide reduced ESKD (RR 0.40 [0.15, 1.07], 2 studies, 144 participants).

IV cyclophosphamide + corticosteroid versus corticosteroid alone (5 studies, 261 participants)

- death: RR 0.98 [0.53, 1.82], 5 studies
- ESKD: RR 0.63 [0.39, 1.03]; 5 studies
- Complete remission of proteinuria. RR 2.63 [0.13, 54.64]; 1 study
- Major infection: RR 0.87 [0.50, 1.51]; 6 studies

Cyclophosphamide + azathioprine + corticosteroids versus corticosteroid alone (1 study, n=29)

- death: RR 0.53 [0.17, 1.68],
- ESKD: RR 0.21 [0.04, 1.02]
- Major infection: RR 0.48 [0.10, 2.30]

Azathioprine + corticosteroids versus corticosteroids alone (3 studies, 78 participants)

- death: RR 0.60 [0.36, 0.99]
- ESKD: RR 0.66 [0.17, 2.55]
- Complete remission of proteinuria. RR 0.95 [0.54, 1.69]

Maintenance therapy

- 9 studies (767 participants; median 30 months duration (range 6 to 63 months))

Azathioprine + corticosteroid versus MMF + corticosteroid

- No stat sign difference in death: RR 1,15 (0,34; 3,87) very low certainty of evidence
- No stat sign difference in ESKD; RR 1,70 (0,52; 5,54); very low certainty of evidence
- Superiority of MMF in renal relapse: RR 1.75, 95% CI 1.20 to 2.55; moderate certainty evidence).
- No stat sign difference in Major infection: RR 1,08 (0,69; 1,96); low certainty of evidence
- No stat sign difference in Alopecia: RR 0,95 (0,46; 1,95), low certainty of evidence

Multiple other interventions were compared as maintenance therapy, but patient-outcome data were sparse leading to imprecise estimates.

Anmerkung/Fazit der Autoren

In this review update, studies assessing treatment for proliferative lupus nephritis were not designed to assess death (all causes) or ESKD. The effects of all treatment strategies on death (all causes) and ESKD were uncertain (very low certainty evidence) as this outcome occurred very infrequently.

MMF may lead to increased complete disease remission compared with IV cyclophosphamide, with an acceptable adverse event profile, although evidence certainty was low and included the possibility of no difference. Calcineurin combined with lower dose MMF may improve induction of disease remission compared with IV

cyclophosphamide, but the comparative safety profile of these therapies is uncertain. Azathioprine may increase disease relapse as maintenance therapy compared with MMF

Kommentare zum Review

- Patientenpopulation: Sowohl Kinder und Erwachsene eingeschlossen: 29 studies included children under the age of 18 years with lupus nephritis, however only two studies exclusively examined the treatment of lupus nephritis in patients less than 18 years of age

3.2 Systematische Reviews

Teng et al. 2021 [11]

Efficacy and safety of an anti-CD20 monoclonal antibody, rituximab, for lupus nephritis: A meta-analysis.

Fragestellung

To compare the efficacy and safety of RTX with those of conventional medicines as an induction therapy for LN.

Methodik

Population:

- Participants aged 18 years old or older with LN

Intervention vs. Komparator:

- RTX vs. placebo or other immune suppressors

Endpunkte:

- Complete renal remission
- partial renal remission
- total renal remission (the sum of complete renal remission and partial renal remission or following definition given in the ordinary studies by the end of 6 or 12 months)
- drug-related AE such as infection, leukopenia, gastrointestinal symptoms

Recherche/Suchzeitraum:

- Medline, Embase, and the Cochrane Library database to June 2021

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 6 studies (N=588 patients)
 - 3 studies compared the efficacy of RTX vs. MMF vs. CYC
 - 1 study compared RTX vs. placebo
 - 2 studies compared RTX vs. CYC

Charakteristika der Population:

TABLE 1 Characteristics of the studies included in the meta-analysis

Study	ISN/RPS class	Country	Follow-up (m)	Total cumulative dose of RTX	Mean age (y)	RTX/CYC/MMF	
						Baseline Scr (mg/dL)	Baseline proteinuria (g/24 h)
Dario 2021 ²¹	IV/III+V/V	Italy	12	NA	NA	0.9/1.0/0.8 ^a	5/5.2/4.6 ^a
Gabriella 2012 ¹⁵	III/IV/III+V/IV+V	Italy	12	2 g	NA	0.8/0.8 ^a	4.8/3.4 ^a
Gabriella 2014 ⁷	III/IV/V/III+V/IV+V	Italy	12	2 g	35.0 ± 10.2	1.1 ± 0.8/0.9 ± 0.3/1.2 ± 1.0	4.5 ± 2.9/3.3 ± 2.2/3.5 ± 2.9
LUNAR 2012 ¹⁹	III/IV/III+V/IV+V	Latin America	12	4 g	30.6 ± 9.5	1.0 ± 0.5/1.0 ± 0.5	NA
Rudra 2018 ²⁰	III/IV/V/III+V/IV+V	India	6	1.9 g	25.9 ± 8.9	1.2 ± 0.6/ 1.1 ± 0.7/1 ± 0.5	3.5 ± 2.7/2 ± 1.7/2 ± 1.8
Zhang 2015 ¹⁶	III+V/IV+V	China	12	2.6 g	38.9 ± 6.6	1.3 ± 0.4/1.3 ± 0.4	4.8 ± 1.9/4.9 ± 1.8

Abbreviations: CYC, cyclophosphamide; MMF, mycophenolate mofetil; NA, not acquired; RTX, rituximab; Scr, serum creatinine.

^aThe numbers reported refer to median.

Induction treatment	Sample size	Refractory LN or previous relapses (%)		Patients receiving RTX as additional therapy (%)
		RTX	Control	
RTX (375 mg/m ² on d 2, 8, 15, 22, 52 and 82) + CYC (10 mg/kg at d 4 and 17)	30/10/20	50%	50%	100%
RTX (1 g at d 3, 18)	10/14	100%	100%	0
RTX (1 g at d 3, 18)	17/20/17	59%	70%	0
RTX (1 g at d 1, 15, 168, 182) + MMF (initiated with 0.5 g 3/d, increased to 3 g/d by 4 wks and until to at least wk 52)	72/72	NA	NA	100%
NA	22/139/61	NA	NA	73%
RTX (375 mg/m ² at wks 0, 2, 4, 6) + CYC (0.8 g at wks 1, 3)	42/42	100%	100%	100%

Qualität der Studien:

Study	Random sequence generation	Allocation concealment	Blinding	Incomplete outcome data	Selective reporting	Other source
Dario 2021[21]	high	high	high	low	low	low
Rudra 2018[20]	high	high	high	low	low	high
Gabriella 2014[7]	high	high	high	low	low	low
LUNAR 2012[19]	unclear	unclear	unclear	low	low	unclear
Zhang 2015[16]	unclear	unclear	unclear	low	low	unclear
Gabriella 2012[15]	high	high	high	low	low	low

Assessment of risk bias according to the Cochrane Collaboration's tool, low risk of bias was represented as "LOW" and high risk of bias was "HIGH"

Studienergebnisse:

Total and complete renal remission

- RTX increased total (OR 2.16, 95% CI 1.31 to 3.55, p=.003) and complete renal remission (OR 2.42, 95% CI 1.18 to 4.94, p=.02) compared with control group
- RTX was more effective at increasing the rates of total renal remission and complete renal remission for LN patients compared with MMF (total renal remission: OR 4.6, 95% CI 1.29 to 16.47, p=.02; complete renal remission: OR 2.56, 95% CI 1.19 to 5.47, p=.02) and CYC (total renal remission: OR 2.89, 95% CI 1.31 to 6.40, p=.009; complete renal remission: OR 2.75, 95% CI 1.19 to 6.4, p=.02)

Anmerkung/Fazit der Autoren

This study provides clear beneficial effects of RTX induction therapy in patients with LN. In addition, RTX therapy did not increase the risk of adverse events compared to the control group.

Jiang Y-P et al., 2020 [7].

Comparative efficacy and safety of mycophenolate mofetil and cyclophosphamide in the induction treatment of lupus nephritis - A systematic review and meta-analysis

Fragestellung

To evaluate the efficacy and safety of MMF vs CYC as induction therapy for LN, we performed a meta-analysis by pooling the results of all the current randomized controlled trials (RCTs).

Methodik

Population:

- LN set by the American College of Rheumatology (ACR), and the renal biopsy of LN in patients can be classified into stage III-V

Intervention vs. Komparator:

- Induction treatments for the case and control groups were respectively MMF vs. CYC or MMF/CYC combined with other drugs which were the same in both groups

Endpunkte:

- Urine protein (UPRO), serum creatinine and serum complement C3. Complete remission, ADRs including infection, leukopenia, menstrual disorders and digestive tract symptoms such as diarrhea, nausea and vomiting

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, EMBASE, Wiley, Cochrane library to Nov. 2019

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 19 RCTs (N=1989)

Charakteristika der Population:

- 10 studied MMF/CYC, 8 related to MMF/CYC combined with glucocorticoids, 1 studied concerning MMF/CYC combined with hydroxychloroquine.
- LN subjects included in the RCTs were aged 15 to 48, whose pathological stage all belonged to type III–V according to the standards of WHO/ISN. Besides, among all the patients, 825 were Asian and 1164 were Caucasian.

Qualität der Studien:

Table 2

Risk of bias of included studies according to the Cochrane Risk of Bias tool.

Author/year	Randomization	Allocation concealment	Blinding of assessor and/or physician (for assessment of objective outcomes)	Blinding of participants (for assessment of subjective outcomes)	Intention to treat	Selective outcome report	Free of other bias
Li et al.(2012)	Yes	Unclear	No	No	Yes	Yes	Yes
EI-Shafey et al (2010)	Yes	Unclear	No	No	Yes	Yes	Unclear
Rathi M et al (2015)	Yes	Unclear	No	No	Yes	Yes	Unclear
Chan TM et al (2001)	Yes	Unclear	No	No	Yes	Yes	Unclear
Wang J et al (2007)	Yes	Unclear	No	No	Yes	Yes	Unclear
Elliott JR et al (2006)	Yes	Unclear	No	No	Yes	Yes	Unclear
Chan TM et al (2005)	Yes	Unclear	No	No	Yes	Yes	Unclear
Arun S et al (2018)	Yes	Unclear	No	No	Yes	Yes	Unclear
Feng X et al (2014)	Yes	Unclear	No	No	Yes	Yes	Unclear
Liu Z et al (2014)	Yes	Unclear	No	No	Yes	Yes	Unclear
Radhakrishnan J et al (2010)	Yes	Unclear	No	No	Yes	Yes	Unclear
Mendonca S et al (2017)	Yes	Unclear	No	No	Yes	Yes	Unclear
Walsh M et al (2013)	Yes	Unclear	No	No	Yes	Yes	Unclear
Ginzler EM et al (2006)	Yes	Unclear	No	No	Yes	Yes	Unclear
Appel GB et al (2009)	Yes	Unclear	No	No	Yes	Yes	Unclear
Ginzler EM et al (2010)	Yes	Unclear	No	No	Yes	Yes	Unclear
Ong LM et al (2005)	Yes	Unclear	No	No	Yes	Yes	Unclear
Bao H et al (2008)	Yes	Unclear	No	No	Yes	Yes	Unclear

Studienergebnisse:

Complete remission

- A total of 11 studies examines complete response after treatment in both groups. Meta-analysis showed that MMF could better increase the complete remission [(RR=1.415, 95%CI (1.231–1.626))].

Infection

- The incidence of infection in MMF group was lower than that of CYC in Caucasian patients [RR=0.727, 95%CI (0.532–0.993)] rather than in Asian patients [(RR=0.972, 95%CI (0.753–1.255))],

Leukopenia

- The results showed that the incidence of leukopenia in MMF group was significantly decreased in Asian patients [RR= 0.187, 95%CI (0.077–0.452)], rather than in Caucasian patients [RR=0.634, 95%CI (0.396–1.014)] when compared with CYC group (P=.057).

Menstrual abnormalities

- 9 studies described the occurrence of abnormal menstruation. There were 6 articles from Asian patients, and 3 from Caucasian patients.
- The results illustrated that the frequency of abnormal menstruation in MMF group was lower than CYC group in Asian patients [RR=0.238, 95%CI (0.107–0.531)] rather than in Caucasian patients [RR= 0.601, 95%CI (0.292–1.235)] (P=.166),

Gastrointestinal symptoms.

- A total of 10 articles described the incidence of gastrointestinal symptoms. The result revealed that the incidence of digestive tract symptoms in CYC group was significantly higher than that of MMF group [RR= 0.639, 95%CI (0.564–0.724)] but accompanied with a high heterogeneity (I²=79.6% >50%).
- Subgroup analysis showed that the incidence of gastrointestinal symptoms caused by MMF was lower than that of CYC both in Asian patients [RR=0.257, 95%CI (0.166–0.399)] and Caucasian patients [RR=0.765, 95%CI (0.674–0.869)], but the former was associated with a lower heterogeneity (I²=4.6%)

Anmerkung/Fazit der Autoren

MMF is a better choice for adolescent or reproductive patients of LN with low serum complement C3, susceptibility to infection and poor gastrointestinal function. While CYC tends to be superior for Asian patients and those with a low initial level of UPRO (<4g/day) when used to reduce UPRO. Besides, from the meta-analysis on side effects, we also infer that race should be taken into consideration with highest priority when choosing medication in clinic, so as to purposefully reduce side effects.

Kommentar zum Review

Vergleichbare Ergebnisse in der Publikation von Zhang H et al., 2020 [13].

Deng J et al., 2019 [2].

Maintenance therapy for lupus nephritis with mycophenolate mofetil or azathioprine. A meta-analysis

Fragestellung

to evaluate the efficacy and safety of mycophenolate mofetil (MMF) and azathioprine (AZA) as maintenance therapy for LN.

Methodik

Population:

- a) patients diagnosed with LN by renal biopsy

Intervention/Komparator:

- b) MMF and AZA as maintenance therapies

Endpunkte:

- c) efficacy (mortality, end-stage renal disease (ESRD), relapse, and doubling of serum creatinine) and safety

Recherche/Suchzeitraum:

- from inception to October 2017

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of Bias Tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 7 studies (n=602) were included in the present meta-analysis

Qualität der Studien:

Table 2. Quality assessment of included studies.

Study	Chan 2000 [15]	Jiang 2002 [16]	Contreras 2004 [17]	Chan 2005 [18]	Houssiau 2010 [19]	Dooley 2011 [20]	Kaballo 2016 [21]
Random sequence generation	Unclear	Unclear	Low	Low	Low	Low	Low
Allocation concealment	Unclear	Unclear	Low	High	Unclear	Low	Low
Blinding of participants and personnel	Unclear	Unclear	High	High	Unclear	Low	Unclear
Blinding of outcome assessors	Unclear	Unclear	High	High	Unclear	Low	Unclear
Incomplete outcome data	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Selective reporting	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Other sources of bias	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	Low	Unclear

Low = low risk of bias; unclear = unclear risk of bias; high = high risk of bias.

Studienergebnisse:

Studiencharakteristika:

Table 1. Baseline characteristics of included studies.

Study	Chan 2000 [15]	Jiang 2002 [16]	Contreras 2004 [17]	Chan 2005 [18]	Houssiau 2010 [19]	Dooley 2011 [20]	Kaballo 2016 [21]
Enrolled, N (MMF/AZA)	21/21	25/21	20/19	32/30	53/52	116/111	41/40
Female, n (MMF/AZA)	20/19	24/19	19/18	26/26	48/48	99/96	38/37
Age, years (MMF/AZA)	36 ± 11/ 39 ± 9	37 ± 10/ 39 ± 11	32 ± 11/ 33 ± 10	38.1 ± 10.2/ 41.8 ± 8.9	33 ± 10/ 33 ± 11	31.8 ± 10.59/ 31.0 ± 10.77	27.1 ± 9.8/ 29.4 ± 11.6
Proteinuria, g/d (MMF/AZA)	5.8 ± 4.6/ 3.7 ± 1.7	5.7 ± 4.7/ 3.9 ± 1.6	N/A	6.21 ± 4.11/ 4.44 ± 3.62	3.63 ± 2.80/ 2.94 ± 2.42	0.96 ± 0.82/ 0.82 ± 0.75	3.2 ± 2.1/ 3.2 ± 4
Serum creatinine, mg/dL (MMF/AZA)	1.2 ± 0.6/ 1.2 ± 0.3	1.2 ± 0.6/ 1.14 ± 0.3	1.16 ± 0.7/ 0.96 ± 0.5	1.27 ± 0.74/ 1.28 ± 0.53	1.01 ± 0.33/ 1.02 ± 0.47	0.82 ± 0.24/ 0.90 ± 0.38	1.5 ± 1.1/ 1.9 ± 1.5
Serum albumin, g/dL (MMF/AZA)	2.8 ± 0.6/ 2.8 ± 0.5	2.7 ± 0.6/ 2.8 ± 0.5	3.3 ± 0.5/ 3.5 ± 0.5	2.76 ± 0.67/ 2.75 ± 0.38	2.97 ± 0.66/ 3.01 ± 0.75	N/A	N/A
Pathology type, class III (or III + IV)/IV (or IV + V)/V	MMF: 0/21/0 AZA: 0/21/0	MMF: 0/25/0 AZA: 0/21/0	4/16/0 6/13/0	0/62/0	16/31/6 17/30/5	17/81/18 12/82/17	32/49/0
Induction treatment	Prednisone 0.8 mg/ kg/d + either MMF 2 g/d or CYC 2.5 mg/kg/day × 6 months	Prednisone 1 mg/ kg/d + either MMF 2 g/d or IV CYC 20 mg/kg × 6 pulses	IV CYC 0.5 – 1 g/m ² for 4 – 7 pulses	Prednisone 0.8 mg/ kg/d + either MMF 2 g/d or CYC 2.5 mg/ kg × 6 months	Pulse methylprednisolone + high-dose prednisone + IV CYC 500 mg × 6 doses	High-dose prednisone + IV CYC (6 pulses) or MMF (3 g/d) × 6 months	IV methylprednisolone (15 mg/kg/d) × 3 pulses + IV CYC 500 mg/m ² × 6 months
Maintenance treatment	MMF: 1 g/d AZA: 1.5 mg/kg/d	MMF: 1 g/d AZA: 1.5 mg/kg/d	MMF: 0.5 – 3 g/d AZA: 1 – 3 mg/kg/d	MMF: 1 g/d AZA: 1.5 – 2 mg/kg/d	MMF: 2 g/d AZA: 2 mg/kg/d	MMF: 2 g/d AZA: 2 mg/kg/d	MMF: 22 mg/kg/d AZA: 2 mg/kg/d
Definition of relapse	By histologic studies	N/A	Doubling of protein: creatinine ratio ≥ 50% increase in serum creatinine from basal > 1 month; amenor- rhea ≥ 12 months, hospitalization, infection, and other adverse events	By clinical manifesta- tions indicating activity, with or without serologic reactivation	Proteinuria ≥ 0.3 g/d and albumin ≤ 3.5 g/dL; ≥ 33% increase in serum creatinine from baseline; proteinuria ≥ 300% accompanied by microscopic hematu- ria and reduction in C3 ≥ 33%	Doubling of urinary protein; creatinine ratio; proteinuria ≥ 25% increase in serum creatinine, accompanied by proteinuria ≥ 2 g/d or hematuria or cellular casts	≥ 50% increase in serum creatinine levels; doubling of proteinuria; ≥ 2 g/d increase in proteinuria
Ethnicity, White/Black/ Asian/Other (MMF/AZA)	0/0/42/0	0/0/46/0	1/9/0/10 2/9/0/8	0/0/62/0	42/6/5/0 41/7/4/0	48/12/39/17 51/11/37/12	0/81/0/0
Duration, months	12	12	72	63	48	36	36
Study characteristics	Single-center, national	Single-center, national	Single-center	Single-center, national	Multicenter, national	Multicenter, international	Multicenter, national

MMF = mycophenolate mofetil; AZA = azathioprine; CYC = cyclophosphamide; IV = intravenous; N/A = not available.

Efficacy outcomes for MMF vs AZA:

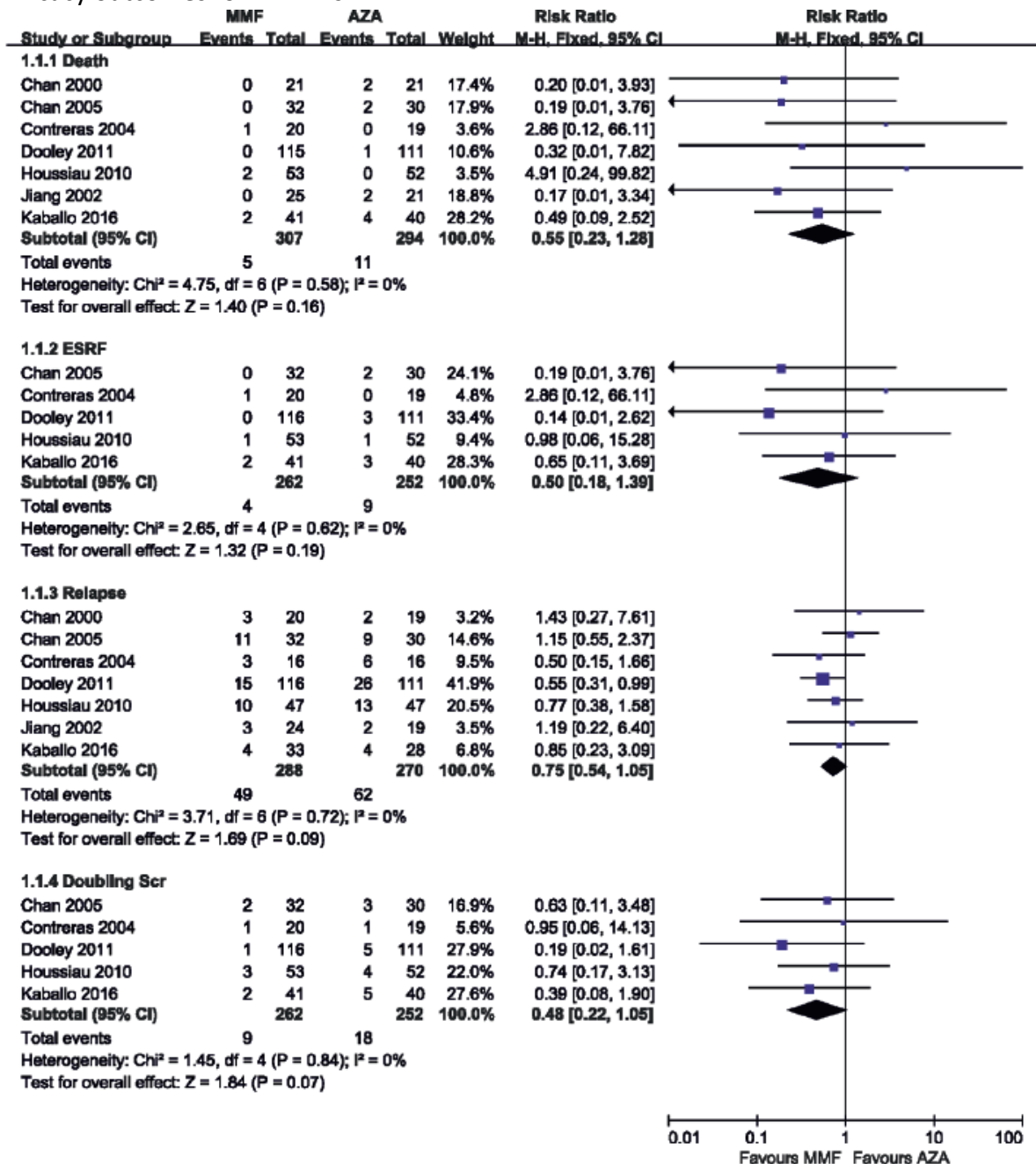


Figure 2. Prognosis of patients receiving mycophenolate mofetil (MMF) and azathioprine (AZA) in maintenance therapy.

Adverse events:

- no statistically significant difference in the outcomes of **infection** (RR = 0.61, 95% CI = 0.29 – 1.30; p = 0.20) or **gastrointestinal upset** (RR = 1.45, 95% CI = 0.84 – 2.53; p = 0.19).
- Fewer patients developed **leukopenia** (RR = 0.15, 95% CI = 0.06 – 0.36; p < 0.0001) and **amenorrhea** (RR = 0.23, 95% CI = 0.09 – 0.59; p = 0.002) in the **MMF group**.

Anmerkung/Fazit der Autoren

Results suggest that the MMF group incurred lower risks of mortality, relapse, ESRD, and doubling of serum creatinine than the AZA group, although differences did not reach

statistical significance. MMF significantly decreases the risks of leukopenia. The incidence of amenorrhea was lower with MMF than AZA. However, amenorrhea is not usually considered a common side effect of MMF or AZA. We found that patients in the azathioprine group received more cyclophosphamide treatment during induction therapy. This may explain the higher amenorrhea rate in the azathioprine group.

There were some heterogeneities among clinical features such as race, sex, age, the proportion of patients with class IV LN, and the definition of renal relapse. There were ethnic differences in disease and outcomes. LN shows greater mortality and higher prevalence among African American, Hispanic, Chinese, and other Asian populations [24]. We could not conduct a subgroup analysis based on ethnicity because of the limited available data in the primary literature.

Referenzen:

[24] Lau CS, Yin G, Mok MY. Ethnic and geographical differences in systemic lupus erythematosus: an overview. *Lupus*. 2006; 15: 715-719.

Kommentare zum Review:

d) Zum Vergleich MMF vs. AZA siehe auch CR von Tunnicliffe et al. 2018 [12]

Liu B et al., 2019 [9].

Corticosteroids combined with doublet or single-agent immunosuppressive therapy for active proliferative lupus nephritis

Zielsetzung

[...] to assess whether the efficacy and safety of C + doublet IT is superior to that of C + single-agent IT in active proliferative LN.

Methodik

Population:

LN patients in whom there was a histologically (renal biopsy) confirmed diagnosis according to the World Health Organization (WHO) 1982 classification or the International Society of Nephrology/Renal Pathology Society 2003 classification regardless of whether they were adults or children.

Intervention/Komparator:

C + doublet versus single-agent IT

Primärer Endpunkt:

overall response rate (ORR, including the complete response rate (CRR) and the partial response rate (PRR))

Sekundäre Endpunkte:

- change from baseline in SLE Disease Activity Index (SLE-DAI) scores
- negative conversion ratio of anti-double-stranded DNA (anti-dsDNA)
- all-cause mortality
- total adverse events (Aes)
- serious Aes
- infections

- urinary tract infection
- varicella zoster virus infection
- leukopenia
- menstrual disorder
- infusion-related Aes

Recherche/Suchzeitraum:

The PubMed, EMBASE, and Cochrane Central Register of Controlled Trials databases were searched to identify relevant RCTs published prior to March 2019 [...].

Qualitätsbewertung der Studien:

The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) methodology was used to estimate the overall quality of the evidence.

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien: (⇒ Anhang Tabelle 1)

- Eleven randomized trials were eligible. [...] involved 1855 participants.
- Two trials (402 participants) evaluated C combined with tacrolimus (4 mg daily) and MMF (1000 mg daily) [6,25].
- One trial (265 participants) evaluated C combined with voclosporin (23.7 mg or 39.5 mg twice a day) and MMF (2000 mg daily for some participants) [26].
- One trial (82 participants) evaluated C combined with cyclophosphamide (0.4 g/m² monthly) and MMF (1000 mg daily) [27].
- One trial (46 participants) evaluated C combined with laquinimod and MMF [28].
- Six trials evaluated C combined with biologics and MMF or cyclophosphamide, including 3 trials (247 participants) for rituximab (RTX) [7,29,30], 2 trials (432 participants) for abatacept [31,32], and 1 trial (381 participants) for ocrelizumab [33].

Charakteristika der Population:

Most of the participants had active proliferative LN except for patients in one trial that enrolled refractory LN patients.

Qualität der Studien: (⇒ Anhang Tabelle 2)

Studienergebnisse: (⇒ Anhang Tabelle 2)

Renal response

Ten trials [6,7,25-27,29-33] comprising 1651 participants and 10 trials [6,7,25,27-33] involving 1432 participants were included in the current meta-analysis performed to estimate the CRR and ORR, respectively. Compared with C + single-agent IT, C + doublet IT had a significantly higher CRR and ORR (RRs of 1.40 [95% CI, 1.09 to 1.79], P < 0.01, and 1.22 [95% CI, 1.09 to 1.35], P < 0.01, respectively).

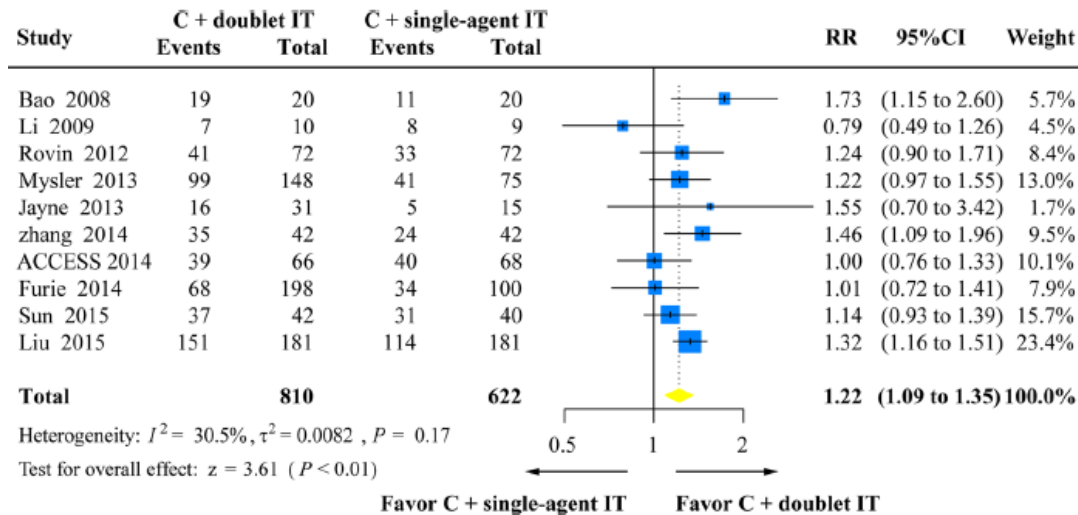


Abbildung 6: Overall response rate of the two treatments

In a subgroup analysis, C + doublet IT without biologics resulted in significantly higher CRR and ORR than were found for C + single-agent IT (RRs of 1.66 [95% CI, 1.21 to 2.29], $P < 0.01$, and 1.30 [95% CI, 1.13 to 1.50], $P < 0.01$, respectively), while C + doublet IT including biologics improved CRR and ORR only in refractory severe LN (RRs of 3.00 [95% CI, 1.61 to 5.58], $P < 0.01$, and 1.46 [95% CI, 1.09 to 1.96], $P = 0.012$, respectively). Among patients who received biologics in six trials [7,29-33] (902 participants), the type of accompanying immunosuppressive agent (i.e., cyclophosphamide or MMF) and the treatment duration did not influence the renal response (all $P > 0.05$).

The activity of SLE

The change from baseline in SLE-DAI scores and the negative conversion ratio of anti-dsDNA were reported in 2 trials [25,30] (446 participants) and 4 trials [6,25,32,33] (437 participants), respectively. The change from baseline in SLE-DAI scores was larger (standardized mean difference, -0.49; 95% CI, -0.68 to -0.30; $P < 0.01$), and the negative conversion ratio of anti-dsDNA was higher (RR, 1.34; 95% CI, 1.06 to 1.69; $P = 0.014$) for C + doublet IT than for C + single-agent IT.

Safety

We performed a pooled analysis of the 10 trials [6,7,25-29,31-33] (1768 participants) that evaluated the safety of the treatment regimens. There was no significant difference in all-cause mortality between C + doublet and single-agent IT (RR, 0.89; 95% CI, 0.43 to 1.85; $P = 0.76$). The risk for total AEs (RR, 1.01), serious AEs (RR, 1.08), infections (RR, 0.98), urinary tract infection (RR, 0.80), varicella zoster virus infection (RR, 1.37), upper respiratory tract infection (RR, 0.92), leucopenia (RR, 0.33), and infusion-related AEs (RR, 1.08) were similar between the two regimens (all $P > 0.05$). Compared with C + single-agent IT, C + doublet IT had a lower risk of menstrual disorder (RR, 0.38; 95% CI, 0.17 to 0.87; $P = 0.022$).

Tabelle 1: Safety between the two treatments

	No. of trials	No. of patients	RR (95% CI)	P value	I^2 , %	GRADE
All AEs	6	1581	1.01 (0.96 to 1.06)	0.69	36	⊠⊠⊠○ Moderate ^b
All-cause mortality	10	1768	0.89 (0.43 to 1.85)	0.76	14	⊠⊠⊠○ Moderate ^b
Serious AEs	7	1627	1.08 (0.87 to 1.34)	0.49	22	⊠⊠⊠○ Moderate ^b
Infections	6	1119	0.98 (0.83 to 1.16)	0.823	45.7	⊠⊠⊠○ Moderate ^b
Upper respiratory tract infection	3	546	0.92 (0.64 to 1.32)	0.644	0	⊠⊠○○ Low ^{a,b}
Urinary tract infection	3	546	0.80 (0.48 to 1.33)	0.387	0	⊠⊠○○ Low ^{b,c}
Varicella zoster virus infection	4	565	1.37 (0.76 to 2.48)	0.301	0	⊠⊠○○ Low ^{b,c}

Leucopenia	3	484	0.33 (0.10 to 1.13)	0.078	30.7	⊗○○ Low ^{b,c}
Menstrual disorder	3	438	0.38 (0.17 to 0.87)	0.022*	0	⊗○○ Moderate ^c
Infusion-related AEs	3	820	1.08 (0.77 to 1.51)	0.651	22.3	⊗○○ Low ^{b,c}
<p>* significant P value < 0.05 ^a Downgraded (-1) for inconsistency: Substantial heterogeneity ($I^2 > 50\%$) was found among the trials. ^b Downgraded (-1) for inconsistency: the 95% confidence intervals were wide, the study included no effect and failed to exclude important benefits or serious harmful effects. ^c Downgraded (-1) for imprecision: Potential for small sample bias.</p>						

Anmerkung/Fazit der Autoren

The results of this meta-analysis provide further support for the notion that, compared with single-agent IT, a combination consisting of corticosteroids and doublet IT without biologics improved clinical outcomes in active proliferative LN. However, further studies are needed to identify the patients in whom C + doublet IT including biologics is most efficacious and to unify the definition of renal response to immunosuppressive treatments for LN.

Kommentare zum Review

In die systematische Übersichtsarbeit wurden Studien mit Kindern und Erwachsenen eingeschlossen.

Referenzen

6. Bao H, Liu ZH, Xie HL, Hu WX, Zhang HT, Li LS. Successful treatment of class V+IV lupus nephritis with multitarget therapy. *J Am Soc Nephrol* 2008;19:2001-2010.
7. Rovin BH, Furie R, Latinis K, Looney RJ, Fervenza FC, Sanchez-Guerrero J, et al. Efficacy and safety of rituximab in patients with active proliferative lupus nephritis: the lupus nephritis assessment with rituximab study. *Arthritis Rheum* 2012;64:1215-1226.
25. Liu Z, Zhang H, Liu Z, Xing C, Fu P, Ni Z, et al. Multitarget therapy for induction treatment of lupus nephritis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2015;162:18-26.
26. Rovin BH, Solomons N, Pendergraft 3rd WF, Dooley MA, Tumlin J, Romero-Diaz J, et al. A randomized, controlled double-blind study comparing the efficacy and safety of dose-ranging voclosporin with placebo in achieving remission in patients with active lupus nephritis. *Kidney Int* 2019;95:219-231.
27. Sun J, Zhang H, Ji Y, Gui M, Yi B, Wang J, et al. Efficacy and safety of cyclophosphamide combined with mycophenolate mofetil for induction treatment of class IV lupus nephritis. *Int J Clin Exp Med* 2015;8:21572-21578.
28. Jayne D, Appel G, Chan T, Barkay H, Weiss R, Wofsy D. LB0003 a randomized controlled study of laquinimod in active lupus nephritis patients in combination with standard of care. *Ann Rheum Dis* 2013;72:A164.
29. Li EK, Tam LS, Zhu TY, Li M, Kwok CL, Li TK, et al. Is combination rituximab with cyclophosphamide better than rituximab alone in the treatment of lupus nephritis? *Rheumatology* 2009;48:892-898.
30. Zhang J, Zhao Z, Hu X. Effect of rituximab on serum levels of anti-c1q and antineutrophil cytoplasmic autoantibodies in refractory severe lupus nephritis. *Cell Biochem Biophys* 2015;72:197-201.
31. Furie R, Nicholls K, Cheng TT, Houssiau F, Burgos-Vargas R, Chen SL, et al. Efficacy and safety of abatacept in lupus nephritis: a twelve-month, randomized, double-blind study. *Arthritis Rheumatol* 2014;66:379-389.
32. The ACCESS Trial Group. Treatment of lupus nephritis with abatacept: the abatacept and cyclophosphamide combination efficacy and safety study. *Arthritis Rheumatol* 2014;66:3096-3104.
33. Mysler EF, Spindler AJ, Guzman R, Bijl M, Jayne D, Furie RA, et al. Efficacy and safety of ocrelizumab in active proliferative lupus nephritis: results from a randomized, double-blind, phase III study. *Arthritis Rheum* 2013;65:2368-2379.

Deng J et al., 2018 [1].

Multitarget therapy versus intravenous cyclophosphamide in the induction treatment of lupus nephritis: a metaanalysis of randomized controlled trial

Zielsetzung

[...] to evaluate the efficacy and safety of multitarget therapy versus IVC as induction therapy in different LN pathological classes.

Methodik

Population:

patients who had been diagnosed with SLE according to the criteria of the American College of Rheumatology and biopsy-proven LN class III, IV, V, V+III, or V+IV according to the ISN/RPS 2003 classification

Intervention

TAC plus MMF

Komparator:

IVC

Endpunkte:

- complete renal remission
- change in urine protein
- change in serum albumin
- anti-dsDNA negative conversion rate
- serum C3 normalization rate
- adverse events

Recherche/Suchzeitraum:

[...] searched PubMed, EMBASE, the Cochrane Central Register of Controlled Trials, the China Biology Medicine Database (CBM), and the China National Knowledge Infrastructure Database (CNKI) (all to May 2017) [...].

Qualitätsbewertung der Studien:

The quality of included studies was evaluated using the Cochrane Handbook.

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien: (⇒ Anhang Tabelle 5)

- [...] eight eligible citations (16-21,24,25) [...] were included in the metaanalysis.
- In total, 406 patients were treated with multitarget therapy and 395 were treated with IVC.

Charakteristika der Population:

These eight studies involved a total of 801 patients, including 671 female patients.

Qualität der Studien:

- All of the included studies provided a statement regarding randomization; however, only four studies explained random sequence generation that was computer-generated (16,17,19,25).
- Four trials reported withdrawals and dropouts (16-19).
- The main study limitation was a failure to explain blinding or the lack of a double-blind design.

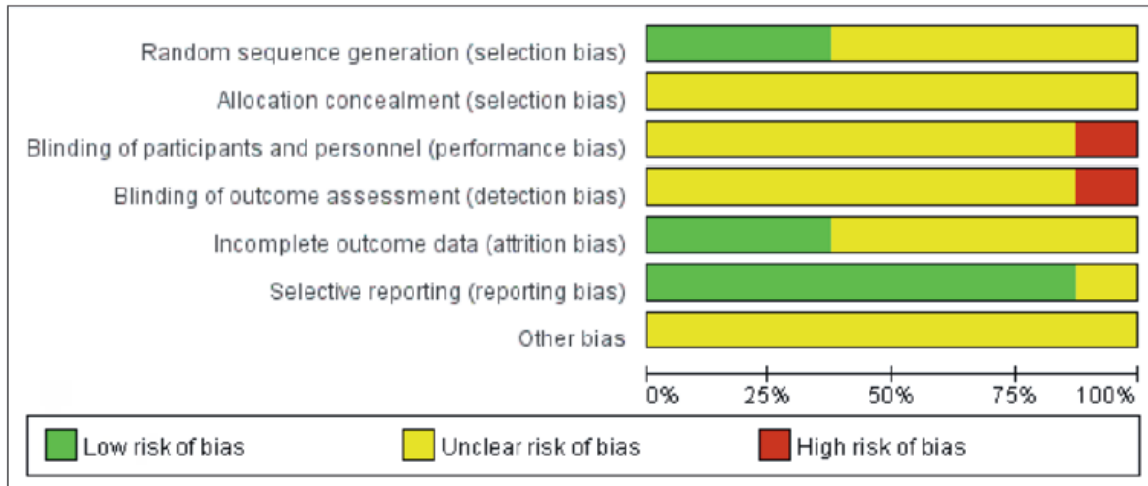


Abbildung 7: Risk of bias graph: review authors' judgements about each risk of bias item presented as percentages across all included studies

Studienergebnisse:

The efficacy of multitarget therapy versus IVC for LN

The complete remission rate was reported in all eight trials. [...] Based on the metaanalysis results, the complete remission rate of the multitarget group was significantly increased compared with the IVC group (RR: 1.94, 95% CI: 1.61-2.33; $P < 0.00001$). Subgroup analysis revealed that multitarget therapy was superior to IVC for including a complete remission of class IV LN (RR: 1.52, 95% CI: 1.10-2.08; $P = 0.01$) and class V LN (RR: 4.24, 95% CI: 1.30-13.88; $P = 0.02$) and significantly superior for class V+IV LN (RR: 2.29, 95% CI: 1.45-3.62; $P = 0.0004$); however, superiority was not observed for class III and class V+III LN.

Two trials reported the changes in urine protein and serum albumin after treatment. Multitarget therapy significantly reduced urine protein (MD: -1.07, 95% CI: -2.01 to -0.13; $P = 0.03$) and increased serum albumin (MD: 1.96, 95% CI: 0.63-3.29; $P = 0.004$) compared with IVC.

The anti-dsDNA negative conversion rates and serum C3 normalization rates were reported by four studies and one study, respectively. Based on the metaanalysis results, the anti-dsDNA negative conversion rate of the multitarget group was significantly increased compared with that of the IVC group (RR: 1.55, 95% CI: 1.06-2.26; $P = 0.02$) and only one group reported serum C3 normalization rates (RR: 1.31, 95% CI: 0.68-2.53; $P = 0.43$).

The safety of multitarget therapy versus IVC for LN

The metaanalysis results indicated that the rates of gastrointestinal symptoms, abnormal liver function, leukopenia, and irregular menstruation were significantly reduced in the multitarget therapy group compared with the IVC group. The rates of infection, alopecia, and hyperglycemia were similar between the two groups. However, the multitarget therapy group more frequently exhibited new onset hypertension compared with the IVC group.

Tabelle 2: Metaanalysis of adverse events

Outcomes	Studies	Multitarget therapy	IVC	Heterogeneity (P, I ²)	RR	95% CI	P-value
Gastrointestinal symptoms	7	42/376	82/365	0.05, 53%	0.51	0.37-0.71	<0.0001
Abnormal liver function	6	11/362	25/351	0.68, 0%	0.44	0.23-0.86	0.02
Leukopenia	7	11/376	34/365	0.31, 16%	0.33	0.18-0.63	0.0006

Infection	7	125/378	133/367	0.35, 10%	0.93	0.78- 1.11	0.42
Irregular menstruation	5	6/279	18/265	0.84, 0%	0.36	0.16- 0.84	0.02
Alopecia	5	11/332	21/321	0.78, 0%	0.52	0.26- 1.05	0.07
Hyperglycemia	3	7/246	6/235	0.54, 0%	1.09	0.39- 3.02	0.87
New-onset hypertension	5	23/304	6/293	0.88, 0%	3.14	1.40- 7.04	0.006
RR < 1 favors multitarget therapy; RR > 1 favors IVC group							

Anmerkung/Fazit der Autoren

Our metaanalysis of current RCTs suggested that multitarget therapy is more effective than IVC for including a complete remission of LN; especially for class V+IV Chinese patients, and exhibits a better safety profile. Further large-scale high-quality RCTs are needed to confirm these results.

Kommentare zum Review

In die systematische Übersichtsarbeit wurden zum Teil Studien mit Jugendlichen und Erwachsenen eingeschlossen.

Alle Patientinnen und Patienten wurden mit Methylprednisolon als Impulstherapie gefolgt von Prednison p.o. behandelt.

Referenzen

16. Liu Z, Zhang H, Liu Z, Xing C, Fu P, Ni Z, et al. Multitarget therapy for induction treatment of lupus nephritis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2015;162:18-26.
17. Bao H, Liu ZH, Xie HL, Hu WX, Zhang HT, Li LS. Successful treatment of class V+IV lupus nephritis with multitarget therapy. *J Am Soc Nephrol* 2008;19:2001-2010.
18. Hu WX, Chen YH, Liu ZZ, Zhang HAT, Chen HP, Zeng CH, et al. A prospective clinical trial of corticosteroids in combination with mycophenolate mofetil dispersible tablets and tacrolimus for the induction treatment of lupus nephritis. *Chin Nephrol Dial Transplant* 2011;20:301-306.
19. Zhao WX, Xu H. Clinical efficacy and safety of lupus nephritis with multi-target therapy. *Journal of Hebei Medical University in Chinese* 2016;37:61-63.
20. Huang JP, Yu YZ, Gao W, Chen W, Hua DJ, Wu YZ, et al. Clinical study on the efficacy and safety of treatment of both proliferative and membranous lupus nephritis with multitarget therapy. *Chin Clin Nephrol* 2017;17:100-104.
21. Jang J, Guo Q, Duan R. Effects of mycophenolate mofetil combined with tacrolimus on immunological indexes and activity index of patients with lupus nephritis. *J Clin Exp Med* 2017;16:367-370.
24. Li M. Efficacy and safety of corticosteroids in combination with mycophenolate mofetil dispersible tablets and tacrolimus for the induction treatment of lupus nephritis. *Chinese Journal of Clinical Rational Drug Use* 2014;7:51-52.
25. Zhang Y, Lin SP, Chen DZ, Liang J. Clinical therapeutic effects of multi-target treatment on type-IV lupus nephritis and the effects on serum IL-6, IL-13, and IL-18 levels. *Chin Clin Nephrol* 2016;16:8-11.

3.3 Leitlinien

Fanouriakis A et al. 2020 [4]. + Kostopoulou M et al., 2020 [8].

EULAR

2019 Update of the Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association– European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ ERA–EDTA) recommendations for the management of lupus nephritis

Fragestellung

To update the 2012 EULAR/ERA–EDTA recommendations for the management of lupus nephritis (LN).

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium
- Interessenskonflikte und mögliche finanzielle Abhängigkeiten dargelegt.
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Literatur
- Formale Konsensusprozesse, jedoch kein externes Begutachtungsverfahren dargelegt
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist dargestellt
- Keine Informationen zur Überprüfung der Aktualität der Leitlinie.

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed: Since this is an update of the 2012 recommendations, we considered all English-language publications between January 2012 and December 2018.

LoE

- Risk of bias tool and Oxford Centre for Evidence-Based Medicine 2011

GoR

Oxford Centre for Evidence-Based Medicine 2011

- A Consistent level 1 studies
- B Consistent level 2 or 3 studies; or extrapolations from level 1 studies
- C Level 4 studies; or extrapolations from level 2 or 3 studies
- D Level 5 evidence; or very inconsistent or inconclusive studies of any level

Empfehlungen

Erwachsene Patienten und Patientinnen

Recommendation/Statement		Level of agreement, mean (SD)
Initial treatment		
4.3 For patients with class III or IV (\pm V) LN, MMF(target dose: 2 to 3 g/day, or MPA at equivalent dose) or low-dose intravenous CY (500 mg every 2 weeks for a total of 6 doses) in combination with glucocorticoids, are recommended as they have the best efficacy/toxicity ratio.	1a/A 1a/A	9.84 (0.37)
4.4 Combination of MMF (target dose: 1 to 2 g/day, or MPA at equivalent dose) with a CNI (especially TAC) is an alternative, particularly in patients with nephrotic-range proteinuria.	1a/B	9.32 (0.93)
4.5 Patients at high risk for kidney failure (reduced GFR, histological presence of crescents or fibrinoid necrosis or severe interstitial inflammation) can be treated as in 4.3–4.4, but high-dose intravenous CY (0.5–0.75 g/m ² monthly for 6 months) can also be considered.	2b/B 1a/B	8.88 (1.56)
4.6 To reduce cumulative glucocorticoid dose, the use of intravenous pulses methylprednisolone (total dose 500–2500 mg, depending on disease severity) is recommended, followed by oral prednisone (0.3–0.5 mg/kg/day) for up to 4 weeks, tapered to \leq 7.5 mg/day by 3 to 6 months.	2b/C	9.48 (0.90)
4.7 In pure class V nephritis, MMF (target dose 2 to 3 g/day; or MPA at equivalent dose), in combination with pulse intravenous methylprednisolone (total dose 500–2500 mg, depending on disease severity) followed by oral prednisone (20 mg/day, tapered to \leq 5 mg/day by 3 months) is recommended as initial treatment due to best efficacy/toxicity ratio.	2a/B 2b/C	9.28 (0.96)
4.8 Alternative options for class V nephritis include intravenous CY, or CNIs (especially TAC) in monotherapy or in combination with MMF/MPA, particularly in patients with nephrotic-range proteinuria.	2b/B 2b/B 1b/B	9.28 (0.92)
4.9 HCQ should be coadministered, at a dose not to exceed 5 mg/kg/day and adjusted for the GFR.	2a/B 3b/C	9.28 (1.40)
Subsequent treatment		
4.10 If improvement after initial treatment is achieved, subsequent immunosuppression is recommended with either MMF/MPA (dose: 1 to 2 g/day)—especially if it was used as initial treatment— or AZA (2 mg/kg/day)—preferred if pregnancy is contemplated—in combination with low-dose prednisone (2.5–5 mg/day) when needed to control disease activity.	1a/A 1a/A	9.80 (0.49)
4.11 Gradual withdrawal of treatment (glucocorticoids first, then immunosuppressive drugs) can be attempted after at least 3 to 5 years therapy in <i>complete clinical response</i> . HCQ should be continued long-term.	2b/C	9.40 (0.75)
Non-responding/refractory disease		
4.13 In case of failure to achieve the treatment goals, thorough evaluation of the possible causes is recommended, including assessment of adherence to treatment and therapeutic drug monitoring.	5/D	9.84 (0.46)
4.14 For active non-responding/refractory disease, treatment may be switched to one of the alternative initial therapies mentioned above, or RTX (1000 mg on days 0 and 14) may be given.	2b/B–C 2b/C	9.64 (0.62)
5.6 Belimumab may be considered as add-on treatment, to facilitate glucocorticoid sparing, control extra-renal lupus activity and decrease the risk for extra-renal flares.	2a/C	8.48 (1.92)

Level of agreement (LoA) for each statement on a 0–10 rating scale (10 being full agreement),

Hydroxychloroquine in lupus nephritis

3.1 Association of HCQ use with risk for LN, baseline parameters and short-term outcomes

Outcome	Evidence and example(s) of effect size	Study design (best, if > 1 study)	References
Renal involvement in SLE	HCQ may be associated with lower occurrence of LN in SLE patients (OR 0.38-0.58 in 2 studies) – one study showed no such association	4	[40,76,77]
Kidney histology	HCQ has been associated with lower risk for tubulointerstitial inflammation on kidney bx (OR 0.27)	5	[78]
Response to treatment	HCQ use may be associated with complete response at 1st year (one study, only in univariable analysis)	5	[24]
Risk for infections	HCQ use may be associated with lower risk for infections (HR 0.78 in one study, only in univariable analysis)	5	[79]

3.1 Association of HCQ use with long-term outcomes

Outcome	Evidence and example(s) of effect size	Study design (best, if > 1 study)	References
ESRD	HCQ use associated with reduced risk for ESRD/CKD or doubling of SCr (adj. HR 0.18-0.40) <ul style="list-style-type: none"> Post-hoc analysis of ALMS RCT (n=370): Lack of treatment with antimalarials had OR=2.4 for treatment failure (death or ESRD or sustained SCr doubling or renal flare or requirement for rescue therapy) during maintenance phase 	2	[40,62,80–83]
Renal flares	Equivocal data regarding protection from renal flares with HCQ use (1 positive + 1 negative study – 1 study showing lower [HCQ] in patients who flared)	5	[84–86]
Mortality	HCQ use associated with reduced risk for death (OR 0.24-0.58)	5	[87,88]

CYC vs. MMF for induction therapy in LN (comparative studies)#

Outcome	Summary of evidence	Study design (best)	Reference
Short-term efficacy	At 6-12 months follow up, comparable efficacy between treatments in terms of remission (CR, PR and CR/PR) (Response rates: CYC 31%-87% MMF 33%-81%)	1	[61,89–110]
	Meta-analysis of 8 trials (n=828) with a median follow-up of 12mo: RR for MMF vs CYC: CR: 1.17 (p=ns), PR: 1.02 (p=ns)	1	[111]
Safety	MMF has been associated with lower risk for ovarian failure and leucopenia, but more GI symptoms In one meta-analysis of 725 patients (7 trials), f-u 6months: RR for MMF vs. CYC: Infections: 0.72 (p=ns), Leukopenia: RR 0.47, Ovarian failure/amenorrhea: RR 0.14, Diarrhea and GI symptoms: RR 2.54	1	[59,61,89,91–101,103,104,106,108,110,111,113–115]
Long-term efficacy	Single RCT (ALMS) followed for 36mo: lower rates of treatment failure in CYC arm (OR 0.5)	2 (n=370)	[82]
	Retrospective studies with follow up >3 years indicate that both induction therapy have similar long-term outcomes (CKD, eGFR, SDI, renal relapse)	5	[112,115–117]
	Repeated kidney biopsies in a cohort of 25 patients with quiescent disease and a f-u >42 months showed a superior effect of CYC on activity index but not on chronicity index	5 (n=25)	[116]
	Single retrospective study reported 10-year renal survival favoring MMF, in patients with ANCA-positive LN (MMF vs. CYC (100% vs. 78.4) p=0.039)	5 (n=49)	[99]

Q5. 'Maintenance' therapies in lupus nephritis? (including dosage of glucocorticoids, and use of CNIs)

5.2.1 MMF vs. AZA for maintenance therapy of LN (comparative)

Outcome	Summary of evidence	Study design (best)	Reference
Relapses	Trend for a more favorable effect of MMF compared to AZA F-u range: 1 - 10 years - Risk of renal relapse significantly greater in AZA (RR 1.83)	1	[86,93,98,111,112]
Renal parameters	Similar risk of ESRD (RR 0.45) and doubling of SCr (RR 0.52) between MMF and AZA, p=ns for both	1	[98,102,111,136,164–166]
Mortality	Comparable risk of mortality (RR 0.58) between MMF and AZA	1	[98,111,136]

10.3.3 Efficacy of other agents in LN

Drug	Summary of evidence	Study design (best)	Sample	Reference
Belimumab	Antiproteinuric effect and fewer renal flares (1.5% vs. 4.9% in the BLISS post-hoc analysis) in a mixed new-onset/refractory population	2 (post-hoc data of BLISS)		[246,247]
	In a subgroup analysis of an RCT (Belimumab+soc vs placebo+soc) proteinuria was reduced in 54.5% in the belimumab group compared to 25.0% in the placebo group	4	39	[248–250]

Pädiatrische Patienten und Patientinnen

Recommendation/Statement		Level of agreement, mean (SD)
10. Management of paediatric patients		
10.1 LN in children is more common at presentation and more severe with increased damage accrual; the diagnosis, management and monitoring are similar to that of adults.	3b/C	9.68 (0.68)
10.2 A coordinated transition programme to adult specialists is essential to ensure adherence to therapy and optimisation of long-term outcomes.	5/D	9.84 (0.37)

Kidney involvement is more common in childhood compared with adult-onset SLE, often as a presenting manifestation, while renal flares are observed in more than 50% of patients.^{120 121} Since the 2012 EULAR/ERA—EDTA recommendations, American and European groups of experts in paediatric SLE and LN have published recommendations for the management of childhood-onset LN; both are largely based on data extrapolation from the studies in adults.^{122 123} Notwithstanding differences between children and adults, the respective statements from the 2012 recommendations remained unchanged; diagnosis, treatment) and monitoring should follow the same principles as in adult disease. For children in adolescence, a transition programme is recommended to ensure adherence and optimal outcomes.

- 120 Elmougy A , Sarhan A , Hammad A , et al . Lupus nephritis in Egyptian children: a 16-year experience. *J Nephrol* 2015;28:557–62.doi:10.1007/s40620-014-0157-x
 pmid:http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25491938 PubMedGoogle Scholar
- 121.⚡ Fiorot FJ , Islabão AG , Pereira RM , et al . Disease presentation of 1312 childhood-onset systemic lupus erythematosus: influence of ethnicity. *Clin Rheumatol* 2019;38:2857–63.doi:10.1007/s10067-019-04631-0 pmid:http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31209708 PubMedGoogle Scholar
- 122.⚡ Groot N , de Graeff N , Marks SD , et al . European evidence-based recommendations for the diagnosis and treatment of childhood-onset lupus nephritis: the SHARE initiative. *Ann Rheum Dis* 2017;76:1965–73.doi:10.1136/annrheumdis-2017-211898
 pmid:http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28877866 Abstract/FREE Full TextGoogle Scholar
- 123.⚡ Mina R , von Scheven E , Ardoin SP , et al . Consensus treatment plans for induction therapy of newly diagnosed proliferative lupus nephritis in juvenile systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res* 2012;64:375–83.doi:10.1002/acr.21558 pmid:http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22162255
 CrossRefPubMedWeb of ScienceGoogle Scholar

Groot N et al., 2017 [6] + Smith et al. 2019 [10]

European evidence-based recommendations for diagnosis and treatment of childhood-onset systemic lupus erythematosus: the SHARE initiative

Zielsetzung/Fragestellung

To provide guidance regarding best practices for the diagnosis and management of paediatric rheumatic diseases.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium
- Interessenskonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt.
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz jedoch nur nach Evidenztyp
- Formale Konsensusprozesse, jedoch kein externes Begutachtungsverfahren dargelegt
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt
- Keine Angaben zur Überprüfung der Aktualität der Leitlinie

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed/MEDLINE, EMBASE and Cochrane databases in July 2013

LoE

Supplementary Table 3: Level of evidence (26, 27)

	For diagnostic/observational studies	For treatment studies
1A	Meta-analysis of cohort studies	Meta-analysis of randomised controlled trials
1B	Meta-analysis of case-control studies	Randomised controlled trial
2A	Cohort studies	Controlled study without randomisation
2B	Case-control studies	Quasi-experimental study
3	Non-comparative descriptive studies	Descriptive study
4	Expert opinion	Expert opinion

GoR

Supplementary Table 4: Strength of recommendations (22)

A	Based on level 1 evidence
B	Based on level 2 evidence or extrapolated from level 1 evidence
C	Based on level 3 evidence or extrapolated from level 1 or 2 evidence
D	Based on level 4 evidence or extrapolated from level 3 or 4 evidence

Empfehlungen

	Level of evidence	Strength	Agreement (%)
Treatment recommendations			
1. All children with lupus should be on hydroxychloroquine routinely.	2A	B	100
2. In all decisions of treatment change or modification, compliance should be actively checked.	3	C	100
3. When it is not possible to taper the prednisone dose, a DMARD should be added to the therapy.	3	C	100
4. Mild/moderate haematological involvement: when haemolysis is present and Hb is lower than normal, a DMARD should be added to the therapy.	3	C	100
5. If rituximab is required, the recommended dose is either 750 mg/m ² /dose (up to a maximum of 1 g) at day 1 and day 15, or 375 mg/m ² /dose once a week for four doses.	3	C	100

General treatment recommendations

It is recommended that all children with lupus should be on HCQ routinely. A systematic review of 95 articles analysing the beneficial and adverse effects of antimalarial therapies such as HCQ in adults with SLE showed a broad spectrum of beneficial effects, such as a higher remission rate, less relapses and less accrual of damage. Additionally, HCQ has a favourable safety profile.⁸⁹ Adult studies show that long-term use of HCQ is relatively safe, although the risk of retinopathy increases with the increasing cumulative dose.⁸⁹ Unfortunately, no such evidence is available for children with cSLE, but studies in patients with juvenile idiopathic arthritis show that doses up to 6 mg/kg/day (based on lean body weight) are safe to use.⁹⁰

When a patient experiences side effects from a drug, choice of therapy will need to be reassessed and switched if necessary. If disease severity is such that tapering of oral prednisolone is not possible despite adequate compliance to oral prednisone and HCQ, addition of a disease-modifying antirheumatic drug (DMARD) is recommended to improve disease control and permit subsequent corticosteroid tapering. Examples of DMARDs often used include mycophenolate mofetil, azathioprine, methotrexate or cyclophosphamide in severe cases.

The use of rituximab has been described in six studies including a total of 115 individual patients with cSLE. All patients had acute, life-threatening symptoms or symptoms that did not respond to standard treatment. Two dose regimens were described, which both proved to be effective and safe in the majority of the patients.^{95–100}

89 Ruiz-Irastorza G, Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, et al. Clinical efficacy and side effects of antimalarials in systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Ann Rheum Dis* 2010;69:20–8.

90 Ziering CL, Rabinowitz LG, Esterly NB. Antimalarials for children: indications, toxicities, and guidelines. *J Am Acad Dermatol* 1993;28(5 Pt 1):764–70.

95 Willems M, Haddad E, Niaudet P, et al. Rituximab therapy for childhood-onset systemic lupus erythematosus. *J Pediatr* 2006;148:623–7.

96 Polido-Pereira J, Ferreira D, Rodrigues AM, et al. Rituximab use in pediatric autoimmune diseases: four case reports. *Ann N Y Acad Sci* 2009;1173:712–20.

97 Podolskaya A, Stadermann M, Pilkington C, et al. B cell depletion therapy for 19 patients with refractory systemic lupus erythematosus. *Arch Dis Child* 2008;93:401–6.

98 Nwobi O, Abitbol CL, Chandar J, et al. Rituximab therapy for juvenile-onset systemic lupus erythematosus. *Pediatr Nephrol* 2008;23:413–9.

99 Marks SD, Patey S, Brogan PA, et al. B lymphocyte depletion therapy in children with refractory systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2005;52:3168–74.

100 Watson L, Beresford MW, Maynes C, et al. The indications, efficacy and adverse events of rituximab in a large cohort of patients with juvenile-onset SLE. *Lupus* 2015;24:10–17.

Treatment recommendation

The evidence for the treatment of NP- Childhood-onset systemic lupus erythematosus (cSLE) in children is especially limited. Recommendations are therefore based principally on adult recommendations for the management of NP-SLE,¹²³ adapted for use in children by the expert panel. [...] When non-SLE-related

causes for neuropsychiatric symptoms or signs are excluded, corticosteroids and immunosuppressive therapy are indicated.¹²³

123 Bertsias GK, Ioannidis JP, Aringer M, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus with neuropsychiatric manifestations: report of a task force of the EULAR standing committee for clinical affairs. *Ann Rheum Dis* 2010;69:2074–8

Fanouriakis A et al., 2019 [3].

EULAR

2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus.

Fragestellung

Our objective was to update the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus (SLE), based on emerging new evidence

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt
- Systematische Suche und Auswahl der Literatur
- Bewertung der Evidenz: „Evidence was categorised based on the design and validity of available studies“; es ist unklar, ob und welches formales Bewertungsinstrument zur Einschätzung der Validität der Studien verwendet wurde
- Formale Konsensusprozesse, aber externes Begutachtungsverfahren nicht dargelegt
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität: The guideline will be reviewed in 5 years' time.

Recherche/Suchzeitraum:

- from 01/2007 until 12/2017, with two exceptions: (1) treatment of skin disease, where an unrestricted date search was performed and (2) renal disease, where search was limited to the period 01/2012–12/2017 (since the EULAR recommendations for LN were published in 2012).

LoE

- Oxford Centre for Evidence-Based Medicine 2011

GoR

- A Consistent level 1 studies
- B Consistent level 2 or 3 studies; or extrapolations from level 1 studies
- C Level 4 studies; or extrapolations from level 2 or 3 studies
- D Level 5 evidence; or very inconsistent or inconclusive studies of any level

Empfehlungen

Recommendations for the management of patients with systemic lupus erythematosus (mit Fokus: Renal disease)



Recommendation/Statement	Level of agreement, mean (SD)
1. Goals of treatment	
1.1 Treatment in SLE should aim at remission or low disease activity (2b/B) and prevention of flares (2b/B) in all organs, maintained with the lowest possible dose of glucocorticoids.	10.0 (0)
1.2 Flares of SLE can be treated according to the severity of organ(s) involvement by adjusting ongoing therapies (glucocorticoids, immunomodulating agents) to higher doses, switching or adding new therapies (2b/C).	9.95 (0.22)
2. Treatment of SLE	
2.1 HCQ	
2.1.1 HCQ is recommended for all patients with SLE (1b/A), unless contraindicated, at a dose not exceeding 5 mg/kg/real BW (3b/C).	9.65 (1.11)
2.1.2 In the absence of risk factors for retinal toxicity, ophthalmological screening (by visual fields examination and/or spectral domain-optical coherence tomography) should be performed at baseline, after 5 years, and yearly thereafter (2b/B).	9.75 (0.70)
2.2 GC	
2.2.1 GC can be used at doses and route of administration that depend on the type and severity of organ involvement (2b/C).	9.95 (0.22)
2.2.2 Pulses of intravenous methylprednisolone (usually 250–1000 mg per day, for 1–3 days) provide immediate therapeutic effect and enable the use of lower starting dose of oral GC (3b/C).	9.85 (0.36)
2.2.3 For chronic maintenance treatment, GC should be minimised to less than 7.5 mg/day (prednisone equivalent) (1b/B) and, when possible, withdrawn.	9.65 (0.65)
2.2.4 Prompt initiation of immunomodulatory agents can expedite the tapering/discontinuation of GC (2b/B).	9.90 (0.30)
2.3 Immunosuppressive therapies	
2.3.1 In patients not responding to HCQ (alone or in combination with GC) or patients unable to reduce GC below doses acceptable for chronic use, addition of immunomodulating/immunosuppressive agents such as <i>methotrexate</i> , (1b/B) <i>azathioprine</i> (2b/C) or <i>mycophenolate</i> (2a/B) should be considered.	9.85 (0.48)
2.3.2 Immunomodulating/immunosuppressive agents can be included in the initial therapy in cases of organ-threatening disease (2b/C).	9.85 (0.48)
2.3.3 <i>Cyclophosphamide</i> can be used for severe organ-threatening or life-threatening SLE as well as 'rescue' therapy in patients not responding to other immunosuppressive agents (2b/C).	9.90 (0.30)
2.4 Biologics	
2.4.1 In patients with inadequate response to standard-of-care (combinations of HCQ and GC with or without immunosuppressive agents), defined as residual disease activity not allowing tapering of glucocorticoids and/or frequent relapses, add-on treatment with <i>belimumab</i> should be considered (1a/A).	9.20 (0.81)
2.4.2 In organ-threatening disease refractory or with intolerance/contraindications to standard immunosuppressive agents, <i>rituximab</i> can be considered (2b/C).	9.85 (0.48)
3.4 Renal disease	
3.4.1 Early recognition of signs of renal involvement and—when present—performance of a diagnostic renal biopsy are essential to ensure optimal outcomes (2b/B).	9.95 (0.22)
3.4.2 <i>Mycophenolate</i> (1a/A) or <i>low-dose intravenous cyclophosphamide</i> (2a/B) are recommended as initial (induction) treatment, as they have the best efficacy/toxicity ratio.	9.85 (0.36)
3.4.3 In patients at high risk for renal failure (reduced glomerular filtration rate, histological presence of fibrous crescents or fibrinoid necrosis, or tubular atrophy/interstitial fibrosis), similar regimens may be considered but high-dose intravenous cyclophosphamide can also be used (1b/A).	9.45 (0.80)
3.4.4 For maintenance therapy, <i>mycophenolate</i> (1a/A) or <i>azathioprine</i> (1a/A) should be used.	9.75 (0.62)
Continued	
3.4.5 In cases with stable/improved renal function but <i>incomplete renal response</i> (persistent proteinuria >0.8–1 g/24 hours after at least 1 year of immunosuppressive treatment), <i>repeat biopsy</i> can distinguish chronic from active kidney lesions (4/C).	9.85 (0.48)
3.4.6 <i>Mycophenolate</i> may be combined with low dose of a calcineurin inhibitor in severe nephrotic syndrome (2b/C) or incomplete renal response (4/C), in the absence of uncontrolled hypertension, high chronicity index at kidney biopsy and/or reduced GFR.	9.50 (0.81)

Renal disease

Patients at high risk of developing renal involvement (males, juvenile lupus onset, serologically active including positivity for anti-C1q antibodies)^{113–115} should be under vigilant monitoring (eg, at least every 3 months) to detect early signs of kidney disease. Following diagnosis, secured with a kidney biopsy, treatment of LN includes an initial induction phase, followed by a more prolonged maintenance phase. MMF and CYC are the IS agents of choice for induction treatment; low-dose CYC (Euro-Lupus regimen, online supplementary table 5) is preferred over high-dose CYC as it has comparable efficacy and lower risk of gonadotoxicity.^{57 116 117} Published data support the use of MMF and high-dose CYC (online supplementary table 5) in severe forms of LN associated with increased risk of progression into end-stage renal disease (reduced glomerular filtration rate, histological presence of fibrous crescents or fibrinoid necrosis, or tubular atrophy/interstitial fibrosis).^{118 119} An early significant drop in UPr (to ≤ 1 g/day at 6 months or ≤ 0.8 g/day at 12 months) is a predictor of favourable long-term renal outcome.^{21 117 120} MMF or AZA may be used as maintenance therapy, with the former associated with fewer relapses;^{121 122} the choice depends on the agent used for induction phase and on patient characteristics, including age, race and wish for pregnancy. In refractory or relapsing disease, RTX may be considered. Following the EULAR recommendations for LN in 2012, several studies have been published regarding the use of CNIs to treat proliferative LN, either alone or in the form of a 'multitarget therapy' (combination of tacrolimus with MMF).^{123–127} These studies were performed almost exclusively in Asian populations and had short follow-up; hence, data have to be corroborated with longer duration studies in multiethnic populations. To this end, at present, CNIs may be considered as second-line agents for induction or maintenance therapy mainly in membranous LN, podocytopathy, or in proliferative disease with refractory nephrotic syndrome,

despite standard-of-care within 3–6 months;^{128 129} in the latter case, they may be used alone or in combination with MMF, since small, observational studies have shown the CNI/MMF combination to be effective in disease refractory to standard therapy.^{130–132} Monitoring SCr and blood levels of CNI to avoid chronic drug toxicity is essential.

Referenzen:

- 21 Dall'Era M, Cisternas MG, Smilek DE, et al. Predictors of long-term renal outcome in lupus nephritis trials: lessons learned from the Euro-Lupus nephritis cohort. *Arthritis Rheumatol* 2015;67:1305–13.
- 57 Tamirou F, Husson SN, Gruson D, et al. Brief report: the Euro-Lupus low-dose intravenous cyclophosphamide regimen does not impact the ovarian reserve, as measured by serum levels of anti-müllerian hormone. *Arthritis Rheumatol* 2017;69:1267–71. 2017;69:1267–71.
- 113 Artim-Esen B, Çene E, Şahinkaya Y, et al. Cluster analysis of autoantibodies in 852 patients with systemic lupus erythematosus from a single center. *J Rheumatol* 2014;41:1304–10.
- 114 Duarte-García A, Barr E, Magder LS, et al. Predictors of incident proteinuria among patients with SLE. *Lupus Sci Med* 2017;4:e000200.
- 115 Tang X, Huang Y, Deng W, et al. Clinical and serologic correlations and autoantibody clusters in systemic lupus erythematosus: a retrospective review of 917 patients in South China. *Medicine* 2010;89:62–7.
- 116 Houssiau FA, Vasconcelos C, D’Cruz D, et al. Immunosuppressive therapy in lupus nephritis: the Euro-Lupus nephritis trial, a randomized trial of low-dose versus high-dose intravenous cyclophosphamide. *Arthritis Rheum* 2002;46:2121–31.
- 117 Houssiau FA, Vasconcelos C, D’Cruz D, et al. The 10-year follow-up data of the Euro-Lupus nephritis trial comparing low-dose and high-dose intravenous cyclophosphamide. *Ann Rheum Dis* 2010;69:61–4.
- 120 Houssiau FA, Vasconcelos C, D’Cruz D, et al. Early response to immunosuppressive therapy predicts good renal outcome in lupus nephritis: lessons from long-term follow-up of patients in the Euro-Lupus nephritis trial. *Arthritis Rheum* 2004;50:3934–40.
- 121 Dooley MA, Jayne D, Ginzler EM, et al. Mycophenolate versus azathioprine as maintenance therapy for lupus nephritis. *N Engl J Med* 2011;365:1886–95.
- 122 Houssiau FA, D’Cruz D, Sangle S, et al. Azathioprine versus mycophenolate mofetil for long-term immunosuppression in lupus nephritis: results from the maintain nephritis trial. *Ann Rheum Dis* 2010;69:2083–9.
- 123 Chen W, Tang X, Liu Q, et al. Short-term outcomes of induction therapy with tacrolimus versus cyclophosphamide for active lupus nephritis: a multicenter randomized clinical trial. *Am J Kidney Dis* 2011;57:235–44.
- 124 Lee YH, Lee HS, Choi SJ, et al. Efficacy and safety of tacrolimus therapy for lupus nephritis: a systematic review of clinical trials. *Lupus* 2011;20:636–40.
- 125 Miyasaka N, Kawai S, Hashimoto H. Efficacy and safety of tacrolimus for lupus nephritis: a placebo-controlled double-blind multicenter study. *Mod Rheumatol* 2009;19:606–15.
- 126 Bao H, Liu Z-H, Xie H-L, et al. Successful treatment of class V+IV lupus nephritis with multitarget therapy. *J Am Soc Nephrol* 2008;19:2001–10.
- 127 Liu Z, Zhang H, Liu Z, et al. Multitarget therapy for induction treatment of lupus nephritis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2015;162:18–26.
- 128 Szeto C-C, Kwan BC-H, Lai FM-M, et al. Tacrolimus for the treatment of systemic lupus erythematosus with pure class V nephritis. *Rheumatology* 2008;47:1678–81.
- 129 Uchino A, Tsukamoto H, Nakashima H, et al. Tacrolimus is effective for lupus nephritis patients with persistent proteinuria. *Clin Exp Rheumatol* 2010;28:6–12.
- 130 Ikeuchi H, Hiromura K, Takahashi S, et al. Efficacy and safety of multi-target therapy using a combination of tacrolimus, mycophenolate mofetil and a steroid in patients with active lupus nephritis. *Mod Rheumatol* 2014;24:618–25.
- 131 Kasitanon N, Boripatkosol P, Louthrenoo W. Response to combination of mycophenolate mofetil, cyclosporin A and corticosteroid treatment in lupus nephritis patients with persistent proteinuria. *Int J Rheum Dis* 2018;21:200–7.
- 132 Mok CC, To CH, Yu KL, et al. Combined low-dose mycophenolate mofetil and tacrolimus for lupus nephritis with suboptimal response to standard therapy: a 12-month prospective study. *Lupus* 2013;22:1135–41

Gordon C et al., 2018 [5].

The British Society for Rheumatology guideline for the management of systemic lupus erythematosus in adults

Leitlinienorganisation/Fragestellung

The aim of this guideline was to produce recommendations for the management of adult lupus patients in the UK that cover the diagnosis, assessment and monitoring of lupus and the treatment of mild, moderate and severe active lupus disease, but which do not imply a legal obligation.

Methodik

Grundlage der Leitlinie:

- Repräsentatives Gremium
- Interessenkonflikte dargelegt, einige Autoren erhielten von Pharmaunternehmen Honorare, Forschungsgelder
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität: The guideline will be reviewed in 5 years' time.

Recherche/Suchzeitraum:

- up to June 2015 (kein Fokus lupus nephritis)

LoE/GoR:

- The recommendations were developed in line with the BSR's Guidelines Protocol, using RCP, SIGN and AGREE II methodology to assess the level of evidence (LOE) and grade of recommendation (GOR).

Sonstige methodische Hinweise

- Focus of the literature review was on non-renal disease, as the EULAR/ERA-EDTA recommendations for LN were published [24] close to the time that we started work on this guideline.
 - guideline development group recommended that patients with LN are managed according to the EULAR/ERA-EDTA recommendations for LN [24] and provide their strengths of agreement (SOAs) with a summary of the most important items in those recommendations
- Die Empfehlungen zu LN in dieser LL basieren nicht auf einer aktuellen Evidenzbasierung; sondern entsprechen den Empfehlungen der EULAR/ERA-EDTA zu LN aus dem Jahr 2012. Diese wurde aktualisiert (siehe Fanouriakis A et al., 2020)

Empfehlungen

Strength of agreement with key points of the EULAR/ ERA-EDTA **recommendations for the management of LN** [24] (Table 3)

Referenzen:

24 Bertsias GK, Tektonidou M, Amoura Z et al. Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of adult and paediatric lupus nephritis. Ann Rheum Dis 2012;71:1771-82.

TABLE 3 Strength of agreement of authors with the main EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of LN

Management of SLE patients with renal involvement	SOA ^a
Assessment of renal involvement	
1. Indications for first renal biopsy in SLE	97
Any sign of renal involvement—in particular, urinary findings such as reproducible proteinuria ≥ 0.5 g/24 h, especially with glomerular haematuria and/or cellular casts—should be an indication for renal biopsy. Renal biopsy is indispensable since, in most cases, clinical, serologic and laboratory tests cannot accurately predict renal biopsy findings.	
2. Pathological assessment of kidney biopsy	98
The use of the International Society of Nephrology/Renal Pathology Society (ISN/RPS) 2003 classification system is recommended, with assessment not only of active and chronic glomerular and tubulointerstitial changes, but also of vascular lesions associated with aPLs/APS.	
Treatment of renal involvement	
3. Indications and goals of immunosuppressive treatment in LN	98
3.1 Initiation of immunosuppressive treatment should be guided by a diagnostic renal biopsy. Immunosuppressive agents are recommended in class III _A or III _{A,C} (\pm V) and IV _A or IV _{A,C} (\pm V) nephritis, and also in pure class V nephritis if proteinuria exceeds 1 g/24 h despite the optimal use of renin-angiotensin-aldosterone system blockers.	
3.2 The ultimate goals of treatment in LN are long-term preservation of renal function, prevention of disease flares, avoidance of treatment-related harms and improved quality of life and survival. Treatment should aim for complete renal response with UPCR < 50 mg/mol and normal or near-normal (within 10% of normal GFR if previously abnormal) renal function. Partial renal response, defined as $\geq 50\%$ reduction in proteinuria to subnephrotic levels and normal or near-normal renal function, should be achieved preferably by 6 months but no later than 12 months following initiation of treatment.	98
4. Treatment of adult LN—initial treatment	
4.1 For patients with class III _A or III _{A,C} (\pm V) and class IV _A or IV _{A,C} (\pm V) LN, mycophenolic acid (MPA) (MMF target dose: 3 g/day for 6 months, or MPA sodium at equivalent dose) or low-dose i.v. CYC (total dose 3 g over 3 months), in combination with glucocorticoids, are recommended as initial treatment as they have the best efficacy/toxicity ratio.	93
4.2 In patients with adverse prognostic factors (acute deterioration in renal function, substantial cellular crescents and/or fibrinoid necrosis), similar regimens may be used, but CYC can also be prescribed monthly at higher doses (0.75–1 g/m ²) for 6 months or orally (2–2.5 mg/kg/day) for 3 months.	92
4.3 To increase efficacy and reduce cumulative glucocorticoid doses, treatment regimens should be combined initially with three consecutive pulses of i.v. methylprednisolone 500–750 mg, followed by oral prednisone 0.5 mg/kg/day for 4 weeks, reducing to ≤ 10 mg/day by 4–6 months	98
4.4 In pure class V nephritis with nephrotic-range proteinuria, MPA (MMF target dose 3 g/day for 6 months) in combination with oral prednisone (0.5 mg/kg/day) may be used as initial treatment based on better efficacy/toxicity ratio. CYC or calcineurin inhibitors (cyclosporin, tacrolimus) or rituximab are recommended as alternative options or for non-responders.	95
4.5 AZA (2 mg/kg/day) may be considered as an alternative to MPA or CYC in selected patients without adverse prognostic factors (as defined 4.2), or when these drugs are contraindicated, not tolerated or unavailable. AZA use is associated with a higher flare risk.	96
Subsequent treatment	
4.6 In patients improving after initial treatment, subsequent immunosuppression is recommended with either MPA at lower doses (initial target MMF dose 2 g/day) or AZA (2 mg/kg/day) for at least 3 years, in combination with low-dose prednisone (5–7.5 mg/day). Gradual drug withdrawal, glucocorticoids first, can then be attempted.	97
4.7 Patients who responded to initial treatment with MPA should remain on MPA unless pregnancy is contemplated, in which case they should switch to AZA at least 3 months prior to conception.	98
4.8 Calcineurin inhibitors can be considered in pure class V nephritis.	93
Refractory disease	
4.9 For patients who fail treatment with MPA or CYC, either because of lack of effect (as defined above) or due to adverse events, we recommend that the treatment is switched from MPA to CYC, or CYC to MPA, or that rituximab be given.	95
5. Adjunct treatment in patients with LN	
5.1 Angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers are indicated for patients with proteinuria (UPCR > 50 mg/mmol) or hypertension.	98
6. Management of end-stage renal disease in LN	
6.1 All methods of renal replacement treatment can be used in lupus patients, but there may be increased risk of infections in peritoneal dialysis patients still on immunosuppressive agents, and vascular access thrombosis in patients with aPLs.	98
6.2 Transplantation should be performed when lupus activity has been absent, or at a low level, for at least 3–6 months, with superior results obtained with living donor and pre-emptive transplantation. aPLs should be sought during transplant preparation because they are associated with an increased risk of vascular events in the transplanted kidney.	96
7. APS-associated nephropathy in SLE	
7.1 In patients with lupus and APS-associated nephropathy (APSN), HCQ and/or antiplatelet/anticoagulant treatment should be considered.	91

^aReproduced from Bertsias *et al.* Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association–European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of adult and paediatric lupus nephritis. *Ann Rheum Dis* 71: 771–82. Copyright 2012, with permission from BMJ Publishing Group Ltd [24]. Numbers are mean (s.d.) and median (IQR) agreement level among authors. A score of 10 represents the highest SOA. GFR: glomerular filtration rate; SOA: strength of agreement; UPCr: urine protein:creatinine ratio.

Recommendations for the management of mild SLE

(i) Treatments to be considered for the management of mild non_organ-threatening disease include the disease-modifying drugs HCQ (1 ++/A) and MTX (1+/A), and short courses of NSAIDs (3/D) for symptomatic control. These drugs allow for the avoidance of or dose reduction of CSs (SOA 94%).

(ii) Prednisolone treatment at a low dose of ≤ 7.5 mg/day may be required for maintenance therapy (2+/C). Topical preparations may be used for cutaneous manifestations, and IA injections for arthritis (4/D) (SOA 93%).

(iii) High_Sun Protection Factor (SPF) UV-A and UV-B sunscreen are important in the management and prevention of UV radiation_induced skin lesions (2 ++/B). Patients must also be advised about sun avoidance and the use of protective clothing (4/D) (SOA 97%).

Recommendations for the management of moderate SLE

(i) The management of moderate SLE involves higher doses of prednisolone (up to 0.5 mg/kg/day) (2+/C), or the use of i.m. (4/D) or i.v. doses of methylprednisolone (MP) (2+/C). Immunosuppressive agents are often required to control active disease and are steroid-sparing agents (2+/C). They can also reduce the risk of long-term damage accrual (4/D) (SOA 98%).

(ii) MTX (1+/A), AZA (2+/C), MMF (2 ++/B), cyclosporin (2+/C) and other calcineurin inhibitors (3/D) should be considered in cases of arthritis, cutaneous disease, serositis, vasculitis or cytopaenias if HCQ is insufficient (SOA 97%).

(iii) For refractory cases, belimumab (1+/B) or rituximab (2+/C) may be considered (SOA 98%).

Recommendations for the management of severe SLE

- (i) Patients who present with severe SLE, including renal and NP manifestations, need thorough investigation to exclude other aetiologies, including infection (4/D). Treatment is dependent on the underlying aetiology (inflammatory and/or thrombotic), and patients should be treated accordingly with immunosuppression and/or anticoagulation, respectively (4/D) (SOA 98%).
- (ii) Immunosuppressive regimens for severe active SLE involve i.v. MP (2+/C) or high-dose oral prednisolone (up to 1 mg/kg/day) (4/D) to induce remission, either on their own or more often as part of a treatment protocol with another immunosuppressive drug (4/D) (SOA 98%).
- (iii) MMF or CYC are used for most cases of LN and for refractory, severe non-renal disease (2++/B) (SOA98%).
- (iv) Biologic therapies belimumab (1+/B) or rituximab (2+/C) may be considered, on a case-by-case basis, where patients have failed to respond to other immunosuppressive drugs, due to inefficacy or intolerance (SOA 98%).
- (v) IVIG (2-/D) and plasmapheresis (3/D) may be considered in patients with refractory cytopenias, thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) (1+/B), rapidly deteriorating acute confusional state and the catastrophic variant of APS (SOA 93%).

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 11 of 12, November 2021) am 26.11.2021

#	Suchfrage
1	[mh "Lupus Erythematosus, Systemic"]
2	(lupus OR glomerulonephriti* OR SLE OR (libman NEXT sacks)):ti,ab,kw
3	#1 OR #2
4	#3 with Cochrane Library publication date from Nov 2016 to present, in Cochrane Reviews

Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 26.11.2021

verwendete Suchfilter:

Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 02.01.2020.

#	Suchfrage
1	lupus erythematosus, systemic/therapy[mh]
2	((lupus[tiab]) AND (((erythemato*[tiab]) OR sle[tiab]) OR nephriti*[tiab] OR nephropat*[tiab] OR kidney*[tiab] OR renal[tiab]) OR glomerulonephriti*[tiab]))
3	"libman sacks"[tiab]
4	#2 OR #3
5	(#4) AND ((treatment*[tiab] OR treating[tiab] OR treated[tiab] OR treat[tiab] OR treats[tiab] OR treatab*[tiab] OR therapy[tiab] OR therapies[tiab] OR therapeutic*[tiab] OR monotherap*[tiab] OR polytherap*[tiab] OR pharmacotherap*[tiab] OR effect*[tiab] OR efficacy[tiab] OR management[tiab] OR drug*[tiab]))
6	#1 OR #5
7	(#6) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[ti] OR systematic literature review[ti] OR this systematic review[tw] OR pooling project[tw] OR (systematic review[tiab] AND review[pt]) OR meta synthesis[ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review[tw] OR integrative research review[tw] OR rapid review[tw] OR umbrella review[tw] OR consensus development conference[pt] OR practice guideline[pt] OR drug class reviews[ti] OR cochrane database syst rev[ta] OR acp journal club[ta] OR health technol assess[ta] OR evid rep technol assess summ[ta] OR jbi database system rev implement rep[ta]) OR (clinical guideline[tw] AND management[tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine[mh] OR best practice*[ti] OR evidence synthesis[tiab]) AND (review[pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms[mh] OR therapeutics[mh] OR evaluation study[pt] OR validation study[pt] OR guideline[pt] OR pmcbook)) OR ((systematic[tw] OR systematically[tw] OR critical[tiab] OR (study selection[tw]) OR (predetermined[tw] OR inclusion[tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri*[tw] OR main outcome measures[tw] OR standard of care[tw] OR standards of care[tw]) AND (survey[tiab] OR surveys[tiab] OR overview*[tw] OR review[tiab] OR reviews[tiab] OR search*[tw] OR

#	Suchfrage
	handsearch[tw] OR analysis[ti] OR critique[tiab] OR appraisal[tw] OR (reduction[tw] AND (risk[mh] OR risk[tw])) AND (death OR recurrence))) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR publication [tiab] OR bibliography[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR pooled data[tw] OR unpublished[tw] OR citation[tw] OR citations[tw] OR database[tiab] OR internet[tiab] OR textbooks[tiab] OR references[tw] OR scales[tw] OR papers[tw] OR datasets[tw] OR trials[tiab] OR meta-analy*[tw] OR (clinical[tiab] AND studies[tiab]) OR treatment outcome[mh] OR treatment outcome[tw] OR pmcbook)) NOT (letter[pt] OR newspaper article[pt]) OR Technical Report[ptyp] OR ((((((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab]))) OR (((((((((((HTA[tiab]) OR technology assessment*[tiab]) OR technology report*[tiab]) OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab]) OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab]))) OR (((review*[tiab] OR overview*[tiab]) AND ((evidence[tiab] AND based[tiab]))))))))
8	(#7) AND ("2016/11/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
9	(#8) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
10	(#9) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Leitlinien in Medline (PubMed) am 26.11.2021

verwendete Suchfilter:

Konsentierter Standardfilter für Leitlinien (LL), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 21.06.2017.

#	Suchfrage
1	lupus erythematosus, systemic[mh]
2	((lupus[tiab]) AND (((erythemato*[tiab]) OR sle[tiab]) OR nephriti*[tiab] OR nephropat*[tiab] OR kidney*[tiab] OR renal[tiab] OR systemic[tiab] OR disseminatus[tiab] OR glomerulonephriti*[tiab]))
3	"libman sacks"[tiab]
4	#1 OR #2 OR #3
5	(#4) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
6	(#5) AND ("2016/11/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
7	(#6) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 26.11.2021

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL)

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)

- ECRI Guidelines Trust (ECRI)
- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

Referenzen

1. **Deng J, Luo L, Zhu L, Xie H, xie H.** Multitarget therapy versus intravenous cyclophosphamide in the induction treatment of lupus nephritis: a metaanalysis of randomized controlled trials. *Turk J Med Sci* 2018;48(5):901-910.
2. **Deng J, Xie H, Zhu L, Luo L, Xie H.** Maintenance therapy for lupus nephritis with mycophenolate mofetil or azathioprine. A meta-analysis. *Clin Nephrol* 2019;91(3):172-179.
3. **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. *Ann Rheum Dis* 2019;78(6):736-745.
4. **Fanouriakis A, Kostopoulou M, Cheema K, Anders HJ, Aringer M, Bajema I, et al.** 2019 Update of the Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of lupus nephritis. *Ann Rheum Dis* 2020;79(6):713-723.
5. **Gordon C, Amissah-Arthur MB, Gayed M, Brown S, Bruce IN, D'Cruz D, et al.** The British Society for Rheumatology guideline for the management of systemic lupus erythematosus in adults. *Rheumatology (Oxford)* 2018;57(1):e1-e45.
6. **Groot N, de Graeff N, Avcin T, Bader-Meunier B, Brogan P, Dolezalova P, et al.** European evidence-based recommendations for diagnosis and treatment of childhood-onset systemic lupus erythematosus: the SHARE initiative. *Ann Rheum Dis* 2017;76(11):1788-1796.
7. **Jiang YP, Zhao XX, Chen RR, Xu ZH, Wen CP, Yu J.** Comparative efficacy and safety of mycophenolate mofetil and cyclophosphamide in the induction treatment of lupus nephritis: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2020;99(38):e22328.
8. **Kostopoulou M, Fanouriakis A, Cheema K, Boletis J, Bertsias G, Jayne D, et al.** Management of lupus nephritis: a systematic literature review informing the 2019 update of the joint EULAR and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations. *RMD Open* 2020;6(2):e001263.
9. **Liu B, Ou Q, Tang Y, Fu S, Liang P, Yu Y, et al.** Corticosteroids combined with doublet or single-agent immunosuppressive therapy for active proliferative lupus nephritis. *Clin Rheumatol* 2019;38(9):2519-2528.
10. **Smith EMD, Sen ES, Pain CE.** Diagnosis and treatment of childhood-onset systemic lupus erythematosus (European evidence-based recommendations from the SHARE initiative). *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 2019;104(5):259-264.
11. **Teng S, Tian Y, Luo N, Zheng Q, Shao M, Li L.** Efficacy and safety of an anti-CD20 monoclonal antibody, rituximab, for lupus nephritis: a meta-analysis [Online ahead of print]. *Int J Rheum Dis* 2021.
12. **Tunnicliffe DJ, Palmer SC, Henderson L, Masson P, Craig JC, Tong A, et al.** Immunosuppressive treatment for proliferative lupus nephritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2018(6):Cd002922. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD002922.pub4>.

13. **Zhang H, Zhou M, Han X, Yang Y, Yu X.** Mycophenolate mofetil in the treatment of Chinese patients with lupus nephritis: a PRISMA-compliant meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2020;99(33):e21121.

-
- [A] **Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al.** PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. *Syst Rev* 2021;10(1):39. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z>
- [B] **McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C.** PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. *J Clin Epidemiol* 2016;75:40-46. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.021>

Anhang

Tabelle 1: Basic characteristics of the included randomized clinical trials (Liu B et al., 2019 [9]).

Study	Follow up (mo)	The type of LN	Regimen (drug dose)	No. of patients	Age (yr)	F (n)	Duration of LN	SCr ($\mu\text{mol/L}$)	Urinary protein (g/day)/UPCR (g/g)	SLE-DAI score	Anti-dsDNA positive (%)
AURA-LV Study [26]	6	Class III, IV, V, V + III/IV	C + VCS (39.5 mg bid) + MMF	88	30.6 ^a	81	3.2 ^a yr	-	4.48 ^{a,d}	-	-
			C + VCS (23.7 mg bid) + MMF	89	31.4 ^a	76	4.2 ^a yr	-	5.16 ^{a,d}	-	-
			C + placebo + MMF	88	33.1 ^a	73	3.5 ^a yr	-	4.43 ^{a,d}	-	-
Sun et al. [27]	6	Class IV	C + IVCY + MMF	42	31.9 ^a	38	0.5-24 mo	128.0 ^a	2.04 ^{a,c}	14.1 ^a	-
			C + IVCY	40	33.3 ^a	37	0.5-24 mo	118.0 ^a	2.45 ^{a,c}	13.8 ^a	-
Liu et al. [25]	6	Class III, IV, V, V + III/IV	C + MMF + tacrolimus	181	30.3 ^b	168	2 ^b mo	69.0 ^b	3.44 ^{b,c}	16.0 ^b	59.2
			C + IVCY	181	33.6 ^b	161	3 ^b mo	72.5 ^b	3.68 ^{b,c}	15.0 ^b	63.1
Zhang et al. [30]	12	Refractory Class V + III/IV	C + RTX + IVCY	42	38.7 ^a	31	-	115.08 ^a	4.82 ^{a,c}	14.90 ^a	-
			C + IVCY	42	39.1 ^a	29	-	116.39 ^a	4.91 ^{a,c}	14.48 ^a	-
The ACCESS Trial Group [32]	6	Class III, IV, V + III/IV	C + abatacept + (IVCY-AZA)	66	32.0 ^a	58	Time from onset of LN <1 yr (n) 47	106.1 ^a	3.8 ^{a,c}	-	75
			C + placebo + (IVCY-AZA)	68	32.7 ^a	64	Time from onset of LN <1 yr (n) 48	114.9 ^a	4.5 ^{a,c}	-	75
Furie et al. [31]	12	Class III, IV, V + III/IV	C + abatacept + (30/10) ^e + MMF	99	31.0 ^a	84	-	79.6 ^b	3.9 ^{a,d}	-	-
			C + abatacept + (10/10) ^f + MMF	99	30.5 ^a	86	-	70.7 ^b	4.3 ^{a,d}	-	-
			C + placebo + MMF	100	31.8 ^a	81	-	70.7 ^b	3.6 ^{a,d}	-	-
Mysler et al. [33]	12	Class III, IV, V + III/IV	C + ocrelizumab (1000 mg) + (IVCY-AZA)/MMF	128	30.6 ^a	110	0.7 ^b yr	88.4 ^a	2.9 ^{b,d}	-	-
			C + ocrelizumab (400 mg) + (IVCY-AZA)/MMF	127	31.9 ^a	115	0.8 ^b yr	88.4 ^a	3.0 ^{b,d}	-	-
			C + placebo + (IVCY-AZA)/MMF	126	31.3 ^a	107	0.6 ^b yr	79.6 ^a	2.7 ^{b,d}	-	-
Jayne et al. [28]	6	Active	C + laquinimod + MMF	31	-	-	-	-	-	-	-
			C + placebo + MMF	15	-	-	-	-	-	-	-
Rovin et al. [7]	12	Class III, IV, V + III/IV	C + RTX + MMF	72	31.8 ^a	63	11.1 ^b mo	88.4 ^a	3.8 ^{a,d}	-	-
			C + placebo + MMF	72	29.4 ^a	67	5.4 ^b mo	88.4 ^a	4.2 ^{a,d}	-	-
Li et al. [29]	12	Class III, IV, V + III/IV	C + RTX + IVCY	10	39.6 ^a	9	9.9 ^a yr	134.8 ^a	3.8 ^{a,c}	10.3 ^a	-
			C + RTX	9	40.3 ^a	9	6.9 ^a yr	99.8 ^a	4.1 ^{a,c}	8.5 ^a	-
Bao et al. [6]	9	Class IV + V	C + MMF + tacrolimus	20	27.2 ^a	16	30.0 ^b mo	76.9 ^a	4.41 ^{a,c}	14.9 ^a	60
			C + IVCY	20	30.6 ^a	18	26.0 ^b mo	78.7 ^a	4.10 ^{a,c}	14.0 ^a	60

^a Expressed as mean values

^b Expressed as median values

^c The values of urinary protein (g/day)

^d The values of UPCR (g/g)

^e Abatacept administered at 30 mg/kg on days 1, 15, 29, and 57 followed by abatacept administered at approximately 10 mg/kg on days 85, 113, 141, 169, 197, 225, 253, 281, 309, and 337

^f Abatacept administered at approximately 10 mg/kg on all infusion days

Tabelle 2: Efficacies of the two treatments (Liu B et al., 2019 [9]).

Outcomes	No. of trials	No. of participants	Relative effect			GRADE
			Ratio (95% CI)	P value	I ² , %	
Complete response rate	10	1651	RR 1.40 (1.09 to 1.79)	< 0.01**	57	⊕⊕⊕○ Moderate ^a
Partial response rate	9	1386	RR 1.03 (0.87 to 1.23)	0.716	26.3	⊕⊕⊕○ Moderate ^b
Overall response rate	10	1432	RR 1.22 (1.09 to 1.35)	< 0.01**	30.5	⊕⊕⊕⊕ High
Change from baseline in SLE-DAI scores	2	446	SMD -0.49 (-0.68 to -0.30)	< 0.01**	19.9	⊕⊕⊕○ Moderate ^c
Negative conversion ratio of anti-dsDNA	4	437	RR 1.34 (1.06 to 1.69)	0.014*	0	⊕⊕⊕○ Moderate ^c

* Significant P value < 0.05
** Significant P value < 0.01
^a Downgraded (-1) for inconsistency: substantial heterogeneity (I² > 50%) was found among the trials.
^b Downgraded (-1) for inconsistency: the 95% confidence intervals were wide; the study included no effect and failed to exclude important benefits or serious harmful effects.
^c Downgraded (-1) for imprecision: potential for small sample bias