



IQWiG-Berichte – Nr. 1375

**Anifrolumab
(systemischer Lupus
erythematoses) –**

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dossierbewertung

Auftrag: A22-35
Version: 1.0
Stand: 28.06.2022

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Anifrolumab (systemischer Lupus erythematoses) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

30.03.2022

Interne Auftragsnummer

A22-35

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung

- Manfred Gogol, Klinik für Unfallchirurgie, Alterstraumazentrum, Medizinische Hochschule Hannover

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

Beteiligung von Betroffenen

Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen ein.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Jana Göbel
- Nadia Abu Rajab
- Tatjana Hermanns
- Florina Kerekes
- Stefan Kobza
- Mattea Patt
- Volker Vervölgyi
- Katharina Wölke

Schlagwörter

Anifrolumab, Lupus Erythematoses – Systemischer, Nutzenbewertung, NCT02446912, NCT02446899, NCT01438489, NCT02794285

Keywords

Anifrolumab, Lupus Erythematosus – Systemic, Benefit Assessment, NCT02446912, NCT02446899, NCT01438489, NCT02794285

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abbildungsverzeichnis	vi
Abkürzungsverzeichnis	vii
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	3
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	3
2.2 Fragestellung	8
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	8
2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	18
2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	19
3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	20
3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	20
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	20
3.1.2 Therapeutischer Bedarf	20
3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	20
3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	25
3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)	25
3.2.1 Behandlungsdauer	25
3.2.2 Verbrauch	26
3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	26
3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	27
3.2.5 Jahrestherapiekosten.....	27
3.2.6 Versorgungsanteile	28
4 Zusammenfassung der Dossierbewertung	29
4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete	29
4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	29

4.3	Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	30
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	31
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	34
5	Literatur	36
Anhang A	Suchstrategien.....	41
Anhang B	Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien	42
Anhang C	Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige).....	54

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Anifrolumab.....	3
Tabelle 3: Anifrolumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	7
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Anifrolumab.....	8
Tabelle 5: Anifrolumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	19
Tabelle 6: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.....	20
Tabelle 7: Anifrolumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	29
Tabelle 8: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	30
Tabelle 9: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	31
Tabelle 10: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Anifrolumab + Standardtherapie vs. Placebo + Standardtherapie.....	42
Tabelle 11: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Anifrolumab + Standardtherapie vs. Placebo + Standardtherapie.....	45
Tabelle 12: Charakterisierung der Studienpopulationen sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Anifrolumab + Standardtherapie vs. Placebo + Standardtherapie, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente.....	50

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Studienpool des pU für den adjustierten indirekten Vergleich zwischen Anifrolumab + Standardtherapie und Belimumab + Standardtherapie über den Brückenkompator Placebo + Standardtherapie	16

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACR	American College of Rheumatology
anti-dsDNA	Autoantikörper mit Spezifität für Doppelstrang-DNA (Desoxyribonukleinsäure)
BICLA	BILAG-based Composite Lupus Assessment
BILAG	British Isles Lupus Assessment Group
BKK	Betriebskrankenkasse
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
ICD-10	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
M-SLEDAI	Modified Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index
NSAIDs	Non steroidal anti inflammatory Drugs (nicht steroidale Antirheumatika)
OCS	orale Kortikosteroide
PGA	Physician's Global Assessment
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
SLE	systemischer Lupus erythematoses
SLEDAI-2K	Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index – Revised Version
SRI	Systemic Lupus Erythematosus Responder Index
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Anifrolumab gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 30.03.2022 übermittelt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach

Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 5 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 4 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.5	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Kapitel 3 – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Abs. 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]). Kommentare zum Dossier und zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Anifrolumab gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 30.03.2022 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Anifrolumab als Add-on-Therapie im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit moderatem bis schwerem, aktivem Autoantikörper-positivem systemischem Lupus erythematoses (SLE), die bereits eine Standardtherapie erhalten.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Anifrolumab

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Add-on-Therapie zur Behandlung von Erwachsenen mit moderatem bis schwerem, aktivem Autoantikörper-positivem SLE, die bereits eine Standardtherapie erhalten ^b	eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Organbefalls, der Vortherapie und der Krankheitsaktivität unter Auswahl der folgenden Wirkstoffe: Hydroxychloroquin, Chloroquin, NSAIDs, Glukokortikoide, Azathioprin, Belimumab ^c
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Im Anwendungsgebiet des SLE stellen Patientinnen und Patienten mit LN eine gesonderte Patientenpopulation dar. Die LN ist eine Organmanifestation (moderater bis schwerer Nierenbefall) des SLE, für die in Abgrenzung zu anderen Organmanifestationen spezifische Therapieempfehlungen bestehen. Der G-BA geht derzeit davon aus, dass die LN nicht Teil des angefragten Anwendungsgebiets ist. c. Eine Fortführung einer unzureichenden Therapie entspricht nicht der bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Bei Versagen der konventionellen Therapie (Hydroxychloroquin, Chloroquin, NSAIDs, Glukokortikoide, Azathioprin) sollte Belimumab zur Anwendung kommen. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; LN: Lupus-Nephritis; NSAIDs: nicht steroidale Antirheumatika; pU: pharmazeutischer Unternehmer; SLE: systemischer Lupus erythematoses	

Der pU folgt der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer von 1 Jahr herangezogen.

Ergebnisse

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools ergab keine relevante Studie für die Bewertung des Zusatznutzens von Anifrolumab im Vergleich zur zweckmäßigen

Vergleichstherapie. Im Gegensatz dazu zieht der pU die Metaanalyse der 3 RCTs TULIP-1, TULIP-2 und MUSE zur Bewertung des Zusatznutzens heran und stellt die Extensionsstudie TULIP SLE LTE sowie einen adjustierten indirekten Vergleich von Anifrolumab gegenüber Belimumab über den Brückenkomparator Placebo + Standardtherapie ergänzend dar.

Im Folgenden werden die vom pU eingeschlossenen Studien näher beschrieben und begründet, warum die vom pU vorgelegte Evidenz nicht zur Bewertung des Zusatznutzens geeignet ist.

Vom pU vorgelegte Evidenz für den direkten Vergleich

Studien TULIP-1, TULIP-2 und MUSE

Die Studien TULIP-1, TULIP-2 und MUSE sind multizentrische, randomisierte, doppelblinde Studien mit 52-wöchiger Behandlungsdauer zum Vergleich von Anifrolumab als Add-on-Therapie zur Standardtherapie mit Placebo + Standardtherapie. Eingeschlossen wurden Erwachsene mit chronischem, moderatem bis schwerem Autoantikörper-positivem SLE unter einer stabilen Vortherapie bestehend aus mindestens 1 Präparat oder einer Kombination aus Antimalariamittel, Immunsuppressiva oder oralen Kortikosteroiden (OCS). Die Diagnose SLE wurde anhand der American College of Rheumatology (ACR) Kriterien gestellt. Laut Einschlusskriterien musste die Krankheitsaktivität des SLE beim Screening ≥ 6 gemäß Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index – Revised Version (SLEDAI-2K) Score und ≥ 4 gemäß klinischem SLEDAI-2K-Score betragen. Zudem musste beim Screening eine British Isles Lupus Assessment Group (BILAG) 2004 A-Bewertung in ≥ 1 Organsystem oder eine BILAG-2004 B-Bewertung in ≥ 2 Organsystemen sowie ein Physician's Global Assessment (PGA) ≥ 1 vorliegen.

Zweckmäßige Vergleichstherapie in den Studien TULIP-1, TULIP-2 und MUSE nicht umgesetzt

Patientinnen und Patienten mussten vor Studieneinschluss bereits eine stabile Standardtherapie erhalten, um in die Studien TULIP-1, TULIP-2 oder MUSE eingeschlossen zu werden. Diese Standardtherapie konnte aus 1 oder einer Kombination der folgenden Präparate bestehen: Antimalariamittel, Immunsuppressiva, OCS. Des Weiteren war maximal 1 verschreibungspflichtiges nicht steroidales Antirheumatikum (NSAID) in einer stabilen Dosierung erlaubt. Die Dosierung von Antimalariamittel und Immunsuppressiva musste bis Woche 52, in der Studie MUSE bis Tag 169, stabil gehalten werden. Die Anfangsdosis von OCS, als weiterer Bestandteil der Standardtherapie, durfte im Studienverlauf nur im Fall einer Stoßtherapie überschritten werden. Allerdings waren der mögliche Zeitraum und die erlaubte Anzahl der Stoßtherapien stark reglementiert. In den Studien TULIP-1 und TULIP-2 wurde von Anpassungen der Standardtherapie über die Protokollvorgaben hinaus explizit abgeraten. Die Verabreichung von Biologika, und somit auch von Belimumab, war in allen 3 Studien explizit nicht erlaubt.

Die möglichen bzw. erlaubten Anpassungen während der Studie waren jeweils sehr stark eingeschränkt und die Umsetzung einer patientenindividuellen Therapie war durch die strikten Protokollvorgaben nicht sichergestellt. Insbesondere Belimumab stand den Patientinnen und

Patienten in den Studien nicht als mögliche Therapieoption zur Verfügung. Basierend auf den Patientencharakteristika zu Studienbeginn in den Studien TULIP-1, TULIP-2 und MUSE ist davon auszugehen, dass Belimumab für einen relevanten Anteil an Patientinnen und Patienten infrage gekommen wäre. Im Studienverlauf liegen zu wenige Angaben zur Krankheitsaktivität vor, um beurteilen zu können, bei wie vielen Patientinnen und Patienten Belimumab infrage gekommen wäre.

Die strikt formulierten Vorgaben im Studienprotokoll und deutlich eingeschränkten Anpassungsmöglichkeiten der Standardtherapie sowie insbesondere der Ausschluss von Belimumab führen dazu, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie in den Studien insgesamt als nicht adäquat umgesetzt eingeschätzt wird, da die Standardtherapie nicht patientenindividuell angepasst werden konnte.

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.

Vorgelegte Auswertungen der ergänzend dargestellten Extensionsstudie TULIP SLE LTE sind nicht geeignet

Die Studie TULIP SLE LTE ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde Studie zur Erfassung der Langzeitverträglichkeit von Anifrolumab (300 mg) als Add-on-Therapie zur Standardtherapie im Vergleich zu Placebo + Standardtherapie. Patientinnen und Patienten, die die Teilnahme an der 52-wöchigen Studie TULIP-1 oder TULIP-2 abgeschlossen haben, konnten unabhängig vom Schweregrad der SLE Erkrankung zum Zeitpunkt des Übergangs in die Extensionsstudie TULIP SLE LTE für eine Behandlungsdauer von 156 Wochen an dieser teilnehmen. Patientinnen und Patienten, die in den Vorgängerstudien TULIP-1 oder TULIP-2 150 mg oder 300 mg Anifrolumab verabreicht bekamen, erhielten in der Studie TULIP SLE LTE verblindet 300 mg Anifrolumab. Patientinnen und Patienten, die in den Studien TULIP-1 oder TULIP-2 Placebo erhalten hatten, wurden im Verhältnis 1:1 auf 300 mg Anifrolumab oder Placebo re-randomisiert.

Der pU bezieht in den Auswertungen der Studie TULIP SLE LTE die Daten aus den Vorgängerstudien TULIP-1 und TULIP-2 mit ein. Allerdings stellt die in den Studien TULIP-1 und TULIP-2 verabreichte Standardtherapie aufgrund der starken Einschränkungen keine adäquate Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar (siehe oben), wodurch das Vorgehen, die Daten dieser Studien miteinzubeziehen, nicht sachgerecht ist. Des Weiteren beziehen sich die vom pU aufgeführten Patientencharakteristika zu Studienbeginn auf den Zeitpunkt der Randomisierung in den Vorgängerstudien TULIP-1 und TULIP-2 und nicht auf den Zeitpunkt des Eintritts in die Studie TULIP SLE LTE. Somit kann die Krankheitsaktivität der Patientinnen und Patienten zum Übergang in die Extensionsstudie nicht beurteilt werden.

Somit sind die vorgelegten Auswertungen nicht geeignet, um den Zusatznutzen von Anifrolumab zu bewerten.

Vom pU als ergänzende Evidenz vorgelegter indirekter Vergleich nicht für die Nutzenbewertung geeignet

Der pU legt einen adjustierten indirekten Vergleich zwischen den 3 oben beschriebenen Studien zu Anifrolumab (TULIP-1, TULIP-2 und MUSE) und 2 Studien zu Belimumab (BLISS-52 und BLISS-76) als ergänzende Evidenz vor.

Trotz vergleichbarer Einschlusskriterien der Belimumab- und Anifrolumab-Studien schränkt der pU einerseits die Studienpopulation auf der Vergleichsseite bezüglich der Krankheitsaktivität ein, nimmt andererseits auf der Interventionsseite jedoch keine Einschränkung der Studienpopulation hinsichtlich der Krankheitsaktivität vor, obwohl der pU selbst das Anwendungsgebiet von Anifrolumab als breiter als das von Belimumab bezeichnet. Dies spiegelt sich auch in den vom pU selbst beschriebenen Unterschieden in den Patientencharakteristika wider. Die Unterschiede in den Patientencharakteristika machen deutlich, dass dieses Vorgehen dazu führt, dass die betrachteten Populationen nicht ausreichend ähnlich für einen indirekten Vergleich sind. Jedoch ist insbesondere die Betrachtung einer hinreichend ähnlichen Patientenpopulation, für die beide Therapien infrage kommen, eine zentrale Voraussetzung für einen adjustierten indirekten Vergleich.

Darüber hinaus identifiziert der pU auf der Vergleichsseite bei seiner Suche nach Studien mit Belimumab neben den Studien BLISS-52 und BLISS-76 eine weitere Studie (LBSL02). Diese Studie LBSL02 berücksichtigt der pU jedoch nicht weiter für den indirekten Vergleich. Eine nachvollziehbare Begründung für den Ausschluss dieser Studie findet sich im Dossier nicht. Wie in der früheren Nutzenbewertung zu Belimumab beschrieben, wurde die Studie LBSL02 für die Bewertung des Zusatznutzens von Belimumab grundsätzlich als relevant eingestuft und vom G-BA als unterstützende Evidenz bei der Bewertung des Zusatznutzens von Belimumab berücksichtigt. 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.

Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Anifrolumab als Add-on-Therapie im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit moderatem bis schwerem, aktivem Autoantikörper-positivem SLE, die bereits eine Standardtherapie erhalten, liegen keine geeigneten Daten vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Anifrolumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Anifrolumab.

Tabelle 3: Anifrolumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Add-on-Therapie zur Behandlung von Erwachsenen mit moderatem bis schwerem, aktivem Autoantikörper-positivem SLE, die bereits eine Standardtherapie erhalten ^b	eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Organbefalls, der Vortherapie und der Krankheitsaktivität unter Auswahl der folgenden Wirkstoffe: Hydroxychloroquin, Chloroquin, NSAIDs, Glukokortikoide, Azathioprin, Belimumab ^c	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Im Anwendungsgebiet des SLE stellen Patientinnen und Patienten mit LN eine gesonderte Patientenpopulation dar. Die LN ist eine Organmanifestation (moderater bis schwerer Nierenbefall) des SLE, für die in Abgrenzung zu anderen Organmanifestationen spezifische Therapieempfehlungen bestehen. Der G-BA geht derzeit davon aus, dass die LN nicht Teil des angefragten Anwendungsgebiets ist.</p> <p>c. Eine Fortführung einer unzureichenden Therapie entspricht nicht der bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Bei Versagen der konventionellen Therapie (Hydroxychloroquin, Chloroquin, NSAIDs, Glukokortikoide, Azathioprin) sollte Belimumab zur Anwendung kommen.</p> <p>G BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; LN: Lupus-Nephritis; NSAIDs: nicht steroidale Antirheumatika; pU: pharmazeutischer Unternehmer; SLE: systemischer Lupus erythematodes</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

Ergänzender Hinweis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Der G-BA hat nach Dossiereinreichung die zweckmäßige Vergleichstherapie am 08.06.2022 geändert. Durch die Änderung ist Belimumab alleinige zweckmäßige Vergleichstherapie und ersetzt die patientenindividuelle Therapie. Für die vorliegende Nutzenbewertung wurde die ursprünglich festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie zugrunde gelegt.

2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Anifrolumab als Add-on-Therapie im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit moderatem bis schwerem, aktivem Autoantikörper-positivem systemischem Lupus erythematoses (SLE), die bereits eine Standardtherapie erhalten.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 4 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Anifrolumab

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Add-on-Therapie zur Behandlung von Erwachsenen mit moderatem bis schwerem, aktivem Autoantikörper-positivem SLE, die bereits eine Standardtherapie erhalten ^b	eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Organbefalls, der Vortherapie und der Krankheitsaktivität unter Auswahl der folgenden Wirkstoffe: Hydroxychloroquin, Chloroquin, NSAIDs, Glukokortikoide, Azathioprin, Belimumab ^c
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Im Anwendungsgebiet des SLE stellen Patientinnen und Patienten mit LN eine gesonderte Patientenpopulation dar. Die LN ist eine Organmanifestation (moderater bis schwerer Nierenbefall) des SLE, für die in Abgrenzung zu anderen Organmanifestationen spezifische Therapieempfehlungen bestehen. Der G-BA geht derzeit davon aus, dass die LN nicht Teil des angefragten Anwendungsgebiets ist. c. Eine Fortführung einer unzureichenden Therapie entspricht nicht der bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Bei Versagen der konventionellen Therapie (Hydroxychloroquin, Chloroquin, NSAIDs, Glukokortikoide, Azathioprin) sollte Belimumab zur Anwendung kommen.	
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; LN: Lupus-Nephritis; NSAIDs: nicht steroidale Antirheumatika; pU: pharmazeutischer Unternehmer; SLE: systemischer Lupus erythematoses	

Der pU folgt der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer von 1 Jahr herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienlisten zu Anifrolumab (Stand zum 02.02.2022)
- bibliografische Recherchen zu Anifrolumab (letzte Suche am 02.02.2022)
- Suchen in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Anifrolumab (letzte Suche am 02.02.2022)
- Suchen auf der Internetseite des G-BA zu Anifrolumab (letzte Suche am 02.02.2022)

- bibliografische Recherche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 02.02.2022)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 02.02.2022)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 02.02.2022)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Anifrolumab (letzte Suche am 14.04.2022), Suchstrategien siehe Anhang A

Durch die Überprüfung wurde keine relevante Studie für die Bewertung des Zusatznutzens von Anifrolumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert. Im Gegensatz dazu identifiziert der pU die RCTs TULIP-1 [3-8], TULIP-2 [9-13] und MUSE [14-19] und zieht die Metaanalyse dieser Studien für die Nutzenbewertung heran. Weiterhin stellt der pU die Extensionsstudie TULIP SLE LTE [20-24] als Verlängerung der Studien TULIP-1 und TULIP-2 ergänzend dar.

Zusätzlich legt der pU einen adjustierten indirekten Vergleich über den Brückenkomparator Placebo + Standardtherapie für die Bewertung des Zusatznutzens von Anifrolumab gegenüber Belimumab als ergänzende Evidenz vor.

Die vom pU vorgelegten direkt vergleichenden Daten aus den RCTs TULIP-1, TULIP-2, MUSE und TULIP SLE LTE sowie der adjustierte indirekte Vergleich gegenüber Belimumab sind nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Anifrolumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten. Im Folgenden werden die vom pU eingeschlossenen Studien näher beschrieben und begründet, warum die vom pU vorgelegte Evidenz nicht zur Bewertung des Zusatznutzens geeignet ist.

Vom pU vorgelegte Evidenz für den direkten Vergleich

Studien TULIP-1, TULIP-2 und MUSE

Angaben zu Studien-, Interventions- und Patientencharakteristika der Studien TULIP-1, TULIP-2 und MUSE sind in Tabelle 10 bis Tabelle 12 in Anhang B dargestellt.

Die Studien TULIP-1, TULIP-2 und MUSE sind multizentrische, randomisierte, doppelblinde Studien mit 52-wöchiger Behandlungsdauer zum Vergleich von Anifrolumab als Add-on-Therapie zur Standardtherapie mit Placebo + Standardtherapie. Eingeschlossen wurden Erwachsene mit chronischem, moderatem bis schwerem Autoantikörper-positivem SLE unter einer stabilen Vortherapie bestehend aus mindestens 1 Präparat oder einer Kombination aus Antimalariamittel, Immunsuppressiva oder oralen Kortikosteroiden (OCS). Die Diagnose SLE wurde anhand der American College of Rheumatology (ACR) Kriterien gestellt. Laut Einschlusskriterien musste die Krankheitsaktivität des SLE beim Screening ≥ 6 gemäß

Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index – Revised Version (SLEDAI-2K) Score und ≥ 4 gemäß klinischem SLEDAI-2K-Score betragen. Zudem musste beim Screening eine British Isles Lupus Assessment Group (BILAG) 2004 A-Bewertung in ≥ 1 Organsystem oder eine BILAG-2004 B-Bewertung in ≥ 2 Organsystemen sowie ein Physician's Global Assessment (PGA) ≥ 1 vorliegen.

Insgesamt wurden in der Studie TULIP-1 457 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 1:2:2 einer Behandlung mit 150 mg Anifrolumab (N = 93), 300 mg Anifrolumab (N = 180) oder Placebo (N = 184) randomisiert zugeteilt. Der 150 mg Anifrolumab-Arm wird im Folgenden nicht weiter betrachtet, da es sich dabei um keine zugelassene Dosierung von Anifrolumab handelt. In der Studie TULIP-2 wurden insgesamt 365 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 1:1 einer Behandlung mit 300 mg Anifrolumab (N = 181) oder Placebo (N = 184) randomisiert zugeteilt. In der Studie MUSE wurden 307 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 1:1:1 einer Behandlung mit 1000 mg Anifrolumab (N = 104), 300 mg Anifrolumab (N = 100) oder Placebo (N = 103) randomisiert zugeteilt. Der 1000 mg Anifrolumab-Arm wird im Folgenden nicht weiter betrachtet, da es sich dabei um keine zugelassene Dosierung von Anifrolumab handelt. Die Randomisierung erfolgte für alle Studien stratifiziert nach SLEDAI-2K-Score zum Screening (< 10 Punkte vs. ≥ 10 Punkte), OCS-Dosis zu Woche 0 (< 10 mg/Tag vs. ≥ 10 mg/Tag Prednison oder Äquivalent) und Typ I Interferon Gensignaturtestergebnis zum Screening (hoch vs. niedrig).

Die Anwendung von Anifrolumab entsprach den Angaben der Fachinformation [25] und entsprechend betrachtet der pU die zugelassene Dosierung von 300 mg Anifrolumab. Die in den Studien verabreichte Standardtherapie umfasste auch Wirkstoffe, die in Deutschland nicht zur Behandlung des SLE zugelassen sind (z. B. Methotrexat, Calcineurin-Inhibitor oder Mycophenolatmofetil/Mycophenolsäure). Um diesem Umstand Rechnung zu tragen, zieht der pU eine Teilpopulation zur Bewertung des Zusatznutzens heran, welche eine in Deutschland zugelassene Begleitmedikation erhielt (vom pU benannt als „Intention to treat [ITT]-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente“). Die Ergebnisse der Gesamtpopulation (= ITT-Population) stellt der pU ergänzend dar. Die genaue Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Teilpopulation in den jeweiligen Studien, die in Deutschland zugelassene Begleitmedikation erhielten, ist Tabelle 10 in Anhang B zu entnehmen. Aufgrund der einschränkenden Vorgaben zur Verabreichung der Standardtherapie ist die zweckmäßigen Vergleichstherapie in den 3 Studien nicht hinreichend umgesetzt. Dies ist im untenstehendem Abschnitt „Zweckmäßige Vergleichstherapie in den Studien TULIP-1, TULIP-2 und MUSE nicht umgesetzt“ näher beschrieben.

Primärer Endpunkt der Studie TULIP-1 ist der kombinierte Endpunkt Systemic Lupus Erythematosus Responder Index (SRI(4)) zu Woche 52 bzw. für die Studie MUSE zu Tag 169 (entspricht Woche 24). Nach der Auswertung der Studie TULIP-1 wurde in der Studie TULIP-2 mit Amendment 5 zum Studienprotokoll (23.05.2019) der ursprüngliche primäre Endpunkt Ansprechen im SRI(4) durch Ansprechen des BILAG-based Composite Lupus Assessment (BICLA) zu Woche 52 ersetzt. Sekundäre Endpunkte waren Mortalität, Endpunkte der

Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie unerwünschte Ereignisse (UEs).

Patientinnen und Patienten der Studien TULIP-1 und TULIP-2 konnten nach Abschluss der 52-wöchigen Behandlungsphase in die Extensionsstudie TULIP SLE LTE wechseln. Patientinnen und Patienten, die die Studie MUSE abgeschlossen hatten, konnten ebenfalls in eine 1-armige offene Extensionsstudie (Studie 1145) wechseln.

Zweckmäßige Vergleichstherapie in den Studien TULIP-1, TULIP-2 und MUSE nicht umgesetzt

Vorgaben zur Standardtherapie

Patientinnen und Patienten mussten vor Studieneinschluss bereits eine stabile Standardtherapie erhalten, um in die Studien TULIP-1, TULIP-2 oder MUSE eingeschlossen zu werden. Diese Standardtherapie konnte aus 1 oder einer Kombination der folgenden Präparate bestehen: Antimalariamittel, Immunsuppressiva, OCS. Des Weiteren war maximal 1 nicht steroidales Antirheumatikum (NSAID) in einer stabilen Dosierung erlaubt.

Die Dosis der Antimalariamittel und Immunsuppressiva sollte mindestens 8 Wochen vor Studieneinschluss stabil gehalten werden und auch danach musste die stabile Dosis bis Woche 52 beibehalten werden. In der Studie MUSE musste die Dosis bis Tag 169 stabil bleiben, danach war eine Erhöhung der Dosis unter bestimmten Umständen erlaubt (siehe Tabelle 11). In allen Studien war eine Reduktion der Dosis lediglich aufgrund von Toxizität oder UEs erlaubt sowie bei Erholung ein Anheben auf das Niveau der Anfangsdosis.

Einen weiteren Bestandteil der Standardtherapie bilden OCS, deren Dosierung mindestens in den 2 Wochen vor Randomisierung stabil sein musste. Die Anfangsdosis durfte im Studienverlauf nur im Fall einer Stoßtherapie überschritten werden. In den Studien TULIP-1 und TULIP-2 war in den ersten 12 Wochen nach Randomisierung 1 Stoßtherapie für SLE oder eine andere Erkrankung (beispielsweise Asthma oder COPD Exazerbation) erlaubt, wobei die OCS-Dosis im Rahmen der Stoßtherapie nach 14 Tagen wieder auf dem Level der Anfangsdosis liegen musste. Von Woche 12 bis Woche 40 war nur 1 Stoßtherapie für andere Erkrankungen erlaubt, jedoch nicht für SLE. Nach Woche 40 war keine weitere Erhöhung der OCS-Dosis erlaubt. Zudem mussten alle Patientinnen und Patienten, die zum Zeitpunkt der Randomisierung eine OCS-Dosis ≥ 10 mg/Tag erhielten, von Woche 8 bis Woche 40 versuchen, die OCS-Dosis auf $\leq 7,5$ mg/Tag zu reduzieren. In der Studie MUSE durfte im Vergleich dazu von Tag 1 bis 71 und von Tag 169 bis 281 je 1 Stoßtherapie für SLE oder andere Erkrankungen verabreicht werden. Nach Beurteilung der Krankheitsaktivität sollte in der Studie MUSE ebenfalls der Versuch einer Reduktion der OCS-Dosis auf ≤ 10 mg/Tag unternommen werden.

Weiterhin konnten in den 3 Studien NSAIDs verabreicht werden. Die Einnahme eines verschreibungspflichtigen NSAIDs war jedoch ausschließlich in stabiler Dosierung vom Zeitpunkt des Screenings bis Woche 52 erlaubt, zeitgleich durfte kein weiteres NSAID

eingegenommen werden. Die Dosis durfte nur aufgrund von Toxizität reduziert werden. Nicht verschreibungspflichtige NSAIDs zur Schmerzbehandlung durften in der zugelassenen Dosierung über einen Zeitraum von bis zu 1 Woche eingenommen werden. Falls vorherige infusionsbedingte Reaktionen auftraten, war eine Prämedikation mit einem Antihistaminikum oder Paracetamol erlaubt.

Die Verabreichung von Biologika, und somit auch von Belimumab, war in allen 3 Studien explizit nicht erlaubt.

In den Studien TULIP-1 und TULIP-2 wurde von Anpassungen der Standardtherapie über die Protokollvorgaben hinaus explizit abgeraten. Die Einnahme nicht erlaubter Medikamente (z. B. Belimumab) oder das Überschreiten der maximal erlaubten Dosierung von Immunsuppressiva oder Kortikosteroiden führte entweder zum sofortigen Absetzen der Studienmedikation (Anifrolumab oder Placebo) oder erforderte die Abklärung mit dem Monitor über das weitere Vorgehen. Patientinnen und Patienten sollten allerdings ermuntert werden, trotz Absetzen der Studienmedikation weiterhin in der Studie zu bleiben, und die Daten sollten weiter erhoben werden. In der Studie MUSE führte die Einnahme nicht erlaubter oder eingeschränkter Medikamente (z. B. Belimumab) zum Abbruch der Studienmedikation. Nach Absetzen der Studienmedikation erfolgten weitere Datenerhebungen lediglich zu 2 Nachbeobachtungsvisiten, zu denen im Wesentlichen Daten zu Nebenwirkungen für diese Patientinnen und Patienten erhoben wurden. In allen 3 Studien konnten Änderungen in der Standardtherapie letztlich dazu führen, dass die betroffenen Patientinnen und Patienten als Patientinnen und Patienten mit Therapieversagen (Non-Responder) in den Auswertungen berücksichtigt wurden.

Standardtherapie ist keine Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Aus den im vorherigen Abschnitt beschriebenen Vorgaben zur Standardtherapie geht hervor, dass die möglichen bzw. erlaubten Anpassungen während der Studien jeweils sehr stark eingeschränkt waren und die Umsetzung einer patientenindividuellen Therapie durch die strikten Protokollvorgaben nicht sichergestellt war. Insbesondere Belimumab stand den Patientinnen und Patienten in den Studien nicht als mögliche Therapieoption zur Verfügung. Jedoch wird Belimumab explizit als eine Therapieoption der patientenindividuellen Therapie in der zweckmäßigen Vergleichstherapie vom G-BA benannt mit dem Hinweis, dass bei Versagen der konventionellen Therapie (Hydroxychloroquin, Chloroquin, NSAIDs, Glukokortikoide, Azathioprin) Belimumab zur Anwendung kommen sollte. Belimumab ist indiziert als Zusatztherapie bei Patientinnen und Patienten mit aktivem, Autoantikörperpositivem SLE, die trotz Standardtherapie eine hohe Krankheitsaktivität (z. B. positiver Test auf Autoantikörper mit Spezifität für Doppelstrang-DNA [Anti-dsDNA-Antikörper] und niedriges Komplement) aufweisen [26]. Basierend auf den Patientencharakteristika zu Studienbeginn in den Studien TULIP-1, TULIP-2 und MUSE ist davon auszugehen, dass Belimumab für einen relevanten Anteil an Patientinnen und Patienten infrage gekommen wäre (beispielsweise in der Studie TULIP-1: Anti-dsDNA-Level positiv bei 44 %, Komplement-C3-Level abnormal bei 37 %, Komplement-C4-Level abnormal bei 23 % im Vergleichsarm; Angaben zu TULIP-2 und MUSE siehe Tabelle 12 in Anhang B). Im Studienverlauf liegen zu

wenige Angaben zur Krankheitsaktivität vor, um beurteilen zu können, bei wie vielen Patientinnen und Patienten Belimumab infrage gekommen wäre.

Die strikt formulierten Vorgaben im Studienprotokoll und deutlich eingeschränkten Anpassungsmöglichkeiten der Standardtherapie sowie insbesondere der Ausschluss von Belimumab führen dazu, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie in den Studien insgesamt als nicht adäquat umgesetzt eingeschätzt wird, da die Standardtherapie nicht patientenindividuell angepasst werden konnte.

Anpassung der Standardtherapie wird teilweise als Therapieversagen oder als ungünstiges Ereignis gewertet

Darüber hinaus wurden Anpassungen der Standardtherapie teilweise als Therapieversagen oder ungünstiges Ereignis gewertet. Dies wird im Folgenden erläutert.

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. Diese Art der Auswertung ist nicht sachgerecht. So sieht die zweckmäßige Vergleichstherapie eine patientenindividuelle Therapie unter Verwendung verschiedener Wirkstoffe vor. Dabei kann es erforderlich sein, dass die Patientinnen und Patienten im Studienverlauf Optimierungen der bestehenden Therapie benötigen, z. B. durch Dosiserhöhungen oder Hinzunahme eines Wirkstoffs aus einer neuen Wirkstoffkategorie. Die Patientinnen und Patienten, die diese Anpassungen der Therapie erhielten, wurden somit im Sinne der zweckmäßigen Vergleichstherapie behandelt. Die Gabe einer solchen optimierten Therapie über den im Studienprotokoll beschriebenen Medikationsbereich hinaus führt für die betroffenen Patientinnen und Patienten jedoch dazu, dass sie in den Auswertungen als Patientinnen und Patienten mit Therapieversagen gewertet werden. Eine Anpassung der Standardtherapie im Sinne der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde somit als ungünstiges Ereignis (Therapieversagen) gewertet.

Es ist davon auszugehen, dass die so durchgeführten Auswertungen zum Nachteil des Vergleichsarms ausfallen. Der Grund für diese Einschätzung ist, dass davon auszugehen ist, dass die Patientinnen und Patienten des Vergleichsarms aufgrund fehlender zusätzlicher Therapien (wie im Interventionsarm durch die zusätzliche Gabe von Anifrolumab gegeben) häufiger als im Interventionsarm Optimierungen der bestehenden Therapie außerhalb des im Studienprotokoll beschriebenen Medikationsbereichs benötigen. Wenn in der zu betrachtenden Teilpopulation der Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer als Therapieversagen gewerteten Therapieanpassung im Vergleichsarm deutlich höher als im Interventionsarm ist, führt dies dazu, dass die vom pU vorgelegten Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten nicht sinnvoll interpretierbar sind.

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.

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. Darüber hinaus 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.

Vom pU ergänzend vorgelegte Evidenz für den direkten Vergleich – Extensionsstudie TULIP SLE LTE

Angaben zu Studien- und Interventionscharakteristika der Studie TULIP SLE LTE sind in Tabelle 10 und Tabelle 11 in Anhang B dargestellt.

Die Studie TULIP SLE LTE ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde Studie zur Erfassung der Langzeitverträglichkeit von Anifrolumab (300 mg) als Add-on-Therapie zur Standardtherapie im Vergleich zu Placebo + Standardtherapie. Patientinnen und Patienten, die die Teilnahme an der 52-wöchigen Studie TULIP-1 oder TULIP-2 abgeschlossen haben, konnten unabhängig vom Schweregrad der SLE Erkrankung zum Zeitpunkt des Übergangs in die Extensionsstudie TULIP SLE LTE für eine Behandlungsdauer von 156 Wochen an dieser teilnehmen.

Insgesamt wurden in der Studie TULIP SLE LTE 556 Patientinnen und Patienten in einem ungefähren Verhältnis 4:1 einer Behandlung mit 300 mg Anifrolumab (N = 443) oder Placebo (N = 113) zugeordnet. Patientinnen und Patienten, die in den Vorgängerstudien TULIP-1 oder TULIP-2 150 mg oder 300 mg Anifrolumab verabreicht bekamen, erhielten in der Studie TULIP SLE LTE verblindet 300 mg Anifrolumab. Patientinnen und Patienten, die in den Studien TULIP-1 oder TULIP-2 Placebo erhalten hatten, wurden im Verhältnis 1:1 auf 300 mg Anifrolumab oder Placebo re-randomisiert. Primärer Endpunkt der Studie sind unerwünschte Ereignisse (inklusive Mortalität). Auch für diese Studie stellt der pU Ergebnisse für die Teilpopulation, der mit in Deutschland zugelassenen Medikamenten behandelten Patientinnen und Patienten dar (ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente) und legt zusätzlich Ergebnisse für die ITT-Population vor. Laut Angaben in Modul 4 A lag die finale Analyse der Studie zum Zeitpunkt der Dossier-Erstellung noch nicht vor, daher stellt der pU Daten einer Interimsanalyse (19.03.2020) dar.

Vorgelegte Auswertungen der ergänzend dargestellten Studie TULIP SLE LTE sind nicht geeignet

Der pU legt für die Studie TULIP SLE LTE Auswertungen für folgende 2 Behandlungsarme vor: 300 mg Anifrolumab (Patientinnen und Patienten, die in den beiden Vorgängerstudien TULIP-1 und TULIP-2 in den 300 mg Anifrolumab-Arm randomisiert wurden und in der TULIP SLE LTE Studie weiterhin 300 mg Anifrolumab erhielten) sowie Placebo (Patientinnen und Patienten, die in den beiden Vorgängerstudien TULIP-1 und TULIP-2 in den Placeboarm randomisiert wurden und in der TULIP SLE LTE Studie auf Placebo re-randomisiert wurden, sowie Patientinnen und Patienten, die in den beiden Vorgängerstudien TULIP-1 und TULIP-2 in den Placeboarm randomisiert wurden bis zum Zeitpunkt der Re-Randomisierung auf 300 mg Anifrolumab). Der pU bezieht somit die Daten aus den Studien TULIP-1 und TULIP-2 mit in die Auswertungen der Studie TULIP SLE LTE ein. Allerdings stellt die in den Studien TULIP-1 und TULIP-2 verabreichte Standardtherapie aufgrund der starken Einschränkungen wie oben beschrieben keine adäquate Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar (siehe oben), wodurch das Vorgehen, die Daten dieser Studien miteinzubeziehen, nicht sachgerecht ist. Des Weiteren beziehen sich die vom pU aufgeführten Patientencharakteristika zu Studienbeginn auf den Zeitpunkt der Randomisierung in den Vorgängerstudien TULIP-1 und TULIP-2 und nicht auf den Zeitpunkt des Eintritts in die Studie TULIP SLE LTE. Somit kann die Krankheitsaktivität der Patientinnen und Patienten zum Übergang in die Extensionsstudie nicht beurteilt werden. Zwar liefert der pU in Anhang 4 G des Dossiers Angaben zu UEs und schwerwiegenden UEs (SUEs) aufgeschlüsselt nach den einzelnen in der TULIP SLE LTE abgebildeten Therapiesequenzen ohne Einbezug der Vorgängerstudien TULIP-1 und TULIP-2, es fehlen jedoch Daten zu den weiteren erhobenen Endpunkten für die einzelnen abgebildeten Therapiesequenzen. Somit sind die vorgelegten Auswertungen nicht geeignet, um den Zusatznutzen von Anifrolumab zu bewerten.

Darüber hinaus ist es fraglich, ob die zweckmäßige Vergleichstherapie in der Studie TULIP SLE LTE hinreichend umgesetzt wurde. Die Vorgaben zur Standardtherapie waren im Vergleich zu den Vorgängerstudien TULIP-1 und TULIP-2 zwar weniger stark eingeschränkt (siehe Tabelle 11), allerdings war der Einsatz von Belimumab weiterhin nicht erlaubt und führte zum sofortigen Abbruch der Studienmedikation. Die Umsetzung der im Studienprotokoll erlaubten Anpassungen der Standardtherapie lag im Ermessen der Prüffärztin/des Prüffarztes. Insbesondere konnten Dosierungen von Wirkstoffen angepasst oder neue Wirkstoffe hinzugefügt werden. Zudem war der Einsatz von Kortikosteroiden als Stoßtherapie 1-mal in den ersten 12 Wochen und darauf alle 6 Monate möglich.

Eine Beurteilung, ob Belimumab lediglich für einen vernachlässigbaren Anteil der Patientinnen und Patienten in der Studie TULIP SLE LTE infrage gekommen wäre, ist aufgrund fehlender Patientencharakteristika (beispielsweise Anti-dsDNA-Antikörper, Komplement C3 oder C4, SLEDAI-2K) zu Beginn der Studie bzw. nicht vorhandener Angaben zur Krankheitsaktivität während der Studie allerdings nicht möglich.

Insgesamt sind die vorgelegten Auswertungen der vom pU ergänzend vorgelegten Evidenz für den direkten Vergleich aufgrund der nicht sachgerechten Berücksichtigung der Vorgängerstudien TULIP-1 und TULIP-2 und der fehlenden Angaben zu Patientencharakteristika zu Beginn der Studie TULIP SLE LTE nicht geeignet, um eine Aussage zum Zusatznutzen von Anifrolumab zu treffen.

Vom pU als ergänzende Evidenz vorgelegter indirekter Vergleich nicht für die Nutzenbewertung geeignet

Da laut pU in Modul 4 A in der Versorgungsrealität Belimumab auf patientenindividueller Basis bei Patientinnen und Patienten mit hoher Krankheitsaktivität auch zur Anwendung kommen könne, ergänze gemäß pU ein adjustierter indirekter Vergleich zwischen Anifrolumab und Belimumab, jeweils als Zusatztherapie zur Standardtherapie, die im Dossier dargestellte Datengrundlage. Dabei zieht der pU für den adjustierten indirekten Vergleich die 3 oben beschriebenen Studien zu Anifrolumab (TULIP-1, TULIP-2 und MUSE) sowie 2 Studien zu Belimumab (BLISS-52 und BLISS-76) heran. Der vom pU ergänzend vorgelegte adjustierte indirekte Vergleich ist schematisch in Abbildung 1 dargestellt.

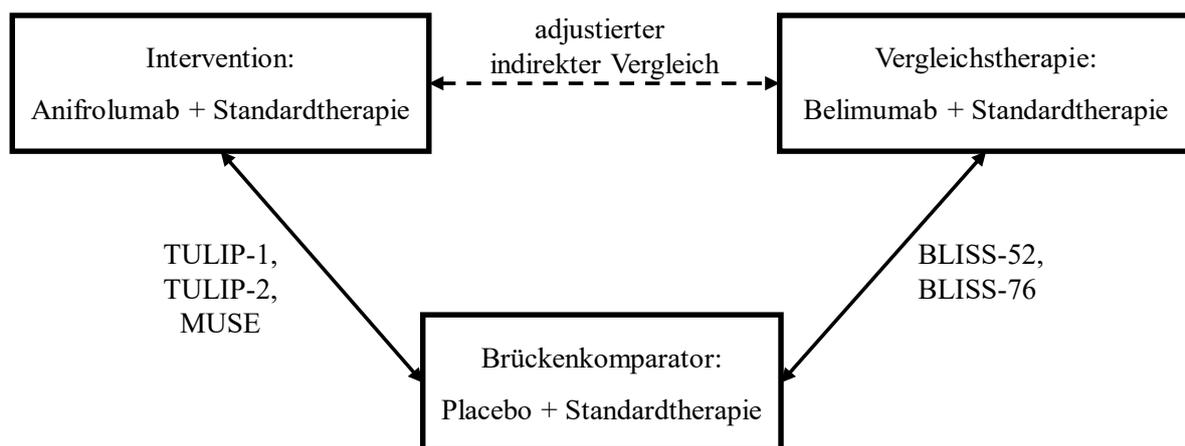


Abbildung 1: Studienpool des pU für den adjustierten indirekten Vergleich zwischen Anifrolumab + Standardtherapie und Belimumab + Standardtherapie über den Brückenkomparator Placebo + Standardtherapie

In die beiden vom pU auf Belimumab-Seite des adjustierten indirekten Vergleichs eingeschlossenen Studien, BLISS-52 und BLISS-76, wurden Patientinnen und Patienten mit einer SLE-Diagnose nach den ACR-Kriterien sowie einer klinisch aktiven (Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus National Assessment [SELENA] SLEDAI Score ≥ 6 zum Screening), Autoantikörper-positiven Erkrankung (antinukleäre Antikörper-Titer $\geq 1:80$ und / oder Anti-dsDNA-Antikörper ≥ 30 IU/ml zu 2 Zeitpunkten vor der Randomisierung) eingeschlossen. Zudem musste die Basismedikation der Patientinnen und Patienten 30 Tage vor Randomisierung stabil gehalten werden. Der pU zieht aus den BLISS-Studien eine Teilpopulation von Patientinnen und Patienten mit hoher Krankheitsaktivität, definiert als anti-dsDNA-positiv und erniedrigtes Komplement (C3 oder C4) zu Studienbeginn, die mit in

Deutschland zugelassenen Medikamenten behandelt wurden, zur Bewertung heran. Diese Teilpopulation der BLISS-Studien bezeichnet er im Dossier als „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“, sie entspricht der Teilpopulation, die im vorherigen Nutzenbewertungsverfahren zu Belimumab vom G-BA zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen wurde [27].

Auch in den Anifrolumab-Studien wurden (wie oben beschrieben) Patientinnen und Patienten unter stabiler Vortherapie mit einer Autoantikörper-positiven SLE-Erkrankung, charakterisiert durch SLEDAI-2K Score ≥ 6 , mindestens 1 BILAG-A oder 2 BILAG-B Organbewertungen und PGA ≥ 1 , eingeschlossen. Trotz vergleichbarer Einschlusskriterien der Belimumab- und Anifrolumab-Studien hat der pU die Population der Anifrolumab-Studien für den adjustierten indirekten Vergleich dagegen lediglich hinsichtlich der Behandlung mit in Deutschland zugelassenen Medikamenten, aber nicht hinsichtlich der Krankheitsaktivität eingeschränkt, obwohl der pU selbst das Anwendungsgebiet von Anifrolumab als breiter als das von Belimumab bezeichnet. Dies spiegelt sich beispielsweise auch in den vom pU selbst in Modul 4 A beschriebenen Unterschieden zwischen den Anteilen von Patientinnen und Patienten mit anti-dsDNA-Antikörpern (ca. 48 % vs. 100 % [Anifrolumab- vs. Belimumab-Studien]) bzw. niedrigem Komplement (ca. 37 % vs. 100 % [Anifrolumab- vs. Belimumab-Studien]) wider. Eine detailliertere Ähnlichkeitsprüfung beispielsweise hinsichtlich der Ähnlichkeit der Standardtherapie oder dem Umgang mit Patientinnen und Patienten in den Auswertungen, die Anpassungen der Standardtherapie erhielten, legt der pU im Dossier nicht vor. Das beschriebene Vorgehen des pU, trotz vergleichbarer Einschlusskriterien einerseits die Studienpopulation auf der Vergleichsseite bezüglich der Krankheitsaktivität einzuschränken und andererseits auf der Interventionsseite diesbezüglich keine Einschränkungen vorzunehmen, ist nicht sachgerecht. Die oben genannten Unterschiede in den Patientencharakteristika machen deutlich, dass dieses Vorgehen dazu führt, dass die betrachteten Populationen nicht ausreichend ähnlich für einen indirekten Vergleich sind. Eine zentrale Voraussetzung für einen adjustierten indirekten Vergleich ist insbesondere die Betrachtung einer hinreichend ähnlichen Patientenpopulation, für die beide Therapien infrage kommen.

Darüber hinaus identifiziert der pU auf der Vergleichsseite bei seiner Suche nach Studien mit Belimumab neben den Studien BLISS-52 [28] und BLISS-76 [29] eine weitere Studie (LBSL02 [30]). Diese Studie LBSL02 berücksichtigt der pU jedoch nicht weiter für den indirekten Vergleich, da laut pU keine relevanten Daten zur gemeinsamen Beurteilung mit den Studien BLISS-52 und BLISS-76 im Rahmen eines indirekten Vergleichs von Anifrolumab versus Belimumab enthalten wären. Der pU gibt an, dass sich die Studie LBSL02 hinsichtlich der eingeschlossenen Patientenpopulation, der Basismedikation sowie der Definition der primären Endpunkte von den BLISS-Studien unterscheidet. Eine nachvollziehbare Begründung für den Ausschluss dieser Studie, z. B. im Hinblick darauf, worin genau die Unterschiede bei der Patientenpopulation oder der Begleitmedikation bestehen, findet sich im Dossier nicht. Wie in der früheren Nutzenbewertung zu Belimumab [31] beschrieben, wurde die Studie LBSL02 für die Bewertung des Zusatznutzens von Belimumab grundsätzlich als relevant eingestuft. Auch

der G-BA hat diese Studie als unterstützende Evidenz bei der Bewertung des Zusatznutzens von Belimumab berücksichtigt [27]. 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.

Insgesamt führen die unterschiedlichen Einschränkungen bezüglich der Krankheitsaktivität zwischen den Anifrolumab- und Belimumab-Studienpopulationen des pU und der Ausschluss der Studie LBSL02 auf der Belimumab-Seite des adjustierten indirekten Vergleichs dazu, dass der vom pU ergänzend dargestellte adjustierte indirekte Vergleich nicht zur Bewertung herangezogen wird.

Zusammenfassung

Die vom pU vorgelegte Evidenz für den direkten Vergleich, bestehend aus den 3 Studien TULIP-1, TULIP-2 und MUSE, erfüllt aufgrund der sehr stark eingeschränkten Anpassungsmöglichkeiten der Standardtherapie und des Ausschlusses von Belimumab als mögliche Therapieoption nicht die Kriterien einer patientenindividuellen Therapie und stellt damit keine adäquate Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar. Daher sind die 3 Studien nicht geeignet, um eine Aussage zum Zusatznutzen von Anifrolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu treffen. Darüber hinaus sind die 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.

Die vom pU ergänzend vorgelegte Evidenz für den direkten Vergleich, die Extensionsstudie TULIP SLE LTE, ist aufgrund der nicht sachgerechten Berücksichtigung der Studien TULIP-1 und TULIP-2 in den Auswertungen und den fehlenden Angaben zu Patientencharakteristika nicht geeignet, um eine Aussage zum Zusatznutzen von Anifrolumab zu treffen. Darüber hinaus ist fraglich, ob die zweckmäßige Vergleichstherapie hinreichend umgesetzt wurde.

Der vom pU als ergänzende Evidenz vorgelegte adjustierte indirekte Vergleich wird ebenfalls 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 oben genannten Unterschiede in den Patientencharakteristika machen deutlich, dass dieses Vorgehen dazu führt, dass die betrachteten Populationen nicht ausreichend ähnlich für einen indirekten Vergleich sind. Zum anderen begründet der pU den Ausschluss der Studie LBSL02 auf der Vergleichsseite nicht adäquat.

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Anifrolumab als Add-on-Therapie im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und

Patienten mit moderatem bis schwerem, aktivem Autoantikörper-positivem SLE, die bereits eine Standardtherapie erhalten, liegen keine geeigneten Daten vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Anifrolumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Tabelle 5 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Anifrolumab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 5: Anifrolumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Add-on-Therapie zur Behandlung von Erwachsenen mit moderatem bis schwerem, aktivem Autoantikörper-positivem SLE, die bereits eine Standardtherapie erhalten ^b	eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Organbefalls, der Vortherapie und der Krankheitsaktivität unter Auswahl der folgenden Wirkstoffe: Hydroxychloroquin, Chloroquin, NSAIDs, Glukokortikoide, Azathioprin, Belimumab ^c	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Im Anwendungsgebiet des SLE stellen Patientinnen und Patienten mit LN eine gesonderte Patientenpopulation dar. Die LN ist eine Organmanifestation (moderater bis schwerer Nierenbefall) des SLE, für die in Abgrenzung zu anderen Organmanifestationen spezifische Therapieempfehlungen bestehen. Der G-BA geht derzeit davon aus, dass die LN nicht Teil des angefragten Anwendungsgebiets ist.</p> <p>c. Eine Fortführung einer unzureichenden Therapie entspricht nicht der bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Bei Versagen der konventionellen Therapie (Hydroxychloroquin, Chloroquin, NSAIDs, Glukokortikoide, Azathioprin) sollte Belimumab zur Anwendung kommen.</p> <p>G BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; LN: Lupus-Nephritis; NSAIDs: nicht steroidale Antirheumatika; pU: pharmazeutischer Unternehmer; SLE: systemischer Lupus erythematoses</p>		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen ableitet.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

Ergänzender Hinweis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Der G-BA hat nach Dossiereinreichung die zweckmäßige Vergleichstherapie am 08.06.2022 geändert. Durch die Änderung ist Belimumab alleinige zweckmäßige Vergleichstherapie und ersetzt die patientenindividuelle Therapie. Für die vorliegende Nutzenbewertung wurde die ursprünglich festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie zugrunde gelegt.

3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die Erkrankung SLE stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation von Anifrolumab [25] als erwachsene Patientinnen und Patienten mit moderatem bis schwerem, aktivem Autoantikörper-positivem SLE, die bereits eine Standardtherapie erhalten. Anifrolumab wird als Add-on-Therapie eingesetzt.

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Laut pU besteht ein großer therapeutischer Bedarf an zielgerichteten Arzneimitteln, die am pathogenetischen Krankheitsmechanismus ansetzen, die Krankheitsaktivität schnell und dauerhaft kontrollieren, die Häufigkeit von Krankheitsschüben reduzieren und die gleichzeitig gut verträglich sind. Der pU gibt zusätzlich an, dass diese Arzneimittel primär ermöglichen müssen, den Einsatz von Kortikosteroiden in der Langzeitbehandlung zu reduzieren.

3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte, die der zusammenfassenden Darstellung in Tabelle 6 entsprechen und anschließend beschrieben werden.

Tabelle 6: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Schritt	Vorgehen des pU	Anteil [%]	Ergebnis (Personen- bzw. Patientenzahl)
1	Erwachsene in Deutschland am 31.12.2020	-	69 411 087 ^a
2	Patientinnen und Patienten mit SLE	0,03 ^{a,b} -0,07 ^{a,b}	23 916-48 018 ^a
3	Patientinnen und Patienten mit chronisch aktivem Verlauf oder schubförmig remittierender Aktivität ^c	69,3	16 574-33 277
4	Patientinnen und Patienten mit moderatem bis schwerem SLE	33-63	5469-20 964
5	Patientinnen und Patienten in der GKV	88,12	4819-18 473

a. eigene Berechnung auf Basis der Angaben des pU
b. auf 2 Nachkommastellen gerundet; die Patientenzahl wurde mit ungerundeten Werten berechnet
c. vom pU als Annäherung für Patientinnen und Patienten mit aktivem Autoantikörper-positivem SLE herangezogen

GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer; SLE: systemischer Lupus erythematodes

Schritt 1: Erwachsene in Deutschland am 31.12.2020

Der pU zieht eine Quelle [32] heran, der eine Fortschreibung des Bevölkerungsstands nach Geschlecht und Altersjahren für Deutschland durch das Statistische Bundesamt zu entnehmen ist. Aus der Quelle ergibt sich für den Stichtag 31.12.2020 eine Anzahl von 69 411 087 Erwachsenen in Deutschland (eigene Berechnung).

Schritt 2: Patientinnen und Patienten mit SLE

Für die Schätzung der Anzahl der erwachsenen Patientinnen und Patienten mit SLE zieht der pU eine Publikation von Brinks et al. [33] heran. In der darin beschriebenen Studie wurden Daten einer Stichprobe von 2 300 965 gesetzlich Versicherten in Deutschland ausgewertet. Eine Person wurde als Patientin bzw. Patient mit SLE erfasst, wenn im Jahr 2002 mindestens 1-mal der Diagnosecode M32 (SLE) gemäß Internationaler statistischer Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (ICD-10) bei einem Arztbesuch, Krankenhausaufenthalt oder Krankheitstag vorlag.

Der pU entnimmt der Publikation nach Geschlecht und Altersbereich (ab 15 Jahre in 10-Jahres-Intervallen bis 74 Jahre sowie 1 Intervall von 75 bis 105 Jahre) getrennte Prävalenzraten. Er multipliziert das jeweilige 95 %-Konfidenzintervall der Prävalenzrate mit der zugehörigen Anzahl der Personen in Deutschland, die er der Fortschreibung des Bevölkerungsstands entnimmt (siehe Schritt 1). Dabei veranschlagt der pU

- die für 15- bis 24-Jährige angegebenen Prävalenzraten für die Anzahl der 18- bis 24-jährigen Personen und
- die für 75- bis 105-Jährige angegebenen Prävalenzraten für Personen ab 75 Jahre.

Für die untere Grenze der Anzahl erwachsener Patientinnen und Patienten mit SLE summiert der pU die unteren Grenzen der altersspezifischen Patientenzahlen getrennt nach Geschlecht. Der pU gibt somit eine untere Grenze von 19 720 Patientinnen und 4196 Patienten (Summe: 23 916 Patientinnen und Patienten) an. Dies entspricht 0,03 % (eigene Berechnung) der Erwachsenen aus Schritt 1.

Für die obere Grenze ergibt das entsprechende Vorgehen zunächst eine Anzahl von 29 098 Patientinnen und 9975 Patienten (Summe: 39 072 Patientinnen und Patienten, eigene Berechnung auf Basis ungerundeter Zahlen). Der pU berücksichtigt jedoch, dass sich eine höhere Anzahl an Frauen mit SLE auf Basis einer Publikation von Schwarting et al. [34] ergibt. In der darin beschriebenen Studie wurden Daten einer Stichprobe von 4,14 Millionen Versicherten deutscher Betriebskrankenkassen (BKK) ausgewertet. Für die SLE-Prävalenz wurde eine Person als Patientin bzw. Patient erfasst, wenn eine bestätigte oder zuverlässige Diagnose für die Diagnosecodes M32.1 (SLE mit Beteiligung von Organen oder Organ-systemen), M32.8 (Sonstige Formen des SLE) und M32.9 (SLE, nicht näher bezeichnet) gemäß ICD-10 mindestens 1-mal zwischen den Jahren 2009 und 2014 und zusätzlich innerhalb von 3 Jahren davor vorlag. Für das Jahr 2014 schätzen die Autoren eine SLE-Prävalenzrate von 91,39

pro 100 000 weiblichen Personen. Der pU multipliziert diese Prävalenzrate mit der Anzahl von 42 128 512 weiblichen Personen in Deutschland gemäß Fortschreibung des Bevölkerungsstands [32]. Anschließend weist der pU darauf hin, dass in der Publikation von Schwarting et al. [34] 14 von 1177 (1,19 %) in der Stichprobe identifizierten Patientinnen und Patienten mit SLE < 18 Jahre alt waren und er daher diesen Anteilswert abzieht. Der pU summiert das daraus resultierende Ergebnis von 38 043 Frauen mit SLE (basierend auf Schwarting et al. [34]) mit der eingangs genannten Anzahl von 9975 Männern mit SLE (basierend auf Brinks et al. [33]). Dies ergibt eine obere Grenze von 48 018 erwachsenen Patientinnen und Patienten mit SLE und entspricht 0,07 % (eigene Berechnungen) der Erwachsenen aus Schritt 1.

Schritt 3: Patientinnen und Patienten mit chronisch aktivem Verlauf oder schubförmig remittierender Aktivität

Der pU gibt an, sich der Anzahl der Patientinnen und Patienten mit aktivem Autoantikörperpositivem SLE über die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit chronisch aktivem Verlauf oder schubförmig remittierender Aktivität anzunähern. Hierzu zieht der pU eine Publikation von Györi et al. [35] heran. In der darin beschriebenen Studie wurden Daten zu Patientenjahren von 1886 Patientinnen und Patienten des Hopkins Lupus Center ausgewertet, die eine klinische SLE-Diagnose aufwiesen und im Zeitraum der Jahre 1987 bis 2014 in die Hopkins-Lupus-Kohorte eingeschlossen wurden. Jedem Patientenzahl wurde 1 der 3 folgenden Krankheitsaktivitätsmuster zugeordnet: langfristig ruhend bzw. symptomarm, chronisch aktiv, schubförmig remittierend. Von 10 792 Patientenzahlen wurden 3315 (30,7 %) als langfristig ruhend bzw. symptomarm – operationalisiert über einen Modified-Systemic-Lupus-Erythematosus-Disease-Activity-Index(M-SLEDAI)-Score von 0 bei allen Erhebungen innerhalb desselben Jahrs – klassifiziert. Den Anteilswert der übrigen Patientenzahlen (69,3 %) veranschlagt der pU entsprechend für das chronisch aktive oder schubförmig remittierende Krankheitsaktivitätsmuster und multipliziert ihn mit dem Ergebnis aus Schritt 2.

Schritt 4: Patientinnen und Patienten mit moderatem bis schwerem SLE

Der pU zieht eine Publikation von Barr et al. aus dem Jahr 1999 [36] heran, in der Auswertungen zur Hopkins-Lupus-Kohorte (siehe Schritt 3) dargestellt sind, die sich auf 204 Patientinnen und Patienten mit SLE beziehen. Der Publikation entnimmt der pU für Patientenzahlen mit niedriger Krankheitsaktivität

- einen maximalen Anteilswert von 67 % (Patientenzahlen mit mittlerem PGA-Score von ≤ 1 beim schubförmig remittierenden Krankheitsaktivitätsmuster) und
- einen minimalen Anteilswert von 37 % (Patientenzahlen mit mittlerem M-SLEDAI-Score von < 4 beim chronisch aktiven Krankheitsaktivitätsmuster).

Auf dieser Basis veranschlagt der pU für Patientinnen und Patienten mit nicht niedriger – also mit moderater bis schwerer – Krankheitsaktivität einen Anteilswert von $100 \% - 67 \% = 33 \%$ bis $100 \% - 37 \% = 63 \%$ und multipliziert diese Spanne mit dem Ergebnis aus Schritt 3.

Schritt 5: Patientinnen und Patienten in der GKV

Unter Berücksichtigung eines erwarteten GKV-Anteils unter den Betroffenen von 88,12 % [37,38] ermittelt der pU eine Anzahl von 4819 bis 18 473 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

Bewertung des Vorgehens des pU

Die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist mit Unsicherheit behaftet. Die maßgeblichen Gründe für diese Bewertung werden im Folgenden dargestellt.

Zu Schritt 2: Patientinnen und Patienten mit SLE

Die gesamte Anzahl der unteren Grenze und die Anzahl der Männer mit SLE in der oberen Grenze basieren auf Prävalenzangaben aus dem Jahr 2002 [33]. Es ist unklar, inwieweit die Prävalenz im Jahr 2022 abweicht.

Für die Anzahl der Frauen mit SLE in der oberen Grenze bestehen methodische und rechnerische Unsicherheiten: Auf Basis der Publikation [34] lässt sich die darin für das Jahr 2009 angegebene Prävalenzrate von 37,32 pro 100 000 Personen für die BKK-Population nicht nachvollziehen. Daraus ergibt sich auch eine Unsicherheit für die in der Publikation angegebene und vom pU herangezogene geschätzte Prävalenzrate von 91,39 pro 100 000 weiblichen Personen im Jahr 2014.

Zu Schritt 3: Patientinnen und Patienten mit chronisch aktivem Verlauf oder schubförmig remittierender Aktivität

Die im Schritt 3 herangezogenen Anteilswerte sind mit Unsicherheit behaftet. Die maßgeblichen Gründe sind:

- Die Anteilswerte für einen chronisch aktiven, schubförmig remittierenden oder milden Verlauf der Erkrankung hängen von der Operationalisierung ab. Der pU zieht ausschließlich Anteilswerte auf Basis der Operationalisierung mittels M-SLEDAI heran. Auf Basis der Operationalisierung mittels PGA sind der Publikation deutlich abweichende Anteilswerte zu entnehmen.
- Die ausgewerteten Daten stammen aus den Jahren 1987 bis 2014. Es ist unklar, inwieweit die Krankheitsaktivität – beispielsweise durch weitere verfügbare Behandlungsmöglichkeiten – inzwischen abweicht.
- Der Einschluss aller Patientenjahre führt dazu, dass Patientinnen und Patienten mit einer höheren Anzahl an Patientenjahren im individuellen Beobachtungszeitraum (1 bis 28 Jahre) stärker gewichtet in die Anteilswerte eingehen als Patientinnen und Patienten mit einer niedrigeren Anzahl an Patientenjahren. Der Publikation [35] ist zu entnehmen, dass sich die Anteilswerte in Abhängigkeit von den betrachteten Patientenjahren (je Patientin bzw. Patient das 1. Beobachtungsjahr vs. die ersten 3 Beobachtungsjahre) unterscheiden.

Zu Schritt 4: Patientinnen und Patienten mit moderatem bis schwerem SLE

Die vom pU für Schritt 4 ermittelten Anteilswerte basieren auf einer weiteren Auswertung zur Hopkins-Lupus-Kohorte [36], sodass die zu Schritt 3 beschriebenen Unsicherheiten überwiegend auch für Schritt 4 gelten. Dabei bezieht sich die Auswertung für Schritt 4 auf eine geringere Anzahl eingeschlossener Patientinnen und Patienten und eine noch ältere Datenbasis. Es ist unklar, inwieweit die damalige Therapie von der (heutigen) Standardtherapie abweicht, die laut Fachinformation [25] eine Voraussetzung für die Anwendung von Anifrolumab ist und unter der die Anteilswerte für einen moderaten bzw. schweren SLE von den Anteilswerten bei damaliger Therapie abweichen könnten.

Zusätzlich können sich die Anteilswerte in Abhängigkeit von der Operationalisierung der Krankheitsschwere unterscheiden. Die vom pU herangezogenen Anteilswerte basieren allein auf dem PGA-Score (betrifft die untere Grenze) bzw. dem M-SLEDAI-Score (betrifft die obere Grenze).

Einordnung in vergangenes Verfahren

Das 1. Verfahren zu Belimumab aus dem Jahr 2012 bezieht sich ebenfalls auf erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktivem Autoantikörper-positivem SLE und einer Standardtherapie, wobei die Zielpopulation auf Patientinnen und Patienten mit hoher Krankheitsaktivität eingeschränkt war [31]. Die im damaligen Dossier angegebene Anzahl von 7044 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation wurde in der zugehörigen Dossierbewertung als unsicher bewertet und darin eine Anzahl von 4600 bis 14 800 Patientinnen und Patienten geschätzt [31]. Bei diesen ausgewiesenen Zahlen bestand weiterhin eine Unsicherheit zu den Anteilswerten für eine chronische Erkrankung bzw. eine hohe Krankheitsaktivität.

Zwar weicht die Formulierung des Anwendungsgebiets [25] für Anifrolumab ab. Jedoch ist unklar, ob oder inwieweit sich daraus eine – im Vergleich zu Belimumab im 1. zugehörigen Verfahren – abweichende Anzahl an Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ergibt. Da sowohl die vom pU 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 [31]) mit Unsicherheit behaftet sind, kann der Unsicherheit in Ermangelung weiterer Daten teilweise Rechnung getragen werden, indem für die GKV-Zielpopulation eine Gesamtspanne von 4600 bis 18 473 Patientinnen und Patienten veranschlagt wird.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU geht insgesamt von keiner wesentlichen Veränderung bezüglich der Prävalenz aus. Er nimmt für die nächsten 5 Jahre eine relativ stabile Anzahl der an SLE erkrankten erwachsenen Patientinnen und Patienten an.

3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen siehe Tabelle 7 in Verbindung mit Tabelle 8.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Für die vorliegende Bewertung wurde die folgende vom G-BA ursprünglich benannte zweckmäßige Vergleichstherapie¹ zugrunde gelegt:

- eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Organbefalls, der Vortherapie und der Krankheitsaktivität unter Auswahl der folgenden Wirkstoffe: Hydroxychloroquin, Chloroquin, NSAIDs, Glukokortikoide, Azathioprin, Belimumab.

Chloroquin ist zum Zeitpunkt dieser Bewertung ausschließlich als Import verfügbar, sodass der pU für Chloroquin keine Kostenangaben liefert.

Für die Gruppe der NSAIDs stellt der pU Kosten von Ibuprofen und Indometacin dar.

Für die Gruppe der Glukokortikoide stellt der pU Kosten von Prednison und Prednisolon dar.

Für Belimumab zieht der pU ausschließlich die intravenöse Darreichungsform heran und gibt die Vergleichbarkeit und Aspekte der Pharmakovigilanz als Begründung an. Für die vorliegende Bewertung wird jedoch zusätzlich die subkutane Darreichungsform berücksichtigt, da auch sie von der zweckmäßigen Vergleichstherapie umfasst ist.

Für Anifrolumab und die zweckmäßige Vergleichstherapie gibt der pU ausschließlich die Kosten des jeweiligen Wirkstoffs an. Für Anifrolumab und Belimumab entstehen zusätzliche Kosten für eine Standardtherapie, da beide Wirkstoffe Add-on-Therapien darstellen [25,26]. Darüber hinaus können für die zweckmäßige Vergleichstherapie höhere Kosten entstehen, wenn mehrere Wirkstoffe miteinander kombiniert werden.

3.2.1 Behandlungsdauer

Der pU geht für alle Wirkstoffe von einer kontinuierlichen Behandlung aus. Dies ist plausibel. Daher werden in der vorliegenden Bewertung die Kostenangaben ausschließlich für das Folgejahr bewertet.

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer entsprechen den Fachinformationen [25,26,39-44], wobei er für Belimumab mit 14 Behandlungen pro Jahr den Mittelwert aus dem 1. Jahr

¹ Der G-BA hat nach Dossiereinreichung die zweckmäßige Vergleichstherapie insofern geändert, als dass sie auf Belimumab beschränkt wurde.

(15 Behandlungen) und dem 2. Jahr (13 Behandlungen) veranschlagt. Die vom pU für Belimumab veranschlagte Anzahl der Behandlungen stellt somit ab dem 2. Jahr eine Überschätzung dar.

3.2.2 Verbrauch

Der Verbrauch von Belimumab in der intravenösen Darreichungsform, von Hydroxychloroquin und von Azathioprin richtet sich nach dem Körpergewicht. Der pU legt für seine Berechnungen das durchschnittliche Körpergewicht von Erwachsenen gemäß den aktuellen Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2017 [45] zugrunde.

Die Angaben des pU zum Verbrauch pro Behandlung entsprechen den Fachinformationen [25,26,40-43] – mit folgenden Ausnahmen:

- Für Hydroxychloroquin veranschlagt der pU eine untere Grenze von 200 mg pro Behandlung und begründet dies mit einer Reduktion auf diese Dosis bei gutem Ansprechen. Dies ist der Fachinformation zum vom pU herangezogenen Präparat [39] jedoch nicht zu entnehmen. Wird stattdessen auf Basis des durchschnittlichen Körpergewichts von Erwachsenen (77 kg [45]) eine Dosis von 400 mg pro Behandlung veranschlagt, so entfällt die vom pU angegebene untere Grenze.
- Für Azathioprin veranschlagt der pU eine untere Grenze von 100 mg pro Tag. Der Fachinformation [44] ist jedoch eine untere Grenze von weniger als 1 mg/kg Körpergewicht pro Tag zu entnehmen, sodass auf Basis des durchschnittlichen Körpergewichts von Erwachsenen [45] eine untere Grenze von maximal 75 mg pro Tag angemessener ist.

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Für Anifrolumab gibt der pU korrekt den Apothekenverkaufspreis gemäß Stand der Lauer-Taxe vom 01.04.2022, der erstmaligen Listung, wieder. Der pU veranschlagt für Anifrolumab zwar den Apothekenrabatt, nicht jedoch den Herstellerrabatt.

Die Angaben des pU zu den Kosten von den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.02.2022 wieder.

Für Ibuprofen zieht der pU ausschließlich Tabletten mit der Wirkstärke 600 mg heran. Bei Berücksichtigung von Tabletten mit der Wirkstärke 800 mg entstehen niedrigere Kosten für die obere Grenze.

Für Belimumab steht mit der subkutanen Darreichungsform ein Präparat zu Verfügung, welches mit geringeren Kosten verbunden ist.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU veranschlagt keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Zu allen Wirkstoffen – mit Ausnahme von Anifrolumab – sind den Fachinformationen zusätzlich notwendige Leistungen zu entnehmen, durch die weitere Kosten entstehen. Dabei handelt es sich um die Beobachtung und Betreuung der Patientinnen und Patienten, beispielsweise durch Blutbildkontrollen, Leber- und Nierenfunktionstests sowie Augenuntersuchungen [26,39-44].

Für Anifrolumab und Belimumab in der intravenösen Darreichungsform berücksichtigt der pU je Behandlung korrekt die Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen mit monoklonalen Antikörpern gemäß Hilfstaxe.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Eine Übersicht über die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten findet sich in Tabelle 9 in Abschnitt 4.4. Sie bestehen aus Arzneimittelkosten und ggf. Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe.

Arzneimittelkosten

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).

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). Die vom pU angegebene obere Grenze ist plausibel.

Für Chloroquin liefert der pU keine Kostenangaben.

Für Indometacin sind die vom pU angegebenen Arzneimittelkosten plausibel. Für Ibuprofen ist die vom pU angegebene untere Grenze plausibel, die obere Grenze hingegen ist wegen der fehlenden Berücksichtigung einer wirtschaftlicheren Option (siehe Abschnitt 3.2.3) überschätzt.

Für Prednison und Prednisolon sind die vom pU angegebenen Arzneimittelkosten plausibel.

Für Azathioprin ist die vom pU angegebene untere Grenze wegen des zu hohen von ihm veranschlagten Verbrauchs (siehe Abschnitt 3.2.2) überschätzt, die obere Grenze hingegen ist plausibel.

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.

Für die zweckmäßige Vergleichstherapie können höhere Kosten entstehen, wenn mehrere Wirkstoffe miteinander kombiniert werden.

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe)

Für alle Wirkstoffe – mit Ausnahme von Anifrolumab – entstehen Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen, die der pU nicht veranschlagt (siehe Abschnitt 3.2.4).

Die Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe berücksichtigt der pU je Behandlung bei intravenösen Darreichungsformen korrekt. Für Belimumab stellen die vom pU angegebenen Kosten ab dem 2. Jahr wegen der zu hoch angesetzten Anzahl der Behandlungen (siehe Abschnitt 3.2.1) eine Überschätzung dar bzw. im Fall der subkutanen Darreichungsform entstehen keine Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe.

3.2.6 Versorgungsanteile

Vor dem Hintergrund der Variabilität und Heterogenität der SLE-Erkrankung und der damit einhergehenden Vielzahl an unterschiedlichen Behandlungsschemata sind – laut pU – die zu erwartenden Versorgungsanteile und die zugehörige Entwicklung nur schwer abzuschätzen.

Der pU geht von einem überwiegenden Einsatz sowohl im ambulanten Versorgungsbereich als auch in Klinikambulanzen aus. Der Gesundheitszustand der Patientinnen und Patienten erfordere in der Regel keine stationäre Aufnahme.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

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

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 7 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 7: Anifrolumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Add-on-Therapie zur Behandlung von Erwachsenen mit moderatem bis schwerem, aktivem Autoantikörper-positivem SLE, die bereits eine Standardtherapie erhalten ^b	eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Organbefalls, der Vortherapie und der Krankheitsaktivität unter Auswahl der folgenden Wirkstoffe: Hydroxychloroquin, Chloroquin, NSAIDs, Glukokortikoide, Azathioprin, Belimumab ^c	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Im Anwendungsgebiet des SLE stellen Patientinnen und Patienten mit LN eine gesonderte Patientenpopulation dar. Die LN ist eine Organmanifestation (moderater bis schwerer Nierenbefall) des SLE, für die in Abgrenzung zu anderen Organmanifestationen spezifische Therapieempfehlungen bestehen. Der G-BA geht derzeit davon aus, dass die LN nicht Teil des angefragten Anwendungsgebiets ist.</p> <p>c. Eine Fortführung einer unzureichenden Therapie entspricht nicht der bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Bei Versagen der konventionellen Therapie (Hydroxychloroquin, Chloroquin, NSAIDs, Glukokortikoide, Azathioprin) sollte Belimumab zur Anwendung kommen.</p> <p>G BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; LN: Lupus-Nephritis; NSAIDs: nicht steroidale Antirheumatika; pU: pharmazeutischer Unternehmer; SLE: systemischer Lupus erythematoses</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 8: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Anifrolumab	erwachsene Patientinnen und Patienten mit moderatem bis schwerem, aktivem Autoantikörper-positivem SLE, die bereits eine Standardtherapie erhalten ^b	4819–18 473	Die Angabe ist mit Unsicherheit behaftet. Maßgebliche Gründe für diese Bewertung sind <ul style="list-style-type: none"> ▪ die unklare Änderung der Prävalenz in den vergangenen 20 Jahren bzw. methodische und rechnerische Unsicherheiten zur Prävalenzschätzung und ▪ die Unsicherheiten zu Anteilswerten für einen chronisch aktiven, schubförmig remittierenden oder milden Verlauf der Erkrankung sowie zu moderatem bis schwerem SLE.
<p>a. Angabe des pU</p> <p>b. Im Anwendungsgebiet des SLE stellen Patientinnen und Patienten mit LN eine gesonderte Patientenpopulation dar. Die LN ist eine Organmanifestation (moderater bis schwerer Nierenbefall) des SLE, für die in Abgrenzung zu anderen Organmanifestationen spezifische Therapieempfehlungen bestehen. Der G-BA geht derzeit davon aus, dass die LN nicht Teil des angefragten Anwendungsgebiets ist.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; LN: Lupus-Nephritis; pU: pharmazeutischer Unternehmer; SLE: systemischer Lupus erythematodes</p>			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 9: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehrseitige Tabelle)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar ^b
Anifrolumab	erwachsene Patientinnen und Patienten mit moderatem bis schwerem, aktivem Autoantikörperpositivem SLE, die bereits eine Standardtherapie erhalten	22 187,88	0 ^c	923,00	23 110,88	Die angegebenen Arzneimittelkosten sind wegen des nicht veranschlagten Herstellerrabatts überschätzt. Es entstehen jedoch zusätzliche Kosten für eine Standardtherapie, die in den Angaben nicht berücksichtigt sind. Die Angaben zu zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen und denjenigen gemäß Hilfstaxe sind plausibel.
patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Organbefalls, der Vortherapie und der Krankheitsaktivität unter Auswahl der folgenden Wirkstoffe:						
Hydroxychloroquin		91,58–183,16	0	0	91,58–183,16	Die untere Grenze der Arzneimittelkosten entfällt, wenn ausschließlich eine Dosis von 400 mg pro Behandlung veranschlagt wird. Die angegebene obere Grenze sowie die Angabe zu Kosten gemäß Hilfstaxe ist plausibel. Es entstehen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, die der pU nicht veranschlagt.
Chloroquin		keine Angabe				-

Tabelle 9: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehrseitige Tabelle)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahrestherapiekosten in € ^a	Kommentar ^b
NSAIDs	siehe oben					
Ibuprofen ^d		117,60–235,21	0	0	117,60–235,21	Die angegebene untere Grenze der Arzneimittelkosten ist in der Größenordnung plausibel, die obere Grenze hingegen ist wegen der fehlenden Berücksichtigung einer wirtschaftlicheren Option überschätzt. Es entstehen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, die der pU nicht veranschlagt. Die Angabe zu Kosten gemäß Hilfstaxe ist plausibel.
Indometacin ^d		52,71–158,12	0	0	52,71–158,12	Die Angaben zu Arzneimittelkosten sowie zu Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel. Es entstehen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, die der pU nicht veranschlagt.
Glukokortikoide						
Prednison ^d		52,96–901,70	0	0	52,96–901,70	Die Angaben zu Arzneimittelkosten sowie zu Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel.
Prednisolon ^d		48,55–409,38	0	0	48,55–409,38	Es entstehen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, die der pU nicht veranschlagt.
Azathioprin		191,70–516,80	0	0	191,70–516,80	Die angegebene untere Grenze der Arzneimittelkosten ist wegen des zu hohen vom pU veranschlagten Verbrauchs überschätzt, die obere Grenze hingegen sowie die Angabe zu Kosten gemäß Hilfstaxe ist plausibel. Es entstehen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, die der pU nicht veranschlagt.

Tabelle 9: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehrseitige Tabelle)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar ^b
Belimumab ^c	siehe oben	15 612,80	0	994,00	16 606,80	Die Angaben zu Arzneimittelkosten sowie zu Kosten gemäß Hilfstaxe sind ab dem 2. Jahr überschätzt, weil dann weniger Behandlungen anfallen als vom pU veranschlagt. Es entstehen jedoch zusätzliche Kosten für eine Standardtherapie, die in den Angaben nicht berücksichtigt sind, sowie für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, die der pU nicht veranschlagt. Im Fall einer Behandlung mit der subkutanen Darreichungsform entstehen geringere Kosten.

a. Angaben des pU

b. Der Kommentar gilt – sofern nicht anders angegeben – je Wirkstoff. Für die zweckmäßige Vergleichstherapie können höhere Kosten entstehen, wenn mehrere Wirkstoffe miteinander kombiniert werden.

c. abgeleitet aus den Angaben des pU

d. vom pU gewählter Wirkstoff

e. Für Belimumab zieht der pU ausschließlich die intravenöse Darreichungsform heran.

GKV: gesetzliche Krankenversicherung; NSAID: nicht steroidales Antirheumatikum; pU: pharmazeutischer Unternehmer; SLE: systemischer Lupus erythematodes

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

„Ausführliche Informationen bezüglich der Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung sind der Fach- und Gebrauchsinformation von Anifrolumab (Saphnelo®) zu entnehmen.

Die Behandlung soll von einem Arzt initiiert und überwacht werden, der Erfahrung mit der Behandlung des SLE hat.

Die empfohlene Dosis beträgt 300 mg und wird alle 4 Wochen über eine Dauer von 30 Minuten als intravenöse Infusion gegeben. Wenn eine geplante Infusion verpasst wurde, soll diese so bald wie möglich nachgeholt werden. Ein Mindestabstand von 14 Tagen soll zwischen den Dosen eingehalten werden.

Eine Dosisanpassung ist bei älteren Patienten, sowie bei Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörungen nicht erforderlich.

Saphnelo® ist zur intravenösen Anwendung bestimmt und darf nicht als intravenöse Druck- oder Bolusinjektion gegeben werden.

Gegenanzeigen bestehen bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der genannten sonstigen Bestandteile des Arzneimittels.

Anifrolumab wurde nicht in Kombination mit anderen Biologika-Therapien, einschließlich auf B-Zellen zielgerichtete Therapien, untersucht. Die Anwendung von Anifrolumab in Kombination mit Biologika-Therapien wird daher nicht empfohlen. Anifrolumab wurde nicht bei Patienten mit schwerem aktivem Lupus des Zentralnervensystems oder schwerer aktiver Lupusnephritis untersucht.

Nach der Anwendung von Anifrolumab wurden schwere Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich Anaphylaxie, berichtet. Bei Patienten mit infusionsbedingten Reaktionen und/oder Überempfindlichkeit in der Anamnese kann vor der Infusion von Anifrolumab eine Prämedikation (z.B. ein Antihistaminikum) gegeben werden. Wenn eine schwere infusionsbedingte Reaktion oder Überempfindlichkeitsreaktion (z.B. Anaphylaxie) auftritt, soll die Gabe von Anifrolumab umgehend abgebrochen und eine geeignete Therapie eingeleitet werden.

Anifrolumab erhöht das Risiko für Atemwegsinfektionen und Herpes Zoster (Fälle von disseminiertem Herpes Zoster wurden beobachtet). SLE-Patienten, die auch Immunsuppressiva einnehmen, haben möglicherweise ein höheres Risiko für Herpes-Zoster-Infektionen.

Aufgrund seines Wirkmechanismus soll Anifrolumab bei Patienten mit einer chronischen Infektion, mit rezidivierenden Infektionen in der Anamnese oder bekannten Risikofaktoren für eine Infektion mit Vorsicht angewendet werden. Eine Therapie mit Anifrolumab soll bei Patienten mit einer klinisch signifikanten aktiven Infektion nicht begonnen werden, bevor die Infektion abgeheilt ist oder adäquat behandelt wird.

Vor Einleitung einer Behandlung mit Anifrolumab bei Patienten mit unbehandelter latenter TBC soll eine Anti-Tuberkulose(Anti-TBC)-Therapie in Erwägung gezogen werden. Anifrolumab soll nicht bei Patienten mit aktiver TBC angewendet werden.

Vor Beginn der Behandlung sollte darauf geachtet werden, dass alle entsprechenden Schutzimpfungen gemäß Schutzimpfungs-Empfehlungen abgeschlossen sind. Patienten, die mit Anifrolumab behandelt werden, sollen nicht gleichzeitig eine Impfung mit Lebendimpfstoffen oder attenuierten Lebendimpfstoffen erhalten.

Bei Patienten mit bekannten Risikofaktoren für die Entwicklung oder das Wiederauftreten eines Malignoms soll das individuelle Nutzen-Risiko-Verhältnis abgewogen werden. Bei Patienten, bei denen sich ein Malignom entwickelt hat, soll die Entscheidung zur Fortführung der Therapie sorgfältig abgewogen werden.

Die Anwendung von Saphnelo[®] während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen, es sei denn der mögliche Nutzen rechtfertigt das potenzielle Risiko. Es ist nicht bekannt, ob Anifrolumab in die Muttermilch übergeht. Es ist eine Entscheidung darüber zu treffen, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Saphnelo[®] verzichtet werden soll. Dabei soll sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau berücksichtigt werden.

Bei seiner Bewertung im Rahmen des EU-Zulassungsverfahrens kam der CHMP zu dem Schluss, dass für Saphnelo[®] keine Maßnahmen zur Risikominimierung notwendig sind, die über die Hinweise in der Fach- und Gebrauchsinformation hinausgehen. Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für einzelne Patientengruppen.“

5 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 2019 [Zugriff: 13.11.2020]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
3. European Medicines Agency. Saphnelo; Assessment report [online]. 2021 [Zugriff: 26.04.2022]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/saphnelo-epar-public-assessment-report_en.pdf.
4. AstraZeneca. Efficacy and Safety of Two Doses of Anifrolumab Compared to Placebo in Adult Subjects With Active Systemic Lupus Erythematosus [online]. 2019 [Zugriff: 21.04.2022]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02446912>.
5. AstraZeneca. A multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study evaluating the efficacy and safety of two doses of anifrolumab adult subjects with active systemic lupus erythematosus [online]. [Zugriff: 21.04.2022]. URL: <https://www.ins.gob.pe/ensayosclinicos/rpec/recuperarECPBNuevoEN.asp?numec=062-15>.
6. AstraZeneca. A Multicentre, Randomised, Double-blind, Placebo-controlled, Phase 3 Study Evaluating the Efficacy and Safety of Two Doses of Anifrolumab in Adult Subjects with Active Systemic Lupus Erythematosus [online]. [Zugriff: 21.04.2022]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004633-96.
7. AstraZeneca. A Multicentre, Randomised, Double-blind, Placebo-controlled, Phase 3 Study Evaluating the Efficacy and Safety of Two Doses of Anifrolumab in Adult Subjects with Active Systemic Lupus Erythematosus; study D3461C00005; Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2019.
8. Furie RA, Morand EF, Bruce IN et al. Type I interferon inhibitor anifrolumab in active systemic lupus erythematosus (TULIP-1): a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Rheumatology* 2019; 1(4): e208-e219. <https://dx.doi.org/10.1016/S2665-9913%2819%2930076-1>.
9. Morand EF, Furie R, Tanaka Y et al. Trial of Anifrolumab in Active Systemic Lupus Erythematosus. *N Engl J Med* 2020; 382(3): 211-221. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1912196>.

10. AstraZeneca. Efficacy and Safety of Anifrolumab Compared to Placebo in Adult Subjects With Active Systemic Lupus Erythematosus [online]. 2020 [Zugriff: 21.04.2022]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02446899>.
11. AstraZeneca. A Multicentre, Randomised, Double-blind, Placebo-controlled, Phase 3 Study Evaluating the Efficacy and Safety of Anifrolumab in Adult Subjects With Active Systemic Lupus Erythematosus [online]. 2021 [Zugriff: 21.04.2022]. URL: <https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-153064>.
12. AstraZeneca. A Multicentre, Randomised, Double-blind, Placebo-controlled, Phase 3 Study Evaluating the Efficacy and Safety of Anifrolumab in Adult Subjects with Active Systemic Lupus Erythematosus [online]. [Zugriff: 21.04.2022]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004632-19.
13. AstraZeneca. A Multicentre, Randomised, Double-blind, Placebo-controlled, Phase 3 Study Evaluating the Efficacy and Safety of Anifrolumab in Adult Subjects with Active Systemic Lupus Erythematosus; D3461C00004; Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2019.
14. Furie R, Khamashta M, Merrill JT et al. Anifrolumab, an Anti-Interferon-alpha Receptor Monoclonal Antibody, in Moderate-to-Severe Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol* 2017; 69(2): 376-386. <https://dx.doi.org/10.1002/art.39962>.
15. AstraZeneca (MedImmune). A Phase 2, Randomized Study to Evaluate the Efficacy and Safety of MEDI-546 in Subjects with Systemic Lupus Erythematosus; study CD-IA-MEDI-546-1013; Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2016.
16. MedImmune. A Phase 2, Randomized Study to Evaluate the Efficacy and Safety of MEDI-546 in Subjects with Systemic Lupus Erythematosus [online]. 2013 [Zugriff: 21.04.2022]. URL: <http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=5341>.
17. MedImmune. A phase 2, randomized study to evaluate the efficacy and safety of medi-546 in subjects with systemic lupus erythematosus [online]. [Zugriff: 21.04.2022]. URL: <https://www.ins.gob.pe/ensayosclinicos/rpec/recuperarECPBNuevoEN.asp?numec=021-12>.
18. MedImmune. A Study of the Efficacy and Safety of MEDI-546 in Systemic Lupus Erythematosus [online]. 2016 [Zugriff: 21.04.2022]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01438489>.
19. MedImmune. A Phase 2, Randomized Study to Evaluate the Efficacy and Safety of MEDI-546 in Subjects with Systemic Lupus Erythematosus [online]. [Zugriff: 21.04.2022]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004296-36.
20. AstraZeneca. Long Term Safety of Anifrolumab in Adult Subjects With Active Systemic Lupus Erythematosus (TULIP SLE LTE) [online]. 2022 [Zugriff: 21.04.2022]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02794285>.

21. AstraZeneca. A Multicentre, Randomised, Double-blind, Placebo-Controlled Phase 3 Extension Study to Characterise the Long-term Safety and Tolerability of Anifrolumab in Adult Subjects with Active Systemic Lupus Erythematosus [online]. [Zugriff: 21.04.2022]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000625-39.
22. AstraZeneca. A Multicentre, Randomised, Double-blind, Placebo-Controlled Phase 3 Extension Study to Characterise the Long-term Safety and Tolerability of Anifrolumab in Adult Subjects With Active Systemic Lupus Erythematosus [online]. 2020 [Zugriff: 21.04.2022]. URL: <https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-173544>.
23. AstraZeneca. A Multicentre, Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled Phase 3 Extension Study to Characterise the Long-term Safety and Tolerability of Anifrolumab in Adult Subjects with Active Systemic Lupus Erythematosus; study D3461C00009; Interim Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2020.
24. AstraZeneca. A Multicentre, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 3 Extension Study to Characterise the Long-Term Safety and Tolerability of Anifrolumab in Adult Subjects with Active Systemic Lupus Erythematosus [online]. [Zugriff: 15.05.2022]. URL: <https://www.ins.gob.pe/ensayosclinicos/rpec/recuperarECPBNuevoEN.asp?numec=013-17>.
25. AstraZeneca. Saphnelo 300 mg; Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2022 [Zugriff: 13.05.2022]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
26. GlaxoSmithKline. Benlysta 120 mg/400 mg; Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats [online]. 2021 [Zugriff: 18.05.2022]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
27. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Belimumab (Systemischer Lupus erythematoses) [online]. 2012 [Zugriff: 27.05.2022]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/7/>.
28. Navarra SV, Guzman RM, Gallacher AE et al. Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2011; 377(9767): 721-731. [https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61354-2](https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61354-2).
29. Furie R, Petri M, Zamani O et al. A phase III, randomized, placebo-controlled study of belimumab, a monoclonal antibody that inhibits B lymphocyte stimulator, in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2011; 63(12): 3918-3930. <https://dx.doi.org/10.1002/art.30613>.
30. Wallace DJ, Stohl W, Furie RA et al. A phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2009; 61(9): 1168-1178. <https://dx.doi.org/10.1002/art.24699>.

31. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Belimumab – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2012 [Zugriff: 03.06.2022]. URL: https://www.iqwig.de/download/a12-05_belimumab_nutzenbewertung_35a_sgb_v.pdf.
32. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung: Deutschland, Stichtag, Altersjahre, Nationalität/Geschlecht/Familienstand [online]. 2020. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis//online?operation=table&code=12411-0006&bypass=true&levelindex=1&levelid=1643793465947#abreadcrumb>.
33. Brinks R, Fischer-Betz R, Sander O et al. Age-specific prevalence of diagnosed systemic lupus erythematosus in Germany 2002 and projection to 2030. *Lupus* 2014; 23(13): 1407-1411. <https://dx.doi.org/10.1177/0961203314540352>.
34. Schwarting A, Friedel H, Pantaler E et al. The Burden of Systemic Lupus Erythematosus in Germany: Incidence, Prevalence, and Healthcare Resource Utilization. *Rheumatology and Therapy* 2021; 8(1): 375-393. <https://dx.doi.org/10.1007/s40744-021-00277-0>.
35. Györi N, Giannakou I, Chatzidionysiou K et al. Disease activity patterns over time in patients with SLE: analysis of the Hopkins Lupus Cohort. *Lupus Sci Med* 2017; 4(1): e000192. <https://dx.doi.org/10.1136/lupus-2016-000192>.
36. Barr SG, Zonana-Nacach A, Magder LS et al. Patterns of disease activity in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1999; 42(12): 2682-2688. [https://dx.doi.org/10.1002/1529-0131\(199912\)42:12<2682::Aid-anr26>3.0.Co;2-6](https://dx.doi.org/10.1002/1529-0131(199912)42:12<2682::Aid-anr26>3.0.Co;2-6).
37. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln [online]. 2021. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2021Bund_Juli_2021.pdf.
38. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht 2020 (Bevölkerungsstand 31.12.2020) [online]. 2022. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html>.
39. Aristo Pharma. Fachinformation Hydroxychloroquin Aristo 200 mg Filmtabletten; Stand: Februar. 2021.
40. TAD Pharma. ibuTAD 600 mg/- 800 mg [online]. 2021 [Zugriff: 11.04.2022]. URL: <https://portal.cgmlauer.cgm.com/LF/default.aspx?p=12000>.
41. Aliud Pharma. Fachinformation Indometacin AL 50; Stand: April. 2016.
42. Merck. Decortin Tabletten [online]. 2021 [Zugriff: 11.04.2022]. URL: <https://portal.cgmlauer.cgm.com/LF/default.aspx?p=12000>.
43. Merck Serono. Fachinformation Decortin H Tabletten; Stand: Juni. 2021.

44. Heumann. Azathioprin Heumann 50 mg Filmtabletten [online]. 2021 [Zugriff: 11.04.2022]. URL: <https://portal.cgmlauer.cgm.com/LF/default.aspx?p=12000>.

45. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus 2017 - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung. 2018.

Anhang A Suchstrategien

Studienregister

1. *ClinicalTrials.gov*

Anbieter: *U.S. National Institutes of Health*

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Expert Search

Suchstrategie
anifrolumab OR MEDI-546

2. *EU Clinical Trials Register*

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
anifrolumab* OR MEDI-546 OR MEDI546 OR (MEDI 546)

3. *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal*

Anbieter: *World Health Organization*

- URL: <https://trialsearch.who.int>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

Suchstrategie
anifrolumab OR MEDI-546 OR MEDI546 OR MEDI 546

Anhang B Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien

Tabelle 10: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Anifrolumab + Standardtherapie vs. Placebo + Standardtherapie (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
TULIP-1	RCT, doppel- blind, parallel	Erwachsene (18–70 Jahre) mit chronischem, moderaten bis schweren Autoantikörper-positiven SLE (≥ 4 von 11 ACR-Kriterien erfüllt) unter stabiler Vortherapie und zum Screening: <ul style="list-style-type: none"> ▪ SLEDAI-2K-Score^b ≥ 6 ▪ “klinischer” SLEDAI-2K-Score^b ≥ 4 (auch zu Tag 1) ▪ BILAG-2004 A-Bewertung in ≥ 1 Organsystem oder BILAG-2004 B-Bewertung in ≥ 2 Organsystemen ▪ PGA $\geq 1,0$ 	Anifrolumab 150 mg + Standardtherapie (N = 93) ^c Anifrolumab 300 mg + Standardtherapie (N = 180) Placebo + Standardtherapie (N = 184) davon Teilpopulation mit in Deutschland zugelassener Begleitmedikation: Anifrolumab 300 mg + Standardtherapie (n = 127) Placebo + Standardtherapie (n = 125)	Screening: bis zu 30 Tage Behandlung: 52 Wochen Beobachtung: 8 Wochen ^d	123 Zentren in: Argentinien, Australien, Brasilien, Chile, Deutschland, Kolumbien, Israel, Italien, Neuseeland, Peru, Polen, Rumänien, Südkorea, Taiwan, UK, Ukraine, Ungarn, USA 06/2015–07/2018	primär: kombinierter Endpunkt SRI(4)- Ansprechrate zu Woche 52 sekundär: Mortalität, Morbidität, gesundheits- bezogene Lebensqualität, UEs
TULIP-2	RCT, doppel- blind, parallel	Erwachsene (18–70 Jahre) mit chronischem, moderaten bis schweren Autoantikörper-positiven SLE (≥ 4 von 11 ACR-Kriterien erfüllt) unter stabiler Vortherapie und zum Screening: <ul style="list-style-type: none"> ▪ SLEDAI-2K-Score^b ≥ 6 ▪ “klinischer” SLEDAI-2K-Score^b ≥ 4 (auch zu Tag 1) ▪ BILAG-2004 A-Bewertung in ≥ 1 Organsystem oder BILAG-2004 B-Bewertung in ≥ 2 Organsystemen ▪ PGA $\geq 1,0$ 	Anifrolumab + Standardtherapie (N = 181) Placebo + Standardtherapie (N = 184) davon Teilpopulation mit in Deutschland zugelassener Begleitmedikation: Anifrolumab 300 mg + Standardtherapie (n = 119) Placebo + Standardtherapie (n = 121)	Screening: bis zu 30 Tage Behandlung: 52 Wochen Beobachtung: 8 Wochen ^d	119 Zentren in: Argentinien, Belgien, Brasilien, Bulgarien, Deutschland, Frankreich, Japan, Kanada, Litauen, Mexiko, Russland, Spanien, Südafrika, Südkorea, USA 07/2015–12/2018	primär: kombinierter Endpunkt BICLA- Ansprechrate zu Woche 52 ^e sekundär: Mortalität, Morbidität, gesundheits- bezogene Lebensqualität, UEs

Tabelle 10: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Anifrolumab + Standardtherapie vs. Placebo + Standardtherapie (mehreseitige Tabelle)

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
MUSE	RCT, doppel- blind, parallel	Erwachsene (18–65 Jahre), mit chronischem, moderaten bis schweren aktiven SLE (≥ 4 von 11 ACR-Kriterien erfüllt) unter stabiler Vortherapie und zum Screening: <ul style="list-style-type: none"> ▪ SLEDAI-2K-Score^b ≥ 6 ▪ "klinischer" SLEDAI-2K-Score^b ≥ 4 (auch zu Tag 1) ▪ BILAG-2004 A-Bewertung in ≥ 1 Organsystem oder BILAG-2004 B-Bewertung in ≥ 2 Organsystemen ▪ PGA $\geq 1,0$ 	Anifrolumab 300 mg + Standardtherapie (N = 100) Anifrolumab 1000 mg + Standardtherapie (N = 104) ^c Placebo + Standardtherapie (N = 103) davon Teilpopulation mit in Deutschland zugelassener Begleitmedikation: Anifrolumab 300 mg + Standardtherapie (n = 69) Placebo + Standardtherapie (n = 75)	Screening: bis zu 4 Wochen Behandlung: 52 Wochen Beobachtung: 8 Wochen ^d	73 Zentren in: Brasilien, Bulgarien, Kolumbien, Indien, Mexiko, Peru, Polen, Rumänien, Südkorea, Taiwan, Tschechien, Ukraine, Ungarn, USA 01/2012–04/2015	primär: kombinierter Endpunkt SRI(4)- Ansprechrate zu Woche 24 sekundär: Mortalität, Morbidität, gesundheits- bezogene Lebensqualität, UEs
TULIP SLE LTE	RCT, doppel- blind, parallel	Erwachsene mit SLE-Diagnose nach Teilnahme und Abschluss (bis zu Woche 52) der Studie TULIP-1 oder TULIP-2	Anifrolumab 300 mg + Standardtherapie → Anifrolumab 300 mg + Standardtherapie (N = 259) ^f Anifrolumab 150 mg + Standardtherapie → Anifrolumab 300 mg + Standardtherapie (N = 69) ^f Placebo + Standardtherapie → Anifrolumab 300 mg + Standardtherapie (N = 115) ^f Placebo + Standardtherapie → Placebo + Standardtherapie (N = 113) ^f	Screening: letzte Visite der Studie TULIP-1 oder TULIP-2 Behandlung: 156 Wochen Beobachtung: 8 Wochen	176 Zentren in Argentinien, Australien, Bulgarien, Chile, Deutschland, Frankreich, Israel, Japan, Kanada, Kolumbien, Litauen, Mexiko, Peru, Polen, Rumänien, Russland, Spanien, Südafrika, Südkorea, Taiwan, UK, Ukraine, Ungarn, USA 06/2016–laufend ^g Datenschnitt: 19.03.2020 (Interimsanalyse)	primär: UEs (inklusive Mortalität) sekundär: Morbidität, gesundheits- bezogene Lebensqualität

Tabelle 10: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Anifrolumab + Standardtherapie vs. Placebo + Standardtherapie (mehreseitige Tabelle)

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
<p>a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben basierend auf den Informationen des pU aus Modul 4 A.</p> <p>b. Der SLEDAI-2K beinhaltet Punkte der folgenden klinischen Komponenten Arthritis, Myositis, Hautausschlag, Alopezie, Schleimhaut-Ulzera, Pleuritis, Perikarditis oder Vaskulitis und schließt Punkte, die dem Fieber, Lupus-Kopfschmerz und dem psychoorganischen Syndrom zuzurechnen sind, aus. Der klinische SLEDAI-2K-Score ist ohne Punkte, die Urin- oder Laborergebnissen inklusive immunologischer Messungen zuzurechnen sind.</p> <p>c. Der Arm ist für die Bewertung nicht relevant und wird in den nächsten Tabellen nicht mehr dargestellt.</p> <p>d. Oder Teilnahme an einer Langzeit-Extensionsstudie direkt nach Woche 52</p> <p>e. Bis Amendment 5 (23.05.2019) war der primäre Endpunkt der kombinierte Endpunkt SRI(4) zu Woche 52.</p> <p>f. Patientinnen und Patienten, die vorher schon eine Behandlung mit 300 mg Anifrolumab erhielten, wurden weiterhin verblindet mit 300 mg Anifrolumab behandelt. Patientinnen und Patienten, die vorher eine Behandlung mit 150 mg Anifrolumab erhielten, wurden verblindet auf 300 mg Anifrolumab umgestellt. Patientinnen und Patienten, die vorher Placebo erhielten, wurden verblindet im Verhältnis 1:1 auf die Behandlungsarme Anifrolumab (300 mg) und Placebo re-randomisiert. Bezogen auf die Teilpopulation mit in Deutschland zugelassener Begleitmedikation ergeben sich folgende Zahlen in der Reihenfolge der oben aufgeführten in der Studie TULIP SLE LTE abgebildeten Therapiesequenzen n = 173, n = 52, n = 73, n = 72.</p> <p>g. Laut Angabe im Studienregister clinicaltrials.gov fand die letzte Visite der letzten Patientin/ des letzten Patienten am 21.12.2021 statt und die Studie wurde abgeschlossen. Laut Angaben in Modul 4 A wird die finale Analyse Ende des ersten Quartals 2022 durchgeführt und lag zum Zeitpunkt der Erstellung des Dossiers noch nicht vor.</p> <p>ACR: American College of Rheumatology; BICLA: BILAG-based Composite Lupus Assessment; BILAG: British Isles Lupus Assessment Group; n: Teilpopulation; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; PGA: Physician's Global Assessment; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SLE: systemischer Lupus erythematoses; SLEDAI-2K: Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index – Revised Version; SRI: Systemic Lupus Erythematosus Responder Index; UE: unerwünschtes Ereignis; UK: Vereinigtes Königreich; USA: Vereinigte Staaten von Amerika</p>						

Tabelle 11: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Anifrolumab + Standardtherapie vs. Placebo + Standardtherapie (mehreseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
TULIP-1	Anifrolumab 300 mg alle 4 Wochen, i. v. + Standardtherapie ^a	Placebo alle 4 Wochen, i. v. + Standardtherapie ^a
<p>Vorbehandlung <u>erforderlich (mindestens 1 Präparat):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Orale Kortikosteroide (OCS) - Prednison oder Äquivalent <ul style="list-style-type: none"> ▫ als einzige SLE-Behandlung: $\geq 7,5$ und ≤ 40 mg/Tag für ≥ 8 Wochen vor Randomisierung ▫ in Kombination mit andern Mitteln: ≤ 40 mg/Tag für ≥ 2 Wochen vor Studieneinschluss ▫ stabile Dosis ≥ 2 Wochen vor Randomisierung ▪ Antimalariamittel oder Immunsuppressiva (Dosierung s. unter Standardtherapie): keine neue Therapie für ≥ 12 Wochen und stabile Dosis für ≥ 8 Wochen vor Studieneinschluss <p><u>nicht erlaubt</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ zugelassene oder experimentelle Biologika innerhalb 5 Halbwertszeiten vor Studieneinschluss ▪ NSAIDs: regelmäßige Anwendung von > 1 Präparat oder instabile Dosis innerhalb 2 Wochen vor Randomisierung ▪ Glukokortikoide (i. a., i. m., i. v.) innerhalb 6 Wochen vor Randomisierung <p>Standardtherapie</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Antimalariamittel und Immunsuppressiva^b (mindestens 1 davon erforderlich, wenn kein OCS genommen wurde) <ul style="list-style-type: none"> - Antimalariamittel (z. B. Chloroquin, Hydroxychloroquin, Mepacrin) - Azathioprin ≤ 200 mg/Tag - Mycophenolatmofetil ≤ 2 g/Tag oder Mycophenolsäure $\leq 1,44$ g/Tag - Methotrexat ≤ 25 mg/Woche oral, s. c. oder i. m., Art der Verabreichung durfte nicht geändert werden - Mizoribin ≤ 150 mg/Tag ▫ stabile Dosis bis Woche 52 (beibehalten der Dosierung vor der Randomisierung); bei Toxizität konnte die Dosis bis zur Erholung reduziert werden ▫ bei Erhöhung der Krankheitsaktivität (z. B. während der OCS Reduktion) sollte die Behandlung mit Antimalariamittel und Immunsuppressiva nicht geändert werden ▪ Kortikosteroide^b <ul style="list-style-type: none"> ▫ orales Prednison oder Äquivalent ≤ 40 mg/Tag ▫ bei Erhöhung der Krankheitsaktivität <ul style="list-style-type: none"> - Tag 1 – Woche 12: 1x Stoßtherapie aufgrund von SLE oder anderen Erkrankungen erlaubt (≤ 40 mg/Tag orales Prednison oder Äquivalent für ≤ 14 Tage^c; oder 1x ≤ 80 mg i. m. Injektion mit Methylprednisolon oder Äquivalent; oder ≤ 2 i. a. / bursale / Sehenscheiden Injektionen mit einer Gesamtdosis ≤ 80 mg)^d - nach Woche 12: keine Kortikosteroid-Dosiserhöhung aufgrund von SLE erlaubt^d (Ausnahme: bei UEs oder als Prophylaxe für Nebenniereninsuffizienz) ▫ OCS-Reduktion (Woche 8–40): bei einer Anfangsdosis ≥ 10 mg/Tag musste der Versuch einer Reduktion auf $\leq 7,5$ mg/Tag unternommen werden^c; bei Verschlechterung der Krankheitsaktivität war eine erneute Erhöhung bis zur Anfangsdosis möglich 		

Tabelle 11: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Anifrolumab + Standardtherapie vs. Placebo + Standardtherapie (mehreseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ NSAIDs <ul style="list-style-type: none"> ▫ verschreibungspflichtig: nur in stabiler Dosierung; Reduktion wegen Toxizität erlaubt; nicht zusammen mit nicht-verschreibungspflichtigen NSAIDs einzunehmen (Ausnahme niedrig dosierte Acetylsalicylsäure bei kardiovaskulären Erkrankungen) ▫ nicht verschreibungspflichtig: in zugelassener Dosierung, bis zu 1 Woche ▪ topische Therapie für kutane Manifestation des Lupus Erythematoses (z. B. Kortikosteroide oder Feuchtigkeitscreme), gleiche Präparate und stabile Dosierung wie zu Studieneinschluss; diese können nach Ermessen der Prüferärztin / des Prüferarztes reduziert werden ▪ Prämedikation am Tag der Infusion: Antihistaminikum oder Paracetamol bei vorherigen infusionsbedingten Reaktionen <p>Nicht erlaubte und eingeschränkt erlaubte Begleitbehandlung (unterschiedliche Auswasch-Zeiträume vor Studieneinschluss):</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Einnahme führt zum sofortigen Absetzen des Prüfpräparats: <ul style="list-style-type: none"> ▫ biologische Immunmodulatoren (z. B. Belimumab, Abatacept, Rituximab) ▫ Cyclophosphamid ▫ i. v. Kortikosteroide > 1 g Methylprednisolon oder Äquivalent ▫ Interferon (alpha 2a und 2b, beta 1a und 1b, pegyliertes alpha 2a und 2b) ▪ Einnahme erfordert Abklärung mit dem Monitor über das weitere Vorgehen^b: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Sulfasalazin, Danazol, Dapson ▫ i. v. Kortikosteroide > 40 mg Methylprednisolon oder Äquivalent, i. m. Kortikosteroide > 80 mg/Tag Methylprednisolon oder Äquivalent, OCS > 40 mg/Tag Prednison oder Äquivalent, OCS-Dosis > Anfangsdosis für > 14 Tage ▫ Kortikosteroide mit einer langen Halbwertszeit (z. B. Dexamethason, Betamethason) ▫ andere Immunsuppressiva wie Calcineurininhibitoren (z. B. Ciclosporin, Tacrolimus einschließlich topisch) oder Leflunomid 	
TULIP-2	Anifrolumab 300 mg alle 4 Wochen, i. v. + Standardtherapie ^a	Placebo alle 4 Wochen, i. v. + Standardtherapie ^a
	<p>Vor- und Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ s. TULIP-1 	
MUSE	Anifrolumab 300 mg alle 4 Wochen, i. v. + Standardtherapie ^a	Placebo alle 4 Wochen, i. v. + Standardtherapie ^a
	<p>Vorbereitung</p> <p><u>erforderlich (mindestens 1 Präparat):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ orales Prednison oder Äquivalent: ≤ 40 mg/Tag für ≥ 2 Wochen vor Studieneinschluss und stabile Dosis für ≥ 2 Wochen vor Randomisierung ▪ Antimalariamittel oder Immunsuppressiva (Dosierung s. unter Standardtherapie): Therapie für ≥ 12 Wochen und stabile Dosis für ≥ 8 Wochen vor Studieneinschluss <p><u>nicht erlaubt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ langsam wirkende Immunsuppressiva innerhalb folgender Zeiträume vor Studieneinschluss: Etanercept (4 Wochen), Adalimumab, Infliximab, Golimumab (jeweils 12 Wochen), Rituximab, Belimumab (jeweils 48 Wochen) ▪ weitere Biologika als die oben benannten innerhalb 5 Halbwertszeiten vor Studieneinschluss ▪ NSAIDs: ≥ 1 verschreibungspflichtiges Präparat oder instabile Dosis innerhalb 2 Wochen vor Randomisierung ▪ Glukokortikoide (i. a., i. m., i. v.) innerhalb 6 Wochen vor Randomisierung 	

Tabelle 11: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Anifrolumab + Standardtherapie vs. Placebo + Standardtherapie (mehreseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
	<p>Standardtherapie</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Antimalariamittel und langsam wirkende Immunsuppressiva (mindestens 1 davon erforderlich, wenn kein OCS genommen wurde): <ul style="list-style-type: none"> - Antimalariamittel (z. B. Chloroquin, Hydroxychloroquin, Mepacrin) - Azathioprin ≤ 200 mg/Tag - Mycophenolatmofetil/Mycophenolsäure ≤ 2 g/Tag - Methotrexat ≤ 25 mg/Woche oral, s. c. oder i. m. ▪ Dosis musste bis zum Tag 169 stabil bleiben^f (Reduktion wegen Toxizität erlaubt); danach Dosiserhöhung unter bestimmten Umständen^g erlaubt ▪ bei Erhöhung der Krankheitsaktivität während der OCS Reduktion sollte die Behandlung mit Antimalariamittel und Immunsuppressiva nicht geändert werden ▪ Kortikosteroide: <ul style="list-style-type: none"> ▪ orales Prednison oder Äquivalent ≤ 40 mg/Tag ▪ bei Erhöhung der SLE-Krankheitsaktivität: <ul style="list-style-type: none"> - Tag 1–71^h: 1x OCS-Stoßtherapie ≤ 40 mg/Tag Prednison oder Äquivalent für ≤ 14 Tagen^c, oder jeweils eine i. m. Injektion mit 80 oder 160 mg Methylprednisolon oder Äquivalent, oder ≤ 2 i. a. / bursale / Sehnscheiden Injektionen (mit der für das betroffene Gelenk entsprechenden minimalen Dosis) - Tag 169–281^h: 1x OCS-Stoßtherapie ≤ 20 mg/Tag Prednison oder Äquivalent für ≤ 14 Tage^c, oder jeweils eine i. m. Injektion mit 80 mg Methylprednisolon oder Äquivalent, oder ≤ 2 i. a. / bursale / Sehnscheiden Injektionen (mit der für das betroffene Gelenk entsprechenden minimalen Dosis) ▪ OCS-Reduktion (Tag 1–113 bzw. 169–309) nach Beurteilung der Krankheitsaktivität durch die Prüfarztin / den Prüfarzt auf ≤ 10 mg/Tag angestrebt; bei Verschlechterung der Krankheitsaktivität war eine erneute Erhöhung bis zur Anfangsdosis möglichⁱ ▪ NSAIDs: <ul style="list-style-type: none"> ▪ verschreibungspflichtig: nur in stabiler Dosierung, Reduktion wegen Toxizität erlaubt, (Ausnahme: niedrig dosierte Acetylsalicylsäure bei kardiovaskulären Erkrankungen) ▪ Analgetika und nicht verschreibungspflichtige NSAID: Paracetamol (in zugelassener Dosierung, bis zu 1 Woche) ▪ topische Therapie für kutane Manifestation des Lupus erythematodes (z. B. Kortikosteroide oder Feuchtigkeitscreme), gleiche Präparate und stabile Dosierung wie zu Studieneinschluss ▪ Prämedikation am Tag der Infusion: Antihistaminikum oder Paracetamol bei vorherigen infusionsbedingten Reaktionen <p>Nicht erlaubte und eingeschränkt erlaubte Begleitbehandlung (unterschiedliche Auswasch-Zeiträume vor Studieneinschluss):</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Einnahme führt dauerhaft zum Abbruch des Prüfpräparats^j: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Biologika (Belimumab, Etanercept, Adalimumab, Infliximab, Golimumab, Rituximab oder Certolizumab pegol) ▪ Cyclophosphamid und Leflunomid ▪ i. v. Kortikosteroide > 1 g Solu-Medrol oder Äquivalent ▪ Interferon (alpha 2a und 2b, beta 1a und 1b, pegyliertes alpha 2a und 2b) ▪ Einnahme erfordert Abklärung mit dem Monitor über das weitere Vorgehen^k: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Sulfasalazin, Danazol, Dapson ▪ Kortikosteroide mit einer langen Halbwertszeit (z. B. Dexamethason, Betamethason) ▪ OCS für andere Erkrankungen als SLE in Dosierung > 40 mg/Tag (Tag 169–281: > 20 mg/Tag) oder höher als die Dosis zur Randomisierung bzw. Tag 169, oder für > 14 Tage ▪ i. m. Kortikosteroide zwischen Tag 71–169 und 281–365 	

Tabelle 11: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Anifrolumab + Standardtherapie vs. Placebo + Standardtherapie (mehreseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
TULIP SLE LTE	Anifrolumab 300 mg alle 4 Wochen, i. v. +	Placebo alle 4 Wochen, i. v. +
	Standardtherapie	Standardtherapie
<p>Vorbehandlung <u>erforderlich:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Anifrolumab oder Placebo in den Studien TULIP-1 oder TULIP-2 bis Woche 52 <p><u>nicht erlaubt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ andere Prüfpräparate als Anifrolumab (innerhalb von 4 Wochen oder 5 Halbwertszeiten vor Randomisierung) ▪ Biologika (innerhalb 5 Halbwertszeiten vor Randomisierung) <p>Standardtherapie</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ keine Minimaldosis vorgeschrieben; erlaubte Anpassungen im Ermessen der Prüffärztin / des Prüffarztes nach Beurteilung der Krankheitsaktivität: Dosisreduktion, Dosiserhöhung bis zur erlaubten Maximaldosis, Änderung des Wirkstoffs (für Immunsuppressiva höchstens alle 4 Monate empfohlen), Hinzufügen eines neuen Wirkstoffs ▪ Antimalariamittel ▪ Immunsuppressiva <ul style="list-style-type: none"> ▫ Azathioprin ≤ 200 mg/Tag ▫ Mycophenolatmofetil ≤ 2 g/Tag oder Mycophenolsäure ≤ 1,44 g/Tag ▫ Methotrexat ≤ 25 mg/Woche oral, s. c. oder i. m. ▫ Mizoribin ≤ 150 mg/Tag ▫ Tacrolimus ≤ 0,2 mg/kg/Tag (Startdosis 0,05 mg/kg/Tag) ▪ Kortikosteroide <ul style="list-style-type: none"> ▫ 1x Stoßtherapie innerhalb der ersten 12 Wochen, danach alle 6 Monate erlaubt mit: OCS ≤ 40 mg/Tag Prednison oder Äquivalent für ≥ 14 Tage¹, oder ≤ 120 mg i. m. (≤ 250 mg i. v.) Methylprednisolon als Einzeldosis, oder 2x i. a. / bursale / Sehenscheiden Injektionen mit ≤ 160 mg Methylprednisolon oder Äquivalent ▪ Prämedikation am Tag der Infusion: Antihistaminikum oder Paracetamol bei vorherigen infusionsbedingten Reaktionen <p>Nicht erlaubte und eingeschränkt erlaubte Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Einnahme führt zum sofortigen Abbruch des Prüfpräparats: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Biologika (Belimumab, Abatacept, Rituximab) ▫ Januskinase Inhibitoren (z. B. Baricitinib, Tofacitinib) ▫ Cyclophosphamid ▫ Kombinationstherapie Tacrolimus + Immunsuppressivum ▫ i. v. Kortikosteroide > 1 g Methylprednisolon oder Äquivalent ▫ Interferon (alpha 2a und 2b, beta 1a und 1b, pegyliertes alpha 2a und 2b) ▪ Nach Einnahme dieser Medikation liegt die Fortführung des Prüfpräparates im Ermessen der Prüffärztin/des Prüffarztes (ggf. Absprache mit Monitor): <ul style="list-style-type: none"> ▫ Sulfasalazin, Danazol, Dapson ▫ i. v. Kortikosteroide > 40 mg Methylprednisolon oder Äquivalent, i. m. Kortikosteroide: > 80mg/Tag Methylprednisolon oder Äquivalent, OCS > 40 mg/Tag Prednison oder Äquivalent ▫ Kortikosteroide mit einer langen Halbwertszeit (z. B. Dexamethason, Betamethason) ▫ andere Immunsuppressiva wie Calcineurininhibitoren (z. B. Ciclosporin) oder Leflunomid 		

Tabelle 11: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Anifrolumab + Standardtherapie vs. Placebo + Standardtherapie (mehreseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
	<p>a. mindestens 1 oder eine Kombination aus: orale Kortikosteroide (OCS), Antimalariamittel, Immunsuppressiva</p> <p>b. Die Einnahme eingeschränkter Medikation oder das Überschreiten der erlaubten Maximaldosis erfordert die direkte Absprache mit dem Monitor in Rückkopplung mit dem pU, ob die Studienmedikation weiter verabreicht wird oder nicht. Die Patientinnen und Patienten konnten weiterhin an der Studie teilnehmen, wurden jedoch als Non-Responder in den Auswertungen berücksichtigt.</p> <p>c. bis zum Ende des 14-tägigen Zeitraums musste die Dosis mindestens bis zum Anfangsdosislevel heruntertitriert werden</p> <p>d. Patientinnen und Patienten, die die Regeln für die Stoßtherapie verletzen, oder nach Woche 12 aufgrund von SLE eine Kortikosteroid-Dosis über ihrer Anfangsdosis hatten, konnten weiterhin in der Studie bleiben, wurden aber als Non-Responder ausgewertet. Für andere Erkrankungen als SLE durfte zwischen Woche 12–40 1x Stoßtherapie erfolgen.</p> <p>e. Keine Dosisreduktion bei: Verschlechterung der SLEDAI-2K in Hauptorgansystemen; neu betroffene Organe; moderater bis schwerer Hautbefall (CLASI ≥ 10); moderate oder schwere Arthritis (≥ 8 geschwollene oder schmerzhafte Gelenke)</p> <p>f. Patientinnen und Patienten, die wegen Erhöhung der SLE-Krankheitsaktivität die Dosis steigern bzw. zusätzliche Wirkstoffe aus der Kategorie einnehmen mussten, wurden als Non-Responder für die am Tag 169 bzw. 365 ausgewerteten Endpunkte berücksichtigt.</p> <p>g. Die Hinzunahme oder Dosiserhöhung war nach Tag 169 bei einer erhöhten SLE Krankheitsaktivität mit den folgenden Mindestkriterien erlaubt: SLEDAI-2K Score > 12 oder Verschlechterung um > 4 Punkte seit Tag 1 für 2 aufeinanderfolgende Visiten; SLEDAI-2K Score > 12 und Verschlechterung um > 4 Punkte seit Tag 1; in den 4 Wochen vor der Visite war eine Kortikosteroid-Therapie über der Anfangsdosis erforderlich. Diese Patientinnen und Patienten wurden dann als Non-Responder in der Auswertung berücksichtigt.</p> <p>h. Stoßtherapie nicht erlaubt zwischen Tag 71–169 bzw. Tag 281–365, um die Messung der Endpunkte nicht zu beeinflussen; Patientinnen und Patienten, die eine Erhöhung der Kortikosteroid-Dosis zwischen Tag 71–169 bzw. nach Tag 281 benötigten, wurden als Non-Responder für die am Tag 169 bzw. 365 ausgewerteten Endpunkte berücksichtigt. OCS-Stoßtherapie auch für andere Erkrankungen als SLE erlaubt.</p> <p>i. Patientinnen und Patienten, die die OCS Dosis nicht < 10 mg/Tag und \leq Anfangsdosis bis Tag 85 reduzieren und bis Tag 169 beibehalten konnten, wurden als Non-Responder für den primären Endpunkt ausgewertet.</p> <p>j. Bei Patientinnen und Patienten, die vorzeitig die Studienmedikation abbrechen mussten, findet 4 Wochen nach der letzten Dosis die Abschlussvisite statt und danach wurden für weitere 8 Wochen (zu 2 Nachbeobachtungsvisiten) im Wesentlichen Daten zu Nebenwirkungen erfasst.</p> <p>k. Die Einnahme eingeschränkter Medikation erfordert die sofortige Absprache mit dem Monitor in Rückkopplung mit dem pU, ob die Studienmedikation weiter verabreicht wird oder nicht.</p> <p>l. Bis zum Ende des 14-tägigen Zeitraums musste die Dosis mindestens auf ≤ 20 mg heruntertitriert werden, jede OCS-Dosis > 20 mg sollte innerhalb von 30 Tagen nach dem 1. Tag der Stoßtherapie wieder auf dem Anfangsdosislevel sein. Eine Einnahme von > 40 mg/Tag für > 14 Tage führte nicht zum Abbruch der Studienmedikation, jedoch sollte bei einer anhaltenden hohen Kortikosteroid-Dosis eine mögliche Änderung der weiteren Standardtherapie in Betracht gezogen werden.</p> <p>CLASI: Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index; i. a.: intraartikulär; i. m.: intramuskulär; i. v.: intravenös; NSAIDs: nicht steroidale Antirheumatika; OCS: orales Kortikosteroid; pU: pharmazeutisches Unternehmen; s. c.: subkutan; SLE: systemischer Lupus erythematoses; SLEDAI-2K: Systemischer Lupus erythematoses Krankheitsaktivitäts-Index – Revised Version; UE: unerwünschtes Ereignis</p>	

Tabelle 12: Charakterisierung der Studienpopulationen sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Anifrolumab + Standardtherapie vs. Placebo + Standardtherapie, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	TULIP-1		TULIP-2		MUSE	
	Anifrolumab + Standard- therapie	Placebo + Standard- therapie	Anifrolumab + Standard- therapie	Placebo + Standard- therapie	Anifrolumab + Standard- therapie	Placebo + Standard- therapie
	N ^a = 127	N ^a = 125	N ^a = 119	N ^a = 121	N ^a = 69	N ^a = 75
Alter [Jahre], MW (SD)	42 (12)	41 (12)	44 (12)	41 (11)	39 (12)	41 (13)
Geschlecht [w / m], %	91 / 9	94 / 6	91 / 9	90 / 10	94 / 6	92 / 8
Abstammung, n (%)						
weiß	85 (67)	96 (77)	75 (63)	78 (64 ^b)	25 (36)	31 (41)
schwarz	22 (17)	14 (11)	11 (9)	18 (15)	16 (23)	8 (11)
asiatisch	7 (6)	3 (2)	17 (14)	16 (13)	2 (3)	10 (13)
Ureinwohner Amerikas oder Alaskas	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	3 (4)	0 (0)
andere	13 (10)	11 (9)	8 (7)	6 (5)	23 (33)	26 (35)
fehlend	0 (0)	0 (0)	8 (7)	3 (2 ^b)	0 (0)	0 (0)
Region, n (%)						
Europa	47 (37)	56 (45)	45 (38)	33 (27)	18 (26)	20 (27)
Asien-Pazifik	6 (5)	2 (2)	15 (13)	14 (12)	1 (1)	9 (12)
Lateinamerika	18 (14)	18 (14)	15 (13)	14 (12)	25 (36)	26 (35)
Nordamerika	53 (42)	46 (37)	42 (35)	54 (45)	24 (35)	20 (27)
Rest der Welt	3 (2)	3 (2)	2 (2)	6 (5)	1 (1)	0 (0)
Gewicht, MW (SD)	76,9 (20,4)	74,2 (18,0)	72,1 (19,6)	72,1 (18,5)	70,0 (15,8)	67,4 (19,7)
BMI, MW (SD)	28,7 (7,1)	28,1 (7,0)	27,1 (6,9)	26,8 (6,7)	26,5 (5,6)	25,8 (6,6)
Zeit von der SLE-Diagnose bis zur Randomisierung [Monate], Median [Min; Max]	85,0 [0; 450]	76,0 [4; 503]	120,0 [6; 493]	73,0 [6; 397]	73,4 [7; 361]	67,1 [7; 404]
SLEDAI-2K Score						
MW (SD)	11,2 (3,9)	11,3 (3,4)	11,3 (3,7)	11,5 (3,9)	10,9 (4,0)	11,0 (4,6)
Median [Min; Max]	10,0 [4; 32]	10,0 [6; 23]	10,0 [6; 22]	10,0 [4; 26]	10,0 [6; 24]	10,0 [6; 29]

Tabelle 12: Charakterisierung der Studienpopulationen sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Anifrolumab + Standardtherapie vs. Placebo + Standardtherapie, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	TULIP-1		TULIP-2		MUSE	
	Anifrolumab + Standard- therapie	Placebo + Standard- therapie	Anifrolumab + Standard- therapie	Placebo + Standard- therapie	Anifrolumab + Standard- therapie	Placebo + Standard- therapie
	N ^a = 127	N ^a = 125	N ^a = 119	N ^a = 121	N ^a = 69	N ^a = 75
BILAG-2004-Globaler-Score, n (%)						
mindestens ein A	64 (50)	61 (49)	43 (36)	62 (51)	36 (52)	34 (45)
kein A und < 2 B	4 (3)	10 (8)	7 (6)	7 (6)	5 (7)	4 (5)
kein A und mindestens 2 B	59 (46 ^b)	54 (43)	69 (58)	52 (43)	28 (41)	37 (49)
PGA Score, MW (SD)	1,9 (0,4)	1,8 (0,4)	1,7 (0,4)	1,8 (0,4)	1,8 (0,4)	1,7 (0,4)
CLASI-Aktivität-Score, n (%)						
< 10 %	87 (69)	85 (68)	94 (79)	91 (75)	47 (68)	60 (80)
≥ 10 %	40 (31)	40 (32)	25 (21)	30 (25)	22 (32)	15 (20)
Anzahl schmerzhafter Gelenke, MW (SD)	11,2 (7,3)	10,5 (7,1)	8,7 (7,4)	11,2 (7,9)	11,4 (6,5)	9,9 (7,0)
Anzahl geschwollener Gelenke, MW (SD)	7,3 (5,6)	7,0 (4,9)	6,1 (5,9)	7,3 (6,4)	7,6 (5,1)	7,9 (6,2)
Anzahl aktiver Gelenke, MW (SD)	7,0 (5,6)	6,2 (4,4)	5,4 (5,9)	7,0 (6,4)	10,5 (6,6)	9,3 (6,5)
SDI-Globaler-Score, n (%)						
0 (kein Organsystemschaden)	86 (68)	72 (58)	84 (71)	80 (66)	40 (58)	48 (64)
≥ 1 (Organsystemschaden)	40 (32)	51 (41)	35 (29)	41 (34)	29 (42,0)	27 (36,0)
fehlend	1 (1)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Anti-dsDNA Level, n (%)						
negativ	71 (56)	70 (56)	60 (50)	74 (61)	15 (22)	11 (15)
positiv	56 (44)	55 (44)	59 (50)	47 (39)	40 (58)	50 (67)
fehlend	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	14 (20)	14 (19)

Tabelle 12: Charakterisierung der Studienpopulationen sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Anifrolumab + Standardtherapie vs. Placebo + Standardtherapie, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	TULIP-1		TULIP-2		MUSE	
	Anifrolumab + Standard- therapie	Placebo + Standard- therapie	Anifrolumab + Standard- therapie	Placebo + Standard- therapie	Anifrolumab + Standard- therapie	Placebo + Standard- therapie
	N ^a = 127	N ^a = 125	N ^a = 119	N ^a = 121	N ^a = 69	N ^a = 75
ANA-Level, n (%)						
abnormal (Titer ≥ 1:80)	114 (90)	114 (91)	102 (86)	108 (89)	68 (99)	73 (97)
normal (Titer < 1:80)	9 (7)	8 (6)	9 (8)	8 (7)	1 (1)	2 (3)
fehlend	4 (3)	3 (2)	8 (7)	5 (4)	0 (0)	0 (0)
Komplement-C3-Level, n (%)						
abnormal	44 (35)	46 (37)	48 (40)	45 (37)	20 (29)	30 (40)
normal	83 (65)	79 (63)	71 (60)	76 (63)	49 (71)	45 (60)
Komplement-C4-Level, n (%)						
abnormal	24 (19)	29 (23)	30 (25)	27 (22)	17 (25)	19 (25)
normal	103 (81)	96 (77)	89 (75)	94 (78)	52 (75)	56 (75)
Standardtherapie						
Antimalariamittel n (%)	92 (72)	98 (78)	75 (63)	92 (76)	53 (77)	58 (77)
Kortikosteroide n (%)	106 (83 ^b)	103 (82)	96 (81)	96 (79)	54 (78)	63 (84)
Immunsuppressiva n (%)	32 (25)	32 (26)	27 (23)	25 (21)	21 (30)	19 (25)
Zweifachtherapie ^c , n (%)	69 (54)	62 (50)	55 (46)	71 (59)	28 (41)	47 (63)
Dreifachtherapie ^d , n (%)	17 (13)	23 (18)	13 (11)	11 (9)	16 (23)	9 (12)
Therapieabbruch ^e , n (%)	23 (18)	28 (22)	18 (15)	38 (31)	8 (12)	24 (32)
Studienabbruch ^f , n (%)	22 (17)	27 (22)	17 (14)	34 (28)	10 (14 ^b)	22 (29)

Tabelle 12: Charakterisierung der Studienpopulationen sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Anifrolumab + Standardtherapie vs. Placebo + Standardtherapie, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	TULIP-1		TULIP-2		MUSE	
	Anifrolumab + Standard- therapie	Placebo + Standard- therapie	Anifrolumab + Standard- therapie	Placebo + Standard- therapie	Anifrolumab + Standard- therapie	Placebo + Standard- therapie
	N ^a = 127	N ^a = 125	N ^a = 119	N ^a = 121	N ^a = 69	N ^a = 75
<p>a. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant.</p> <p>b. eigene Berechnung</p> <p>c. Eine Zweifachtherapie ist definiert als eine Therapie mit Antimalariamittel und / oder Kortikosteroiden und / oder Immunsuppressivum (2 dieser Komponenten).</p> <p>d. Eine Dreifachtherapie ist definiert als eine Therapie mit Antimalariamittel, Kortikosteroiden und Immunsuppressivum.</p> <p>e. Häufige Gründe für den Therapieabbruch im Intervention vs. Kontrollarm waren:</p> <p style="padding-left: 20px;">TULIP-1: Widerruf der Einwilligung (8 % vs. 8 %), UEs (6 % vs. 5 %), fehlende Wirksamkeit (2 % vs. 5 %)</p> <p style="padding-left: 20px;">TULIP-2: Widerruf der Einwilligung (4 % vs. 12 %), UEs (3 % vs. 9 %), fehlende Wirksamkeit (2 % vs. 6 %)</p> <p style="padding-left: 20px;">MUSE: Widerruf der Einwilligung (4 % vs. 15 %), UEs (1 % vs. 8 %)</p> <p>f. Häufige Gründe für den Studienabbruch im Intervention vs. Kontrollarm waren:</p> <p style="padding-left: 20px;">TULIP-1: Widerruf der Einwilligung (7 % vs. 10 %), UEs (6 % vs. 2 %), fehlende Wirksamkeit (2 % vs. 5 %)</p> <p style="padding-left: 20px;">TULIP-2: Widerruf der Einwilligung (8 % vs. 14 %), UEs (1 % vs. 5 %)</p> <p style="padding-left: 20px;">MUSE: Lost-to-Follow-up (3 % vs. 5 %), andere (12 % vs. 23 %)</p> <p>ANA: antinukleäre Antikörper; BILAG: British Isles Lupus Assessment Group; BMI: Body-Mass-Index; CLASI: Cutaneous Lupus Disease Area and Severity Index; dsDNA: doppelsträngige DNA; ITT: Intention to treat; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; m: männlich; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten in der Teilpopulation; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; PGA: Physician's Global Assessment; SD: Standardabweichung; SDI: Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index; SLE: systemischer Lupus erythematoses; SLEDAI-2K: Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index – Revised Version; UE: unerwünschtes Ereignis; w: weiblich</p>						

Anhang C Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Gogol, Manfred	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ (Version 03/2020) wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller

oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?