



IQWiG-Berichte – Nr. 1419

**Anifrolumab  
(systemischer Lupus  
erythematoses) –**

**Addendum zum Auftrag A22-35  
(Dossierbewertung)**

**Addendum**

Auftrag: A22-85  
Version: 1.0  
Stand: 16.09.2022

# Impressum

## **Herausgeber**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

## **Thema**

Anifrolumab (systemischer Lupus erythematodes) – Addendum zum Auftrag A22-35

## **Auftraggeber**

Gemeinsamer Bundesausschuss

## **Datum des Auftrags**

09.08.2022

## **Interne Auftragsnummer**

A22-85

## **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](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**ISSN: 1864-2500**

**An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG**

- Jana Göbel
- Katharina Hirsch
- Florina Kerekes
- Mattea Patt
- Regine Potthast
- Volker Vervölgyi

**Schlagwörter**

Anifrolumab, Lupus Erythematosus – Systemischer, Nutzenbewertung

**Keywords**

Anifrolumab, Lupus Erythematosus – Systemic, Benefit Assessment

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>iv</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>v</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>vi</b>
<b>1 Hintergrund.....</b>	<b>1</b>
<b>2 Bewertung.....</b>	<b>2</b>
<b>2.1 Zusammenfassung.....</b>	<b>11</b>
<b>3 Literatur .....</b>	<b>12</b>
<b>Anhang A Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien und     Patientenpopulationen.....</b>	<b>14</b>
<b>Anhang B Ergebnisse .....</b>	<b>28</b>
<b>B.1 Matrix der Endpunkte.....</b>	<b>28</b>
<b>B.2 Ergebnisse Vergleich 2.....</b>	<b>30</b>
<b>B.3 Ergebnisse Vergleich 3.....</b>	<b>38</b>

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Fragestellung der Nutzenbewertung von Anifrolumab.....	2
Tabelle 2: Patientenpopulationen der 3 adjustierten indirekten Vergleiche.....	5
Tabelle 3: Anifrolumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	11
Tabelle 4: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – RCT, indirekter Vergleich: Anifrolumab + Standardtherapie vs. Belimumab + Standardtherapie.....	14
Tabelle 5: Charakterisierung der Intervention – RCT, indirekter Vergleich: Anifrolumab + Standardtherapie vs. Belimumab + Standardtherapie.....	19
Tabelle 6: Charakterisierung der Studienpopulationen sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, indirekter Vergleich: Anifrolumab + Standardtherapie (Teilpopulation, nur in Deutschland zugelassene Medikamente) vs. Belimumab + Standardtherapie (Teilpopulation, hohe Krankheitsaktivität [positiver Test auf Anti-dsDNA und niedriges Komplement], nur in Deutschland zugelassene Medikamente) (Vergleich 2) ..	22
Tabelle 7: Charakterisierung der Studienpopulationen sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, indirekter Vergleich: Anifrolumab + Standardtherapie (Teilpopulation, hohe Krankheitsaktivität [positiver Test auf Anti-dsDNA und niedriges Komplement], nur in Deutschland zugelassene Medikamente) vs. Belimumab + Standardtherapie (Teilpopulation, hohe Krankheitsaktivität [positiver Test auf Anti-dsDNA und niedriges Komplement], nur in Deutschland zugelassene Medikamente) (Vergleich 3) ..	26
Tabelle 8: Matrix der Endpunkte – RCT, indirekter Vergleich: Anifrolumab + Standardtherapie vs. Belimumab + Standardtherapie.....	28
Tabelle 9: Ergebnisse (Mortalität, Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, indirekter Vergleich: Anifrolumab + Standardtherapie (Teilpopulation, nur in Deutschland zugelassene Medikamente) vs. Belimumab + Standardtherapie (Teilpopulation mit hoher Krankheitsaktivität, nur in Deutschland zugelassene Medikamente) (Vergleich 2).....	30
Tabelle 10: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, indirekter Vergleich: Anifrolumab + Standardtherapie (Teilpopulation, nur in Deutschland zugelassene Medikamente) vs. Belimumab + Standardtherapie (Teilpopulation mit hoher Krankheitsaktivität, nur in Deutschland zugelassene Medikamente) (Vergleich 2).....	33
Tabelle 11: Ergebnisse (Mortalität, Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, indirekter Vergleich: Anifrolumab + Standardtherapie (Teilpopulation mit hoher Krankheitsaktivität, nur in Deutschland zugelassene Medikamente) vs. Belimumab + Standardtherapie (Teilpopulation mit hoher Krankheitsaktivität, nur in Deutschland zugelassene Medikamente) (Vergleich 3) .....	38
Tabelle 12: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, indirekter Vergleich: Anifrolumab + Standardtherapie (Teilpopulation mit hoher Krankheitsaktivität, nur in Deutschland zugelassene Medikamente) vs. Belimumab + Standardtherapie (Teilpopulation mit hoher Krankheitsaktivität, nur in Deutschland zugelassene Medikamente) (Vergleich 3) .....	40

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Studienpool des pU für den adjustierten indirekten Vergleich zwischen Anifrolumab + Standardtherapie und Belimumab + Standardtherapie über den Brückenkompator Placebo + Standardtherapie .....	3

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ACR	American College of Rheumatology
Anti-dsDNA	Autoantikörper mit Spezifität für Doppelstrang-DNA (Desoxyribonukleinsäure)
BILAG	British Isles Lupus Assessment Group
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HMG-CoA	3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
NSAIDs	Non steroidal anti inflammatory Drugs (nicht steroidale Antirheumatika)
OCS	orale Kortikosteroide
OR	Odds Ratio
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
SELENA	Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus National Assessment
SLE	systemischer Lupus erythematoses
SLEDAI	Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index
SLEDAI-2K	Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index – Revised Version
SRI	Systemic Lupus Erythematosus Responder Index
UE	unerwünschtes Ereignis

## 1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 09.08.2022 mit ergänzenden Bewertungen zum Auftrag A22-35 (Anifrolumab – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

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 zuvor festgelegte patientenindividuelle Therapie, die für die Nutzenbewertung zum Auftrag A22-35 [1] zugrunde gelegt wurde.

In der Nutzenbewertung A22-35 [1] wurde der Zusatznutzen von Anifrolumab als Add-on-Therapie zur Behandlung von Erwachsenen mit moderatem bis schwerem, aktivem Autoantikörper-positivem systemischen Lupus erythematodes (SLE), die bereits eine Standardtherapie erhalten, gegenüber ursprünglich festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie bewertet. In seinem Dossier [2] hatte der pharmazeutische Unternehmer (pU) ergänzend die Ergebnisse eines adjustierten indirekten Vergleichs von Anifrolumab gegenüber Belimumab vorgelegt, die nicht zur Bewertung herangezogen wurden (siehe Nutzenbewertung A22-35 [1]).

Im Stellungnahmeverfahren [3] hat der pU Auswertungen zu 2 weiteren adjustierten indirekten Vergleichen von Anifrolumab mit Belimumab nachgereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Prüfung und Bewertung der im Stellungnahmeverfahren durch den pU vorgelegten Auswertungen unter Berücksichtigung der bereits vorliegenden Angaben im Dossier beauftragt:

- Anifrolumab, Gesamtpopulation Intention to treat (ITT) (Metaanalyse der Studien TULIP-1, TULIP-2 und MUSE) vs. Belimumab Gesamtpopulation mITT (Metaanalyse der Studien BLISS-52 und BLISS-76)
- Anifrolumab, Teilpopulation (hohe Krankheitsaktivität [positiver Test auf Anti-dsDNA-Antikörper und niedriges Komplement]), nur in Deutschland zugelassene Medikamente (Metaanalyse der Studien TULIP-1, TULIP-2 und MUSE) vs. Belimumab, Teilpopulation (hohe Krankheitsaktivität [positiver Test auf Anti-dsDNA-Antikörper und niedriges Komplement]), nur in Deutschland zugelassene Medikamente (Metaanalyse der Studien BLISS-52 und BLISS-76)

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird dem G-BA übermittelt. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.



## 2 Bewertung

### Fragestellung

Für die Nutzenbewertung von Anifrolumab als Add-on-Therapie bei Erwachsenen mit moderatem bis schwerem, aktivem Autoantikörper-positivem SLE, die bereits eine Standardtherapie erhalten, ergibt sich entsprechend der Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA die in Tabelle 1 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 1: Fragestellung der Nutzenbewertung von Anifrolumab

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
Add-on-Therapie zur Behandlung von Erwachsenen mit moderatem bis schwerem, aktivem Autoantikörper-positivem SLE, die bereits eine Standardtherapie erhalten <sup>b</sup>	Belimumab <sup>c</sup>
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Im Anwendungsgebiet des SLE stellen Patientinnen und Patienten mit Lupus-Nephritis eine gesonderte Patientenpopulation dar. Die Lupus-Nephritis ist eine Organmanifestation (moderater bis schwerer Nierenbefall) des SLE, für die in Abgrenzung zu anderen Organmanifestationen spezifische Therapieempfehlungen bestehen. Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass die Lupus-Nephritis nicht Teil des Anwendungsgebiets ist.</p> <p>c. Es wird vorausgesetzt, dass die Möglichkeit einer patientenindividuellen Standardtherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Organbefalls, der Vortherapie und der Krankheitsaktivität im Rahmen einer Studie in beiden Studienarmen zum Einsatz kommt.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; SLE: systemischer Lupus erythematodes</p>	

### Vom pU für die indirekten Vergleiche vorgelegte Studien

In der Nutzenbewertung A22-35 [1] wurde der Zusatznutzen von Anifrolumab gegenüber der zuvor festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie einer patientenindividuellen Therapie bewertet. In seinem Dossier [2] hat der pU ergänzend die Ergebnisse eines adjustierten indirekten Vergleichs von Anifrolumab gegenüber Belimumab über den Brückenkompator Placebo + Standardtherapie vorgelegt. Im Stellungnahmeverfahren [3] hat der pU Auswertungen zu 2 weiteren adjustierten indirekten Vergleichen von Anifrolumab mit Belimumab nachgereicht.

Die insgesamt 3 adjustierten indirekten Vergleiche umfassen auf der Interventions- sowie Vergleichsseite dieselben Studien und unterscheiden sich jeweils in den verwendeten Studienpopulationen. Der Studienpool des pU für die 3 adjustierten indirekten Vergleiche ist in Abbildung 1 dargestellt.

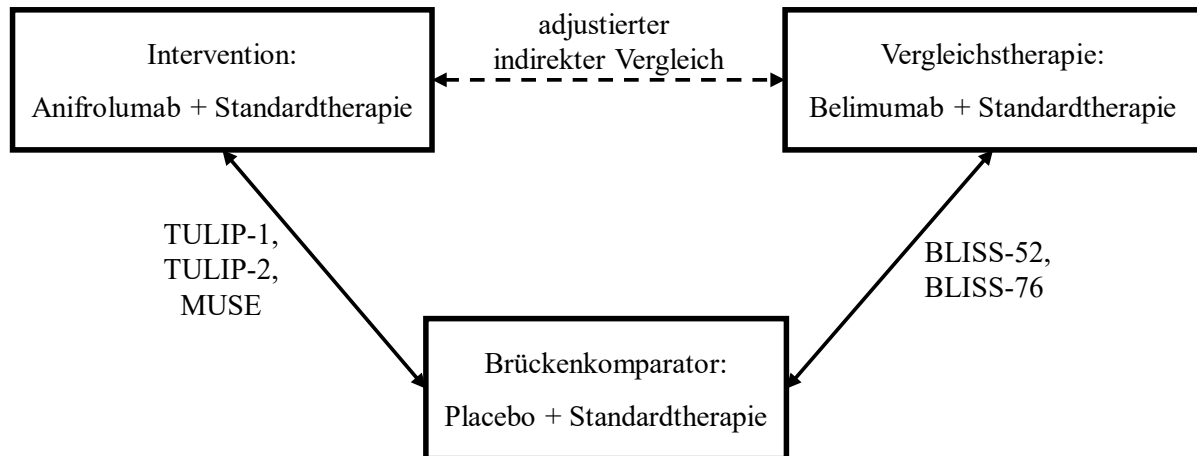


Abbildung 1: Studienpool des pU für den adjustierten indirekten Vergleich zwischen Anifrolumab + Standardtherapie und Belimumab + Standardtherapie über den Brückenkomparator Placebo + Standardtherapie

#### **Studien zu Anifrolumab: TULIP-1, TULIP-2 und MUSE**

Angaben zu Studien- und Interventionscharakteristika der Studien zu Anifrolumab sowie die Patientencharakteristika der in den indirekten Vergleichen jeweils betrachteten Patientenpopulationen der Studien TULIP-1, TULIP-2 und MUSE sind in Tabelle 4 bis Tabelle 7 in Anhang A aufgeführt. Eine ausführliche Charakterisierung der Studien TULIP-1, TULIP-2 und MUSE, der Vorgaben zur Standardtherapie sowie dem Umgang mit Therapieanpassungen findet sich in der Dossierbewertung A22-35 [1].

#### **Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Belimumab): BLISS-52 und BLISS-76**

Angaben zu Studien- und Interventionscharakteristika sowie die Patientencharakteristika der in den indirekten Vergleichen jeweils betrachteten Patientenpopulationen der Studien BLISS-52 und BLISS-76 sind in Tabelle 4 bis Tabelle 7 in Anhang A dargestellt. Die beiden Studien wurden bereits im Nutzenbewertungsverfahren zu Belimumab A12-05 [4,5], auf welches der pU für die vorgelegten Daten zurückgreift, beschrieben.

Die Studien BLISS-52 und BLISS-76 sind multizentrische, randomisierte, doppelblinde Studien mit 52-wöchiger (BLISS-52) oder 76-wöchiger (BLISS-76) Behandlungsdauer zum Vergleich von Belimumab als Zusatztherapie zur Standardtherapie bei Patientinnen und Patienten mit einer SLE-Diagnose nach den American College of Rheumatology(ACR)-Kriterien. Bei den Patientinnen und Patienten sollte eine klinisch aktive (Score  $\geq 6$  auf dem Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus National Assessment – Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index [SELENA-SLEDAI] zum Screeningzeitpunkt), Autoantikörper-positive (antinukleäre Antikörper-Titer  $\geq 1:80$  und / oder Anti-dsDNA-Antikörper  $\geq 30$  IU/ml zu 2 Zeitpunkten vor Randomisierung) Erkrankung vorliegen. Zudem musste die Basismedikation der Patientinnen und Patienten 30 Tage vor Randomisierung stabil gehalten werden.

Insgesamt wurden in der Studie BLISS-52 eine Anzahl von 865 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 1:1:1 einer Behandlung mit 1 mg/kg Belimumab (N = 288), 10 mg/kg Belimumab (N = 290) oder Placebo (N = 287) randomisiert und behandelt. In der Studie BLISS-76 wurden insgesamt 819 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 1:1:1 einer Behandlung mit 1 mg/kg Belimumab (N = 271), 10 mg/kg Belimumab (N = 273) oder Placebo (N = 275) randomisiert und behandelt. Die Randomisierung erfolgte für alle Studien stratifiziert nach SELENA-SELDAI-Score zum Screening (6 bis 9 vs.  $\geq 10$ ), Proteinurie-Level zum Screening ( $< 2$  g/24 Stunden vs.  $\geq 2$  g/24 Stunden Äquivalent) und Abstammung (afrikanisch vs. Ureinwohner Amerikas vs. andere).

Belimumab ist gemäß Fachinformation [6] ausschließlich in einer Dosierung von 10 mg/kg zugelassen. Der jeweilige Belimumab-Arm mit der Dosierung von 1 mg/kg wird daher im Folgenden für beide Studien nicht weiter betrachtet. Die Behandlung mit Belimumab (10 mg/kg) erfolgte intravenös an Tag 0, 14, 28 und anschließend alle 28 Tage bis Woche 48 (BLISS-52) bzw. bis Woche 72 (BLISS-76).

In beiden Studien erhielten die Patientinnen und Patienten zusätzlich zu Belimumab bzw. Placebo eine Standardtherapie. Diese enthielt auch Wirkstoffe, die in Deutschland zur Behandlung des SLE nicht zugelassen sind.

Eine ausführliche Beschreibung der Standardtherapie und deren Anpassungsmöglichkeiten in den Studien BLISS-52 und BLISS-76 findet sich in der Nutzenbewertung A12-05 [4].

Primärer Endpunkt der Studien ist die Erhebung des SLE Responder Index (SRI) zu Woche 52. Sekundäre Endpunkte waren Mortalität, weitere Endpunkte der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie unerwünschte Ereignisse.

### **Vom pU durchgeführte indirekte Vergleiche**

Der pU legt insgesamt 3 adjustierte indirekte Vergleiche vor, die auf der Interventions- sowie Vergleichsseite dieselben Studien umfassen, sich aber in den jeweils eingehenden Studienpopulationen unterscheiden. Die vom pU jeweils betrachteten Populationen sind Tabelle 2 zu entnehmen.

Tabelle 2: Patientenpopulationen der 3 adjustierten indirekten Vergleiche

<b>Interventionsseite (Anifrolumab)</b> Studien TULIP-1, TULIP-2 und MUSE		<b>Vergleichsseite (Belimumab)</b> Studien BLISS-52 und BLISS-76
<b>Indirekter Vergleich 1</b>		
Gesamtpopulation	vs.	Gesamtpopulation
<b>Indirekter Vergleich 2</b>		
Teilpopulation der Patientinnen und Patienten, die nur in Deutschland zugelassene Medikamente erhalten haben	vs.	Teilpopulation der Patientinnen und Patienten, die nur in Deutschland zugelassene Medikamente erhalten haben und eine hohe Krankheitsaktivität (Anti-dsDNA-AK positiv, niedriges Komplement C3/C4) aufweisen
<b>Indirekter Vergleich 3</b>		
Teilpopulation der Patientinnen und Patienten, die nur in Deutschland zugelassene Medikamente erhalten haben und eine hohe Krankheitsaktivität (anti-dsDNA-AK positiv, niedriges Komplement C3/C4) aufweisen	vs.	Teilpopulation der Patientinnen und Patienten, die nur in Deutschland zugelassene Medikamente erhalten haben und eine hohe Krankheitsaktivität (Anti-dsDNA-AK positiv, niedriges Komplement C3/C4) aufweisen
Anti-dsDNA-AK: Autoantikörper mit Spezifität für Doppelstrang-DNA; C3: Komplement C3; C4: Komplement C4		

### **Vom pU vorgelegte indirekte Vergleiche sind nicht geeignet**

Der adjustierte indirekte Vergleich 1 ist nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Anifrolumab gegenüber Belimumab abzuleiten, da auch Patientinnen und Patienten betrachtet werden, die nicht von der Zulassung (Belimumab-Seite) umfasst sind. Für die adjustierten indirekten Vergleiche 2 und 3 zeigt sich keine hinreichende Ähnlichkeit zwischen den betrachteten Teilpopulationen, daher sind diese ebenfalls nicht für Aussagen zum Zusatznutzen von Anifrolumab geeignet. Dies wird nachfolgend erläutert.

#### ***Adjustierter indirekter Vergleich 1***

Für den adjustierten indirekten Vergleich 1 zieht der pU jeweils die Gesamtpopulationen der Studien mit Anifrolumab (Metaanalyse der Studien TULIP-1, TULIP-2 und MUSE) und der Studien mit Belimumab (Metaanalyse der Studien BLISS-52 und BLISS-76) heran (siehe Tabelle 2). Die Gesamtpopulation der Belimumab-Studien BLISS-52 und BLISS-76 umfasst jedoch Patientinnen und Patienten mit einer SLE-Diagnose nach ACR-Kriterien und Vorliegen zweier positiver Tests auf antinukleäre Antikörper und ist somit nicht auf die Patientenpopulation des zugelassenen Anwendungsgebiets von Belimumab eingeschränkt (d. h. auf Patientinnen und Patienten mit aktivem, Autoantikörper-positivem SLE, die trotz Standardtherapie eine hohe Krankheitsaktivität [z. B. positiver Test auf Anti-dsDNA-Antikörper und niedriges Komplement] aufweisen [6]).

Darüber hinaus enthält die Standardtherapie in allen 5 Studien dieses indirekten Vergleichs auch Wirkstoffe, die in Deutschland zur Behandlung des SLE nicht zugelassen sind.

Zudem führte die Überprüfung der Informationsbeschaffung zu dem Ergebnis, dass auf der Vergleichsseite des indirekten Vergleichs bei Berücksichtigung der Gesamtpopulation (keine Einschränkungen bezüglich in Deutschland zugelassener Begleitmedikation sowie Krankheitsaktivität anhand serologischer Marker) weitere Studien (wie beispielsweise BLISS-NEA [7] und EMBRACE [8]) vorliegen und der Studienpool potenziell unvollständig ist.

Insgesamt ist somit der adjustierte indirekte Vergleich 1 nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen abzuleiten.

### ***Adjustierte indirekte Vergleiche 2 und 3***

#### *Ähnlichkeit der Studiencharakteristika im indirekten Vergleich*

Eine Voraussetzung für die Durchführung eines indirekten Vergleichs ist eine hinreichende Ähnlichkeit der Studien- bzw. Patientencharakteristika. Da die vorgelegten adjustierten indirekten Vergleiche jeweils dieselben Studien auf der Interventions- und Vergleichsseite umfassen, werden zuerst die wesentlichen Studien- und Interventionscharakteristika und im Anschluss die Patientencharakteristika der in den 2 indirekten Vergleichen jeweils betrachteten (Teil-)Populationen miteinander verglichen.

#### *Ein- und Ausschlusskriterien der Studien der indirekten Vergleiche*

Die Ein- und Ausschlusskriterien der Studien mit Anifrolumab und mit Belimumab sind weitgehend vergleichbar. Unterschiede liegen in der Verwendung des SLEDAI-2K in den Studien mit Anifrolumab sowie des SELENA-SLEDAI in den Studien mit Belimumab zur Einschätzung der Krankheitsaktivität. Zudem war das Vorliegen eines Physician's Global Assessment (PGA)-Scores  $\geq 1,0$  sowie das Vorliegen einer British Isles Lupus Assessment Group (BILAG) 2004 A-Bewertung in  $\geq 1$  Organsystem oder BILAG 2004 B-Bewertung in  $\geq 2$  Organsystemen ausschließlich als Einschlusskriterium in den Anifrolumab-Studien definiert. Letzteres spiegelt sich auch in den Patientencharakteristika der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten wider.

#### *Vorgaben der Standardtherapie in den Anifrolumab- und Belimumab-Studien*

Detaillierte Angaben zu Interventionscharakteristika aller Studien finden sich in Tabelle 5 in Anhang A. Patientinnen und Patienten mussten auf beiden Seiten des indirekten Vergleichs vor Studieneinschluss eine stabile Standardtherapie erhalten, wobei diese in den Anifrolumab-Studien für  $\geq 8$  Wochen und abweichend davon in den Belimumab Studien für  $\geq 30$  Tage stabil sein musste.

Die Vorgaben zur Standardtherapie waren in den Studien mit Anifrolumab deutlich restriktiver als in den Studien Belimumab.

Beispielsweise war in den Anifrolumab-Studien der Einsatz von Antimalariamittel oder Immunsuppressiva nur in stabiler Dosierung möglich, Dosisanpassungen waren nicht erlaubt, bzw. in der Studie MUSE erst ab Tag 169 und nur unter bestimmten Umständen möglich. Abweichend dazu konnten in den Studien mit Belimumab bis Woche 16 neue Antimalariamittel

verabreicht oder die Dosis der bestehenden Medikation erhöht werden. Auch die Dosis von bereits zu Studienbeginn verabreichten Immunsuppressiva konnte bis Woche 16 erhöht werden. Zudem waren in den Belimumab-Studien teils höhere Dosierungen der Immunsuppressiva erlaubt (beispielsweise Azathioprin  $\leq 300$  mg/Tag in Studien mit Belimumab vs.  $\leq 200$  mg/Tag in Studien mit Anifrolumab).

In den Studien mit Anifrolumab durfte bei Erhöhung der Krankheitsaktivität bis Woche 12 einmalig eine Kortikosteroid-Stoßtherapie stattfinden. Ab Woche 12 waren keine Dosiserhöhungen aufgrund von SLE erlaubt. Gleichzeitig mussten alle Patientinnen und Patienten in den Studien TULIP-1 und TULIP-2 (Anifrolumab), die zum Zeitpunkt der Randomisierung eine orale Kortikosteroide(OCS)-Dosis  $\geq 10$  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 (Anifrolumab) sollte nach einer Beurteilung der Krankheitsaktivität der Versuch einer Reduktion der OCS-Dosis auf  $\leq 10$ mg/Tag unternommen werden. Zudem durfte nur 1 verschreibungspflichtiges nicht steroidales Antirheumatikum (NSAID) in stabiler Dosierung eingesetzt werden.

Abweichend dazu waren in den Studien mit Belimumab zur Behandlung der SLE-Krankheitsaktivität Dosisanpassungen der Kortikosteroide bis Woche 24 möglich, ab Woche 24 durfte die maximal erlaubte Dosierung 25 % oder 5 mg über der Dosis zu Studienbeginn liegen. Eine Reduktion der OCS-Dosis erfolgte lediglich bei einer Verbesserung der Krankheitsaktivität für  $\geq 8$  Wochen und lag im Ermessen der Prüferin / des Prüfers mit dem Ziel eine Dosis von  $\leq 7,5$  mg/Tag oder geringer nach Woche 24 zu erreichen. Die Behandlung mit neuen NSAIDs war bis Woche 44 erlaubt, danach nur noch über einen Zeitraum von weniger als 7 Tagen.

Zusätzlich gab es in den Studien mit Belimumab 2 weitere eingeschränkt einsetzbare Wirkstoffgruppen: Antihypertensiva des Angiotensin-Signalwegs (Angiotensin-Converting-Enzyme-Inhibitoren, Angiotensin Rezeptorblocker) und 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A(HMG-CoA)-Reduktase-Inhibitoren (Statine). Ab Woche 16 durfte kein neues Antihypertensivum (Angiotensin-Signalweg) und ab Woche 24 kein neuer HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor eingesetzt werden.

Auf beiden Seiten des indirekten Vergleichs führten Anpassungen in der Standardtherapie über den im Studienprotokoll erlaubten Medikationsbereich hinaus dazu, dass dies als Therapieversagen oder ungünstiges Ereignis gewertet wurde.

#### *Ähnlichkeit der Patientenpopulationen der adjustierten indirekten Vergleiche*

Grundsätzlich ist zu beachten, dass sich die in den Anifrolumab- und Belimumab-Studien verwendeten Versionen des SLEDAI und BILAG unterscheiden.

In den Studien mit Anifrolumab wurde der SLEDAI-2K und in den Studien mit Belimumab der SELENA-SLEDAI verwendet. Unterschiede liegen beispielsweise darin, dass im SELENA-SLEDAI die zusätzlichen Kriterien Skleritis oder Episkleritis und Schwindel aufgrund von

Lupus enthalten sind sowie Hypertonie und Krampfanfälle aufgrund irreversibler Veränderungen des Zentralnervensystems als Ausschlusskriterien definiert wurden. Zudem wird im SELENA-SLEDAI im Gegensatz zum SLEDAI-2K auch das neue Auftreten einer Proteinurie berücksichtigt [9].

In den Studien mit Anifrolumab wurde der BILAG 2004, der 9 Organdomänen (allgemeine körperliche Verfassung, Haut und Schleimhäute, Gehirn und Nervensystem, Muskulatur und Skelett, Herz und Lunge, Verdauungstrakt, Augen, Nieren und Blut) umfasst, verwendet. In den Studien mit Belimumab wurde der klassische BILAG mit 8 Organdomänen eingesetzt. Der BILAG 2004 enthält im Gegensatz zum klassischen BILAG zusätzlich die Organdomänen Verdauungstrakt und Augen und beinhaltet nicht mehr die Organdomäne Vaskulitis. In einer Publikation wird unter anderem beschrieben, dass der BILAG 2004 Änderungen in der Krankheitsaktivität sensitiver widerspiegeln und weniger falsch-positive Krankheitsaktivitäten anzeigen soll [9].

### Adjustierter indirekter Vergleich 2

Den adjustierten indirekten Vergleich 2 hat der pU mit seinem Dossier vorgelegt. Für diesen zieht er auf beiden Seiten eine Teilpopulation der jeweiligen Studien heran, deren Standardmedikation ausschließlich in Deutschland zugelassene Medikamente enthielt. Auf der Belimumab-Seite schränkt der pU die Teilpopulation zudem analog zum Anwendungsgebiet von Belimumab auf eine Patientenpopulation mit hoher Krankheitsaktivität (anhand der serologischen Marker Anti-dsDNA-Antikörper positiv und niedriges C3/C4 Komplement) ein. Auf der Interventionsseite (Anifrolumab) nimmt der pU eine solche Einschränkung der Studienpopulation nicht vor (siehe Tabelle 2).

Dies spiegelt sich in Unterschieden in den Patientencharakteristika zwischen den Anifrolumab- und Belimumab-Teilpopulationen wider (siehe Tabelle 6 in Anhang A). Die Unterschiede in den serologischen Markern ergeben sich vermutlich durch die Einschränkung auf die Teilpopulation mit hoher Krankheitsaktivität auf der Belimumab-Seite. Ein wesentlicher Unterschied zeigt sich in dem Anteil an Patientinnen und Patienten mit 1 BILAG A- oder 2 BILAG B-Bewertungen. Während in den Anifrolumab-Studien 94 % der Patientinnen und Patienten 1 BILAG A- oder 2 BILAG B-Bewertungen aufweisen, liegt der Anteil in den Belimumab-Studien lediglich bei 56 %. Es ist aber nicht davon auszugehen, dass die unterschiedlichen BILAG-Versionen allein die Unterschiede in den Patientencharakteristika ausmachen. Insgesamt weisen Patientinnen und Patienten in den Studien mit Anifrolumab vorwiegend Organmanifestationen auf, wohingegen Patientinnen und Patienten in den Studien mit Belimumab eher durch eine serologisch aktive Erkrankung charakterisiert sind.

Zudem zeigen sich Unterschiede in der Krankheitsdauer und der Abstammung der Patientinnen und Patienten, wobei die Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie in ihrer Stellungnahme zur Nutzenbewertung von Anifrolumab [10] auch auf die Bedeutung dieser Charakteristika hingewiesen hat.

Die Anzahl an Differenzen führt zusätzlich zu den bereits zuvor beschriebenen Unterschieden der Studiencharakteristika dazu, dass eine hinreichende Ähnlichkeit nicht gegeben ist. Dieser Vergleich ist somit nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen abzuleiten.

### Adjustierter indirekter Vergleich 3

Für den adjustierten indirekten Vergleich 3 zieht der pU (wie im adjustierten indirekten Vergleich 2) auf beiden Seiten eine Teilpopulation der jeweiligen Studien heran, deren Standardmedikation ausschließlich in Deutschland zugelassene Medikamente enthielt. Zusätzlich schränkt der pU auf beiden Seiten des indirekten Vergleichs die Teilpopulation anhand serologischer Marker (Anti-dsDNA-Antikörper positiv und niedriges C3/C4 Komplement) auf eine Patientenpopulation mit hoher Krankheitsaktivität ein. Die Teilpopulationen weisen jedoch durch diese auf beiden Seiten des indirekten Vergleichs gleichermaßen erfolgte Anpassung im Vergleich zum adjustierten indirekten Vergleich 2 weitere Unterschiede in den Patientencharakteristika auf (siehe Tabelle 7 in Anhang A). Die zuvor beschriebenen Unterschiede im BILAG und der Abstammung bleiben analog zum indirekten Vergleich 2 bestehen, in der Krankheitsdauer zeigen sich jedoch noch größere Unterschiede als im adjustierten indirekten Vergleich 2. Zudem zeigen sich durch die Einschränkung anhand serologischer Marker jetzt weitere Differenzen im SLEDAI- und im PGA-Score. Es ist nicht abzuschätzen, welchen Einfluss die verschiedenen Versionen des SLEDAI auf diesen Unterschied haben.

Es ist zudem anzumerken, dass der adjustierte indirekte Vergleich 3 nur eine Teilfragestellung für die Nutzenbewertung von Anifrolumab beantworten könnte, da die auf der Anifrolumab-Seite betrachtete Patientenpopulation eine Teilpopulation des zugelassenen Anwendungsgebiets von Anifrolumab umfasst.

Insgesamt führt die Anzahl an Differenzen zusätzlich zu den bereits zuvor beschriebenen Unterschieden der Studiencharakteristika (analog zum adjustierten indirekten Vergleich 2) dazu, dass eine hinreichende Ähnlichkeit nicht gegeben ist. Dieser Vergleich ist nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen abzuleiten.

### **Zusammenfassende Einschätzung zur Eignung der 3 vorgelegten adjustierten indirekten Vergleiche**

Zusammenfassend ist der adjustierte indirekte Vergleich 1 insbesondere aufgrund der fehlenden Einschränkung auf das zugelassene Anwendungsgebiet von Belimumab auf der Vergleichsseite sowie aufgrund des unvollständigen Studienpools nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Anifrolumab abzuleiten. Aus den genannten Gründen wird auf eine ergänzende Darstellung der Ergebnisse dieses Vergleichs verzichtet.

Die in den adjustierten indirekten Vergleichen 2 und 3 betrachteten Teilpopulationen der Studien sind bezüglich der Studiencharakteristika und insbesondere bezüglich der Patientencharakteristika nicht ausreichend ähnlich, um auf Basis dieser Vergleiche Aussagen zum Zusatznutzen von Anifrolumab abzuleiten (siehe Tabelle 6 und Tabelle 7).



Unabhängig von der fehlenden Eignung der vom pU vorgelegten Daten werden in Anhang B ergänzend die Ergebnisse für den adjustierten indirekten Vergleich 2 (Tabelle 9 und Tabelle 10) und Vergleich 3 (Tabelle 11 und Tabelle 12) dargestellt. Tabelle 8 zeigt eine Übersicht mit relevanten Endpunkten in den eingeschlossenen Studien. Da keine Konsistenzprüfung möglich ist, wird die Ergebnissicherheit als gering eingeschätzt, unabhängig davon wie aussagesicher die Ergebnisse auf Einzelstudien Ebene sind. Daher wird eine Bewertung des Verzerrungspotenzials nicht vorgenommen (da es zur Ableitung der Beleglage nicht ausschlaggebend ist).

Für die Ergebnisdarstellung in Anhang B ist anzumerken, dass der pU in allen 3 indirekten Vergleichen auf eine vergleichende Darstellung der Operationalisierungen der Endpunkte sowie auf eine Darstellung der Ergebnisse auf Einzelstudien Ebene verzichtet. Die Aufbereitung der 3 adjustierten indirekten Vergleiche durch den pU ist somit unvollständig. Zudem legt der pU für die von ihm herangezogenen binären Endpunkte ausschließlich Auswertungen auf Basis des Odds Ratio (OR, Effektschätzer und 95 %-Konfidenzintervall) für den indirekten Vergleich vor. Die Feststellung des Ausmaßes ist basierend auf der Methodik des IQWiG anhand des vorgelegten OR nicht möglich [11]. Adjustierte indirekte Vergleiche mittels relativen Risiko (RR) führt der pU nicht durch.

## 2.1 Zusammenfassung

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 zuvor festgelegte patientenindividuelle Therapie, die für die Nutzenbewertung zum Auftrag A22-35 [1] zugrunde gelegt wurde.

Aufgrund der Festlegung von Belimumab als neuer zweckmäßiger Vergleichstherapie durch den G-BA wurden die vom pU im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten unter Berücksichtigung der bereits im Dossier vorliegenden Daten laut Auftrag des G-BA geprüft und bewertet. Alle 3 vorgelegten adjustierten indirekten Vergleiche sind nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Anifrolumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Belimumab abzuleiten.

Die nachfolgende Tabelle 3 zeigt das Ergebnis der Nutzenbewertung von Anifrolumab unter Berücksichtigung der Dossierbewertung A22-35 und des vorliegenden Addendums.

Tabelle 3: Anifrolumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	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 <sup>b</sup>	Belimumab <sup>c</sup>	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 Lupus-Nephritis eine gesonderte Patientenpopulation dar. Die Lupus-Nephritis 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 Lupus-Nephritis nicht Teil des angefragten Anwendungsgebiets ist.</p> <p>c. Es wird vorausgesetzt, dass die Möglichkeit einer patientenindividuellen Standardtherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Organbefalls, der Vortherapie und der Krankheitsaktivität im Rahmen einer Studie in beiden Studienarmen zum Einsatz kommt.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; SLE: systemischer Lupus erythematodes</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

### 3 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Anifrolumab (systemischer Lupus erythematoses) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2022 [Zugriff: 04.07.2022]. URL: [https://www.iqwig.de/download/a22-35\\_anifrolumab\\_nutzenbewertung-35a-sgb-v\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/a22-35_anifrolumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf).
2. AstraZeneca. Anifrolumab (Saphnelo); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2022 [Zugriff: 01.07.2022]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/816/#dossier>.
3. AstraZeneca. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 1375: Anifrolumab (systemischer Lupus erythematoses); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/816/#beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
4. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Belimumab; Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2012 [Zugriff: 13.09.2022]. URL: [https://www.iqwig.de/download/A12-05\\_Belimumab\\_Nutzenbewertung\\_35a\\_SGB\\_V.pdf](https://www.iqwig.de/download/A12-05_Belimumab_Nutzenbewertung_35a_SGB_V.pdf).
5. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Belimumab (Systemischer Lupus erythematoses) [online]. 2012 [Zugriff: 09.08.2022]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/7/>.
6. GlaxoSmithKline. Benlysta 120 mg/400 mg; Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats [online]. 2021 [Zugriff: 18.05.2022]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
7. GlaxoSmithKline. GSK1550188. A 52 week study of belimumab versus placebo in the treatment of subjects with systemic lupus erythematosus (SLE) located in Northeast Asia – Double-Blind Endpoint Analysis; Clinical Study Report Amendment [online]. 2017 [Zugriff: 09.08.2022]. URL: <https://s3.amazonaws.com/ctr-gsk-7381/113750/ec8971e4-76ba-49d5-bdbb-64f4b3316f5e/b11adf4f-38bd-446c-8aaa-50b6907bd252/gsk-113750-clinical-study-report-doubleblind-redact-v2.pdf>.
8. GlaxoSmithKline. A Phase 3/4, Multi-Center, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, 52-Week Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Belimumab (HGS1006) in Adult Subjects of Black Race with Systemic Lupus Erythematosus (SLE); Clinical Study Report Amendment [online]. 2019 [Zugriff: 09.08.2022]. URL: <https://s3.amazonaws.com/ctr-gsk-7381/115471/a3615e8c-2715-4b06-bb2c-a8c6cbee04c8/01894a76-a753-42a6-adfa-ffea25935ba2/gsk-115471-clinical-study-report-redact-v2.pdf>.
9. Ohmura K. Which is the best SLE activity index for clinical trials? Mod Rheumatol 2021; 31(1): 20-28. <https://dx.doi.org/10.1080/14397595.2020.1775928>.

10. Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh). Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 1375: Anifrolumab (systemischer Lupus erythematodes); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/816/#beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
11. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 6.1 [online]. 2022 [Zugriff: 27.01.2022]. URL: <https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-v6-1.pdf>.
12. Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE et al. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol 1997; 50(6): 683-691.

**Anhang A Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien und Patientenpopulationen**

Tabelle 4: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – RCT, indirekter Vergleich: Anifrolumab + Standardtherapie vs. Belimumab + Standardtherapie (mehreseitige Tabelle)

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
<b>Anifrolumab + Standardtherapie vs. Placebo + Standardtherapie</b>						
TULIP-1	RCT, doppel- blind, parallel	Erwachsene (18–70 Jahre) mit chronischem, moderaten bis schweren Autoantikörper-positiven SLE ( $\geq 4$ von 11 ACR-Kriterien erfüllt) unter stabiler Vortherapie und zum Screening: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ SLEDAI-2K-Score<sup>b</sup> <math>\geq 6</math></li> <li>▪ “klinischer” SLEDAI-2K-Score<sup>b</sup> <math>\geq 4</math> (auch zu Tag 1)</li> <li>▪ BILAG-2004 A-Bewertung in <math>\geq 1</math> Organsystem oder BILAG-2004 B-Bewertung in <math>\geq 2</math> Organsystemen</li> <li>▪ PGA <math>\geq 1,0</math></li> </ul>	Anifrolumab 150 mg + Standardtherapie (N = 93) <sup>c</sup> 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)  davon Teilpopulation mit in Deutschland zugelassener Begleit- medikation und hoher Krankheitsaktivität <sup>d</sup> : Anifrolumab 300 mg + Standardtherapie (n = 35) Placebo + Standardtherapie (n = 35)	Screening: bis zu 30 Tage  Behandlung: 52 Wochen  Beobachtung: 8 Wochen <sup>e</sup>	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: SRI - Ansprechrate zu Woche 52 sekundär: Mortalität, Morbidität, gesundheits- bezogene Lebensqualität, UEs

Tabelle 4: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – RCT, indirekter Vergleich: Anifrolumab + Standardtherapie vs. Belimumab + Standardtherapie (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
TULIP-2	RCT, doppel- blind, parallel	Erwachsene (18–70 Jahre) mit chronischem, moderaten bis schweren Autoantikörper-positiven SLE ( $\geq 4$ von 11 ACR-Kriterien erfüllt) unter stabiler Vortherapie und zum Screening: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ SLEDAI-2K-Score<sup>b</sup> <math>\geq 6</math></li> <li>▪ “klinischer” SLEDAI-2K-Score<sup>b</sup> <math>\geq 4</math> (auch zu Tag 1)</li> <li>▪ BILAG-2004 A-Bewertung in <math>\geq 1</math> Organsystem oder BILAG-2004 B-Bewertung in <math>\geq 2</math> Organsystemen</li> <li>▪ PGA <math>\geq 1,0</math></li> </ul>	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)  davon Teilpopulation mit in Deutschland zugelassener Begleit- medikation und hoher Krankheitsaktivität <sup>d</sup> : Anifrolumab 300 mg + Standardtherapie (n = 34) Placebo + Standardtherapie (n = 31)	Screening: bis zu 30 Tage  Behandlung: 52 Wochen  Beobachtung: 8 Wochen <sup>e</sup>	119 Zentren in: Argentinien, Belgien, Brasilien, Bulgarien, Deutschland, Frankreich, Japan, Kanada, Litauen, Mexiko, Russland, Spanien, Südafrika, Südkorea, USA  07/2015–12/2018	primär: BICLA- Ansprechrate zu Woche 52 <sup>f</sup> sekundär: Mortalität, Morbidität, gesundheits- bezogene Lebensqualität, UEs

Tabelle 4: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – RCT, indirekter Vergleich: Anifrolumab + Standardtherapie vs. Belimumab + Standardtherapie (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
MUSE	RCT, doppel- blind, parallel	Erwachsene (18–65 Jahre), mit chronischem, moderaten bis schweren aktiven SLE ( $\geq 4$ von 11 ACR-Kriterien erfüllt) unter stabiler Vortherapie und zum Screening: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ SLEDAI-2K-Score<sup>b</sup> <math>\geq 6</math></li> <li>▪ “klinischer” SLEDAI-2K-Score<sup>b</sup> <math>\geq 4</math> (auch zu Tag 1)</li> <li>▪ BILAG-2004 A-Bewertung in <math>\geq 1</math> Organsystem oder BILAG-2004 B-Bewertung in <math>\geq 2</math> Organsystemen</li> <li>▪ PGA <math>\geq 1,0</math></li> </ul>	Anifrolumab 300 mg + Standardtherapie (N = 100) Anifrolumab 1000 mg + Standardtherapie (N = 104) <sup>c</sup> Placebo + Standardtherapie (N = 103)  davon Teilpopulation mit in Deutschland zugelassener Begleitmedikation: Anifrolumab 300 mg + Standardtherapie (n = 69) Placebo + Standardtherapie (n = 75)  davon Teilpopulation mit in Deutschland zugelassener Begleit- medikation und hoher Krankheitsaktivität <sup>d</sup> : Anifrolumab 300 mg + Standardtherapie (n = 15) Placebo + Standardtherapie (n = 23)	Screening: bis zu 4 Wochen  Behandlung: 52 Wochen  Beobachtung: 8 Wochen <sup>e</sup>	73 Zentren in: Brasilien, Bulgarien, Kolumbien, Indien, Mexiko, Peru, Polen, Rumänien, Südkorea, Taiwan, Tschechien, Ukraine, Ungarn, USA  01/2012–04/2015	primär: SRI- Ansprechrate zu Woche 24 sekundär: Mortalität, Morbidität, gesundheits- bezogene Lebensqualität, UEs

Tabelle 4: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – RCT, indirekter Vergleich: Anifrolumab + Standardtherapie vs. Belimumab + Standardtherapie (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
<b>Belimumab + Standardtherapie vs. Placebo + Standardtherapie</b>						
BLISS-52	RCT, doppel-blind, parallel	Erwachsene ( $\geq 18$ Jahre) mit SLE-Diagnose nach ACR-Kriterien und <ul style="list-style-type: none"> <li>SELENA-SLEDAI-Score <math>\geq 6</math> zum Screening</li> <li>positive ANA bzw. Anti-dsDNA-Antikörper zu 2 unterschiedlichen Zeitpunkten, davon mindestens 1 während der Screening-Phase.</li> <li>stabile Basistherapie <math>\geq 30</math> Tagen vor Randomisierung</li> </ul>	Belimumab 1 mg/kg KG + Standardtherapie (N = 288) <sup>c</sup> Belimumab 10 mg/kg KG + Standardtherapie (N = 290) Placebo + Standardtherapie (N = 287)  davon Teilpopulation mit in Deutschland zugelassener Begleitmedikation und hoher Krankheitsaktivität <sup>d</sup> : Belimumab 10 mg/kg + Standardtherapie (n = 144) Placebo + Standardtherapie (n = 126)	Screening: 35 Tage  Behandlung: 52 Wochen  Beobachtung: 4 Wochen <sup>e</sup>	92 Zentren in: Argentinien, Australien, Brasilien, Chile, Hong Kong, Indien, Kolumbien, Peru, Philippinen, Rumänien, Russland, Südkorea, Taiwan  5/2007–3/2010	primär: SRI-Ansprechrage zu Woche 52 sekundär: Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs
BLISS-76	RCT, doppel-blind, parallel	Erwachsene ( $\geq 18$ Jahre) mit SLE-Diagnose nach ACR-Kriterien und <ul style="list-style-type: none"> <li>SELENA-SLEDAI-Score <math>\geq 6</math> zum Screening</li> <li>positive ANA bzw. Anti-dsDNA-Antikörper zu 2 unterschiedlichen Zeitpunkten, davon mindestens 1 während der Screening-Phase.</li> <li>stabile Basistherapie <math>\geq 30</math> Tagen vor Randomisierung</li> </ul>	Belimumab 1 mg/kg KG + Standardtherapie (N = 271) <sup>c</sup> Belimumab 10 mg/kg KG + Standardtherapie (N = 273) Placebo + Standardtherapie (N = 275)  davon Teilpopulation mit in Deutschland zugelassener Begleitmedikation und hoher Krankheitsaktivität <sup>d</sup> : Belimumab 10 mg/kg + Standardtherapie (n = 88) Placebo + Standardtherapie (n = 77)	Screening: 35 Tage  Behandlung: 76 Wochen  Beobachtung: 4 Wochen <sup>e</sup>	146 Zentren in: Belgien, Costa Rica, Deutschland, Frankreich, Großbritannien, Israel, Italien, Kanada, Mexiko, Niederlande, Österreich, Polen, Puerto Rico, Rumänien, Schweden, Slowakei, Spanien, Tschechien, USA  2/2007–3/2010	primär: SRI-Ansprechrage zu Woche 52 sekundär: Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs



Tabelle 4: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – RCT, indirekter Vergleich: Anifrolumab + Standardtherapie vs. Belimumab + Standardtherapie (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
<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. Eine hohe Krankheitsaktivität wird hier definiert über das Vorliegen von Anti-dsDNA-Antikörpern und einen niedrigen C3- oder C4-Spiegel.</p> <p>e. Oder Teilnahme an einer Langzeit-Extensionsstudie direkt nach Woche 52 (in der Studie BLISS-52), bzw. Woche 76 in der Studie BLISS-76.</p> <p>f. Bis Amendment 5 (23.05.2019) war der primäre Endpunkt SRI zu Woche 52.</p> <p>ACR: American College of Rheumatology; BICLA: BILAG-based Composite Lupus Assessment; BILAG: British Isles Lupus Assessment Group; dsDNA: doppelsträngige DNA; KG: Körpergewicht; n: Teilpopulation; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; PGA: Physician Global Assessment; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SLE: systemischer Lupus erythematosus; SLEDAI-2K: Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index – Revised Version; SRI: SLE Responder Index; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

Tabelle 5: Charakterisierung der Intervention – RCT, indirekter Vergleich: Anifrolumab + Standardtherapie vs. Belimumab + Standardtherapie (mehreseitige Tabelle)

Studie	Intervention bzw. Vergleich	Brückenkompator
<b>Anifrolumab + Standardtherapie vs. Placebo + Standardtherapie</b>		
TULIP-1 / TULIP-2 / MUSE		siehe A22-35 [1]
<b>Belimumab + Standardtherapie vs. Placebo + Standardtherapie</b>		
BLISS-52	Belimumab 10 mg/kg KG zu Tag 0, 14, 28 danach alle 4 Wochen, i. v. + Standardtherapie <sup>a</sup>	Placebo zu Tag 0, 14, 28 danach alle 4 Wochen, i. v. + Standardtherapie <sup>a</sup>
<b>Vorbereitung</b>		
<u>erforderlich (mindestens 1 Präparat, in stabiler Dosis <math>\geq 30</math> Tagen vor Randomisierung):</u>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Kortikosteroide - Prednison oder Äquivalent <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ als einzige SLE-Behandlung: <math>\geq 7,5</math> und <math>\leq 40</math> mg/Tag</li> <li>▫ in Kombination mit andern Mitteln: <math>\leq 40</math> mg/Tag</li> </ul> </li> <li>▪ Antimalariamittel oder Immunsuppressiva oder NSAID</li> </ul>		
<u>nicht erlaubt</u>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ B-Zell-gerichtete Therapie (z. B. Rituximab, andere anti-CD20, anti-CD22 oder anti-CD52 wirkende Mittel oder Belimumab)</li> <li>▪ Abatacept oder ein Biologika-Prüfpräparat, das keine B-Zell-gerichtete Therapie ist, jeweils innerhalb 1 Jahr vor Randomisierung</li> <li>▪ <math>\geq 3</math> Zyklen systemische Kortikosteroide für Begleiterkrankungen (beispielsweise Asthma oder atopische Dermatitis) innerhalb 1 Jahr vor Randomisierung</li> <li>▪ i. v. Cyclophosphamid innerhalb 180 Tage vor Randomisierung</li> <li>▪ Anti-TNF-Therapie, Interleukin-1 Rezeptorantagonisten, Immunglobulin i. v., Prednison <math>&gt; 100</math> mg/Tag, jeweils innerhalb 90 Tage vor Randomisierung</li> <li>▪ Einnahme neuer Immunsuppressiva / Immunmodulatoren, Antimalariamittel, NSAIDs; HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor, Antihypertensiva des Angiotensin-Signalwegs, Steroidinjektionen, suppressive Therapie für chronische Infektionen, parenterale Antibiotika innerhalb 60 Tage vor Randomisierung</li> </ul>		
<b>Standardtherapie</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Antimalariamittel und Immunsuppressiva / Immunmodulatoren <ul style="list-style-type: none"> <li>- Antimalariamittel (Chloroquin 500 mg/Tag, Hydroxychloroquin 400 mg/Tag, Mepacrin 100 mg/Tag jeweils einzeln oder in Kombination untereinander)</li> <li>- Azathioprin <math>\leq 300</math> mg/Tag</li> <li>- Mycophenolatmofetil/Mycophenolsäure <math>\leq 4</math> g /Tag oder Mycophenolat Natrium <math>\leq 2,88</math> g/Tag</li> <li>- Methotrexat <math>\leq 25</math> mg/Woche</li> <li>- weitere Immunsuppressiva / Immunmodulatoren: orales Cyclophosphamid <math>\leq 2,5</math> mg/kg/Tag; 6-Mercaptopurin <math>\leq 300</math> mg/Tag; Ciclosporin <math>\leq 4</math> mg/kg/Tag, Tacrolimus <math>\leq 0,2</math> mg/kg/Tag; Sirolimus <math>\leq 2</math> mg/kg/Tag; Thalidomid <math>\leq 200</math> mg/Tag; Leflunomid <math>\leq 40</math> mg/Tag</li> </ul> </li> <li>▫ neue Antimalaria-Therapie konnte zwischen Tag 0 und Woche 16 gestartet werden; Dosisreduktion oder Wechsel zu einem anderen Antimalariamittel bei Toxizität erlaubt zu jeder Zeit während der Studie; klinisch indizierte Dosiserhöhung erlaubt bis Woche 16<sup>b</sup></li> <li>▫ Immunsuppressiva / Immunmodulatoren: Therapie musste vor Studienbeginn gestartet sein, Dosiserhöhung erlaubt bis Woche 16<sup>b</sup></li> </ul>		

Tabelle 5: Charakterisierung der Intervention – RCT, indirekter Vergleich: Anifrolumab + Standardtherapie vs. Belimumab + Standardtherapie (mehreseitige Tabelle)

Studie	Intervention bzw. Vergleich	Brückenkompator
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Kortikosteroide: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ systemische orale, i. m. oder i. v Steroide für SLE oder nicht-SLE (Prednison oder Äquivalent bis 40 mg/Tag): <ul style="list-style-type: none"> <li>- Tag 1–Woche 24: Erhöhung der Steroid-Gesamtdosis für SLE bei Erhöhung der SLE-Krankheitsaktivität bzw. Einnahme von Steroiden für nicht-SLE Indikationen; bei Schüben: Erhöhung der Steroid-Dosis gemäß ACR-Leitlinie</li> <li>- ab Woche 24 durfte die Steroid-Gesamtdosis (SLE + nicht-SLE Indikation) maximal 25 % bzw. 5 mg über der Dosis zu Studienbeginn liegen<sup>c</sup></li> <li>- Woche 44–52: keine neue Erhöhung der SLE-Steroide über die Dosis zu Studienbeginn oder zu Woche 44 (je nachdem was höher war) erlaubt<sup>c</sup></li> <li>- höhere Dosierungen als 40 mg/Tag für nicht-SLE Indikationen bis ≤ 3 Tage erlaubt</li> <li>- i. a. Steroide bis Woche 44 erlaubt<sup>c</sup></li> </ul> </li> <li>▫ Reduktion der mittleren Steroid-Dosis bei Verbesserung der Krankheitsaktivität für ≥ 8 Wochen erfolgt im Ermessen der Prüferin / des Prüfers mit dem Ziel eine Dosis von 7,5 mg/Tag oder geringer nach Woche 24 zu erreichen; nach Verschlechterung der Krankheitsaktivität sollte über 12 Wochen eine stabile oder sich bessernde Krankheitsaktivität beobachtet werden, bevor eine Reduktion der Steroiddosis erwogen wird</li> </ul> </li> <li>▪ NSAIDs: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ nach klinischem Bedarf bis Woche 44 erlaubt, nach Woche 44 durfte keine neue Behandlung mit NSAIDs für ≥ 1 Woche angefangen werden<sup>c</sup>, Wechsel zu anderen NSAID aufgrund von Toxizität war zu jeder Zeit erlaubt</li> <li>▫ Acetylsalicylsäure ≤ 1000 mg/Tag während gesamter Studiendauer; höhere Dosierungen konnten bis Woche 44 begonnen und bis zum Studienende fortgeführt werden; nach Woche 44 durfte keine neue Behandlung für ≥ 1 Woche angefangen werden<sup>c</sup></li> <li>▫ Paracetamol für nicht-SLE-Indikationen empfohlen</li> </ul> </li> <li>▪ HMG-CoA Reduktase Inhibitoren: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Start einer neuen Behandlung nach Woche 24 war nicht erlaubt<sup>c</sup>; Wechsel zu einem anderen Inhibitor war zu jeder Zeit erlaubt, Titration der Dosis, um einen therapeutischen Effekt auf Lipide zu erreichen, war erlaubt</li> </ul> </li> <li>▪ Antihypertensiva (Angiotensin-Signalweg) <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Start einer neuen Behandlung mit ACE Inhibitoren oder ARBs nach Woche 16 war nicht erlaubt<sup>c</sup>, Wechsel zu einem anderen Antihypertensiva war zu jeder Zeit erlaubt, Titration der Dosis, um einen therapeutischen Effekt auf Blutdruck zu erhalten, war erlaubt</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Nicht erlaubte und eingeschränkt erlaubte Begleitbehandlung<sup>c</sup>:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Prüfpräparate (biologisch oder nicht biologisch)</li> <li>▪ TNF-<math>\alpha</math> Inhibitoren</li> <li>▪ andere Biologika</li> <li>▪ i. v. Cyclophosphamid oder i. v. Immunglobuline</li> </ul>	
BLISS-76	Belimumab 10 mg/kg KG zu Tag 0, 14, 28 danach alle 4 Wochen, i. v. + Standardtherapie	Placebo zu Tag 0, 14, 28 danach alle 4 Wochen, i. v. + Standardtherapie
	<p><b>Vor- und Begleitbehandlung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ s. BLISS-52<sup>d</sup></li> </ul>	

Tabelle 5: Charakterisierung der Intervention – RCT, indirekter Vergleich: Anifrolumab + Standardtherapie vs. Belimumab + Standardtherapie (mehrseitige Tabelle)

Studie	Intervention bzw. Vergleich	Brückenkompator
<p>a. mindestens 1 oder eine Kombination aus: orale Kortikosteroide (OCS), Antimalariamittel, Immunsuppressiva, NSAIDs</p> <p>b. Nach Woche 16 führte jede Dosiserhöhung über die Dosis zu Studienbeginn oder zu Woche 16 (je nachdem was höher war) oder der Beginn einer neuen Antimalaria- bzw. Immunsuppressiva- / Immunmodulatoren-Therapie zur Berücksichtigung der Patientinnen und Patienten als Non-Responder in der Auswertung.</p> <p>c. Bei Nicht-Einhaltung dieser Vorgaben wurden Patientinnen und Patienten als Non-Responder in den Auswertungen berücksichtigt und mussten die Studie beenden.</p> <p>d. Die Kriterien zur Anpassung der Standardtherapie in der Studie BLISS-76 entsprechen bis Woche 52 denjenigen von Studie BLISS-52. Ab Woche 52 bis Woche 68 bzw. ab Woche 68 bis Woche 76 wurden die Regelungen wiederholt angesetzt, die zuvor für Woche 24 bis Woche 44 bzw. für Woche 44 bis Woche 52 eingesetzt wurden.</p> <p>i. a.: intraartikulär; i. m.: intramuskulär; i. v.: intravenös; KG: Körpergewicht; NSAIDs: nicht steroidale Antirheumatika; OCS: orales Kortikosteroid; pU: pharmazeutisches Unternehmen; SLE: systemischer Lupus erythematodes; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

Tabelle 6: Charakterisierung der Studienpopulationen sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, indirekter Vergleich: Anifrolumab + Standardtherapie (Teilpopulation, nur in Deutschland zugelassene Medikamente) vs. Belimumab + Standardtherapie (Teilpopulation, hohe Krankheitsaktivität [positiver Test auf Anti-dsDNA und niedriges Komplement], nur in Deutschland zugelassene Medikamente) (Vergleich 2) (mehrsseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Studien mit Anifrolumab						Studien mit Belimumab			
	TULIP-1		TULIP-2		MUSE		BLISS-52		BLISS-76	
	Anifrolumab + Standard- therapie	Placebo + Standard therapie	Anifrolumab + Standard- therapie	Placebo + Standard therapie	Anifrolumab + Standard- therapie	Placebo + Standard therapie	Belimumab + Standard therapie	Placebo + Standard therapie	Belimumab + Standard therapie	Placebo + Standard therapie
	N <sup>a</sup> = 127	N <sup>a</sup> = 125	N <sup>a</sup> = 119	N <sup>a</sup> = 121	N <sup>a</sup> = 69	N <sup>a</sup> = 75	N <sup>a</sup> = 144	N <sup>a</sup> = 126	N <sup>a</sup> = 88	N <sup>a</sup> = 77
Alter [Jahre], MW (SD)	42 (12)	41 (12)	44 (12)	41 (11)	39 (12)	41 (13)	33 (10)	34 (12)	37 (10)	35 (10)
Geschlecht [w / m], %	91 / 9	94 / 6	91 / 9	90 / 10	94 / 6	92 / 8	98 / 2	94 / 6	93 / 7	91 / 9
Abstammung, n (%)										
weiß	85 (67)	96 (77)	75 (63)	78 (64 <sup>b</sup> )	25 (36)	31 (41)	30 (21)	31 (25)	57 (65)	53 (69)
schwarz	22 (17)	14 (11)	11 (9)	18 (15)	16 (23)	8 (11)	5 (4)	2 (2)	12 (14)	10 (13)
asiatisch	7 (6)	3 (2)	17 (14)	16 (13)	2 (3)	10 (13)	72 (50)	56 (44)	6 (7)	3 (4)
Ureinwohner Amerikas oder Alaskas	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	3 (4)	0 (0)	37 (26)	37 (29)	13 (15)	10 (13)
andere	13 (10)	11 (9)	8 (7)	6 (5)	23 (33)	26 (35)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)
fehlend	0 (0)	0 (0)	8 (7)	3 (2 <sup>b</sup> )	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Region, n (%)										
Europa	47 (37)	56 (45)	45 (38)	33 (27)	18 (26)	20 (27)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Asien-Pazifik	6 (5)	2 (2)	15 (13)	14 (12)	1 (1)	9 (12)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Lateinamerika	18 (14)	18 (14)	15 (13)	14 (12)	25 (36)	26 (35)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Nordamerika	53 (42)	46 (37)	42 (35)	54 (45)	24 (35)	20 (27)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Rest der Welt	3 (2)	3 (2)	2 (2)	6 (5)	1 (1)	0 (0)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
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)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
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)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.

Tabelle 6: Charakterisierung der Studienpopulationen sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, indirekter Vergleich: Anifrolumab + Standardtherapie (Teilpopulation, nur in Deutschland zugelassene Medikamente) vs. Belimumab + Standardtherapie (Teilpopulation, hohe Krankheitsaktivität [positiver Test auf Anti-dsDNA und niedriges Komplement], nur in Deutschland zugelassene Medikamente) (Vergleich 2) (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Studien mit Anifrolumab						Studien mit Belimumab			
	TULIP-1		TULIP-2		MUSE		BLISS-52		BLISS-76	
	Anifrolumab + Standard- therapie	Placebo + Standard therapie	Anifrolumab + Standard- therapie	Placebo + Standard therapie	Anifrolumab + Standard- therapie	Placebo + Standard therapie	Belimumab + Standard therapie	Placebo + Standard therapie	Belimumab + Standard therapie	Placebo + Standard therapie
	N <sup>a</sup> = 127	N <sup>a</sup> = 125	N <sup>a</sup> = 119	N <sup>a</sup> = 121	N <sup>a</sup> = 69	N <sup>a</sup> = 75	N <sup>a</sup> = 144	N <sup>a</sup> = 126	N <sup>a</sup> = 88	N <sup>a</sup> = 77
Zeit von der SLE-Diagnose bis zur Randomisierung [Jahre], MW (SD)	9,3 (8,1) <sup>b</sup>	8,7 (7,8) <sup>b</sup>	11,6 (9,4) <sup>b</sup>	8,3 (7,5) <sup>b</sup>	7,9 (6,0) <sup>b</sup>	7,7 (7,2) <sup>b</sup>	5,1 (4,9)	5,9 (6,7)	7,4 (7,5)	7,0 (6,2)
SLEDAI-2K- / SELENA-SLEDAI 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)	10,8 (4,0)	10,7 (3,7)	10,4 (3,5)	10,9 (3,8)
BILAG-2004-Globaler-Score, n (%) <sup>c</sup>										
mindestens ein A	64 (50)	61 (49)	43 (36)	62 (51)	36 (52)	34 (45)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
kein A und < 2 B	4 (3)	10 (8)	7 (6)	7 (6)	5 (7)	4 (5)	60 (42) <sup>b</sup>	64 (51) <sup>b</sup>	42 (48) <sup>b</sup>	24 (31) <sup>b</sup>
kein A und mindestens 2 B	59 (46) <sup>b</sup>	54 (43)	69 (58)	52 (43)	28 (41)	37 (49)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
BILAG 1 A oder 2 B-Bewertungen <sup>c</sup> , n (%)	123 (97) <sup>b</sup>	115 (92) <sup>b</sup>	112 (94) <sup>b</sup>	114 (94) <sup>b</sup>	64 (93) <sup>b</sup>	71 (95) <sup>b</sup>	84 (58)	62 (49)	46 (52)	53 (69)
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)	1,4 (0,5)	1,4 (0,5)	1,4 (0,6)	1,4 (0,5)
Anti-dsDNA Level, n (%)										
negativ	71 (56)	70 (56)	60 (50)	74 (61)	15 (22)	11 (15)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
positiv	56 (44)	55 (44)	59 (50)	47 (39)	40 (58)	50 (67)	144 (100)	126 (100)	88 (100)	77 (100)
fehlend	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	14 (20)	14 (19)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Tabelle 6: Charakterisierung der Studienpopulationen sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, indirekter Vergleich: Anifrolumab + Standardtherapie (Teilpopulation, nur in Deutschland zugelassene Medikamente) vs. Belimumab + Standardtherapie (Teilpopulation, hohe Krankheitsaktivität [positiver Test auf Anti-dsDNA und niedriges Komplement], nur in Deutschland zugelassene Medikamente) (Vergleich 2) (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Studien mit Anifrolumab						Studien mit Belimumab													
	TULIP-1		TULIP-2		MUSE		BLISS-52		BLISS-76											
	Anifrolumab + Standard- therapie	Placebo + Standard therapie	Anifrolumab + Standard- therapie	Placebo + Standard therapie	Anifrolumab + Standard- therapie	Placebo + Standard therapie	Belimumab + Standard therapie	Placebo + Standard therapie	Belimumab + Standard therapie	Placebo + Standard therapie										
N <sup>a</sup> = 127		N <sup>a</sup> = 125		N <sup>a</sup> = 119		N <sup>a</sup> = 121		N <sup>a</sup> = 69		N <sup>a</sup> = 75		N <sup>a</sup> = 144		N <sup>a</sup> = 126		N <sup>a</sup> = 88		N <sup>a</sup> = 77		
ANA-Level, n (%)																				
abnormal (Titer ≥ 1:80)	114 (90)	114 (91)	102 (86)	108 (89)	68 (99)	73 (97)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.										
normal (Titer < 1:80)	9 (7)	8 (6)	9 (8)	8 (7)	1 (1)	2 (3)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.										
fehlend	4 (3)	3 (2)	8 (7)	5 (4)	0 (0)	0 (0)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.										
Komplement C3 Level, n (%)																				
abnormal	44 (35)	46 (37)	48 (40)	45 (37)	20 (29)	30 (40)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.										
normal	83 (65)	79 (63)	71 (60)	76 (63)	49 (71)	45 (60)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.										
Komplement C4 Level, n (%)																				
abnormal	24 (19)	29 (23)	30 (25)	27 (22)	17 (25)	19 (25)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.										
normal	103 (81)	96 (77)	89 (75)	94 (78)	52 (75)	56 (75)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.										
Standardtherapie, n (%)																				
Antimalariamittel	92 (72)	98 (78)	75 (63)	92 (76)	53 (77)	58 (77)	95 (66)	98 (78)	54 (61)	51 (66)										
Kortikosteroide	106 (83 <sup>b</sup> )	103 (82)	96 (81)	96 (79)	54 (78)	63 (84)	140 (97)	122 (97)	71 (81)	65 (84)										
Immunsuppressiva	32 (25)	32 (26)	27 (23)	25 (21)	21 (30)	19 (25)	50 (35)	42 (33)	35 (40)	26 (34)										
Zweifachtherapie <sup>d</sup>	69 (54)	62 (50)	55 (46)	71 (59)	28 (41)	47 (63)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.										
Dreifachtherapie <sup>e</sup>	17 (13)	23 (18)	13 (11)	11 (9)	16 (23)	9 (12)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.										
Therapieabbruch, n (%) <sup>f</sup>																				
Studienabbruch, n (%) <sup>g</sup>	23 (18)	28 (22)	18 (15)	38 (31)	8 (12)	24 (32)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.										
	22 (17)	27 (22)	17 (14)	34 (28)	10 (14 <sup>b</sup> )	22 (29)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.										

Tabelle 6: Charakterisierung der Studienpopulationen sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, indirekter Vergleich: Anifrolumab + Standardtherapie (Teilpopulation, nur in Deutschland zugelassene Medikamente) vs. Belimumab + Standardtherapie (Teilpopulation, hohe Krankheitsaktivität [positiver Test auf Anti-dsDNA und niedriges Komplement], nur in Deutschland zugelassene Medikamente) (Vergleich 2) (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Studien mit Anifrolumab				Studien mit Belimumab					
	TULIP-1		TULIP-2		MUSE		BLISS-52		BLISS-76	
	Anifrolumab + Standardtherapie	Placebo + Standardtherapie	Anifrolumab + Standardtherapie	Placebo + Standardtherapie	Anifrolumab + Standardtherapie	Placebo + Standardtherapie	Belimumab + Standardtherapie	Placebo + Standardtherapie	Belimumab + Standardtherapie	Placebo + Standardtherapie
	N <sup>a</sup> = 127	N <sup>a</sup> = 125	N <sup>a</sup> = 119	N <sup>a</sup> = 121	N <sup>a</sup> = 69	N <sup>a</sup> = 75	N <sup>a</sup> = 144	N <sup>a</sup> = 126	N <sup>a</sup> = 88	N <sup>a</sup> = 77
<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. In den Studien mit Anifrolumab wurde der BILAG 2004 verwendet, der 9 Organdomänen umfasst. In den Studien zu Belimumab wurde der klassische BILAG bestehend aus 8 Organdomänen verwendet. Der BILAG 2004 enthält im Gegensatz zum klassischen BILAG zusätzlich die Organdomänen Verdauungstrakt und Augen und beinhaltet nicht mehr die Organdomäne Vasculitis.</p> <p>d. Eine Zweifach-Therapie ist definiert als eine Therapie mit Antimalariamittel und / oder Kortikosteroiden und / oder Immunsuppressivum (2 dieser Komponenten).</p> <p>e. Eine Dreifach-Therapie ist definiert als eine Therapie mit Antimalariamittel, Kortikosteroiden und Immunsuppressivum.</p> <p>f. Häufige Gründe für den Therapieabbruch im Intervention vs. Kontrollarm waren:</p> <p>TULIP-1: Widerruf der Einwilligung (8 % vs. 8 %), UEs (6 % vs. 5 %), fehlende Wirksamkeit (2 % vs. 5 %)</p> <p>TULIP-2: Widerruf der Einwilligung (4 % vs. 12 %), UEs (3 % vs. 9 %), fehlende Wirksamkeit (2 % vs. 6 %)</p> <p>MUSE: Widerruf der Einwilligung (4 % vs. 15 %), UEs (1 % vs. 8 %)</p> <p>g. Häufige Gründe für den Studienabbruch im Intervention vs. Kontrollarm waren:</p> <p>TULIP-1: Widerruf der Einwilligung (7 % vs. 10 %), UEs (6 % vs. 2 %), fehlende Wirksamkeit (2 % vs. 5 %)</p> <p>TULIP-2: Widerruf der Einwilligung (8 % vs. 14 %), UEs (1 % vs. 5 %)</p> <p>MUSE: Lost-to-Follow-up (3 % vs. 5 %), andere (12 % vs. 23 %)</p> <p>ANA: Anti-nukleäre Antikörper; BILAG: British Isles Lupus Assessment Group of SLE Clinics; BMI: Body-Mass-Index; dsDNA: doppelsträngige DNA; ITT: Intention to treat; m: männlich; Min: Minimum; Max: Maximum; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten in der Teilpopulation; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; PGA: Physician Global Assessment; SD: Standardabweichung; SELENA: Safety of Estrogen in Lupus Erythematosus – National Assessment; SLE: systemischer Lupus erythematosus; SLEDAI-2K: Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index – Revised Version; UE: unerwünschtes Ereignis; w: weiblich</p>										



Tabelle 7: Charakterisierung der Studienpopulationen sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, indirekter Vergleich: Anifrolumab + Standardtherapie (Teilpopulation, hohe Krankheitsaktivität [positiver Test auf Anti-dsDNA und niedriges Komplement], nur in Deutschland zugelassene Medikamente) vs. Belimumab + Standardtherapie (Teilpopulation, hohe Krankheitsaktivität [positiver Test auf Anti-dsDNA und niedriges Komplement], nur in Deutschland zugelassene Medikamente) (Vergleich 3) (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Studien mit Anifrolumab						Studien mit Belimumab			
	TULIP-1		TULIP-2		MUSE		BLISS-52		BLISS-76	
	Anifrolumab + Standardtherapie N <sup>a</sup> = 35	Placebo + Standardtherapie N <sup>a</sup> = 35	Anifrolumab + Standardtherapie N <sup>a</sup> = 34	Placebo + Standardtherapie N <sup>a</sup> = 31	Anifrolumab + Standardtherapie N <sup>a</sup> = 15	Placebo + Standardtherapie N <sup>a</sup> = 23	Belimumab + Standardtherapie N <sup>a</sup> = 144	Placebo + Standardtherapie N <sup>a</sup> = 126	Belimumab + Standardtherapie N <sup>a</sup> = 88	Placebo + Standardtherapie N <sup>a</sup> = 77
Alter [Jahre], MW (SD)	36 (10)	37 (11)	40 (11)	37 (10)	37 (11)	39 (14)	33 (10)	34 (12)	37 (10)	35 (10)
Geschlecht [w / m], %	86 / 14	86 / 14	88 / 12	84 / 16	93 / 7	96 / 4	98 / 2	94 / 6	93 / 7	91 / 9
Abstammung, n (%)										
weiß	24 (69)	25 (71)	18 (53)	20 (65)	7 (47)	10 (44)	30 (21)	31 (25)	57 (65)	53 (69)
schwarz	3 (9)	5 (14)	2 (6)	3 (10)	3 (20)	2 (9)	5 (4)	2 (2)	12 (14)	10 (13)
asiatisch	5 (14)	1 (3)	7 (21)	4 (13)	0 (0)	5 (22)	72 (50)	56 (44)	6 (7)	3 (4)
Ureinwohner Amerikas oder Alaskas	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	37 (26)	37 (29)	13 (15)	10 (13)
andere	3 (9)	4 (11)	4 (12)	2 (7)	5 (33)	6 (26)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)
fehlend	0 (0)	0 (0)	3 (9)	2 (7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Zeit von der SLE-Diagnose bis zur Randomisierung [Jahre], MW (SD)	9,8 (8,6)	9,6 (6,6)	12,9 (9,9)	8,5 (6,4)	10,0 (5,4)	7,1 (7,3)	5,1 (4,9)	5,9 (6,7)	7,4 (7,5)	7,0 (6,2)
SLEDAI-2K- / SELENA-SLEDAI Score, MW (SD)	13,4 (4,4)	14,1 (3,4)	13,0 (3,6)	14,6 (4,2)	14,2 (5,1)	13,4 (5,7)	10,8 (4,0)	10,7 (3,7)	10,4 (3,5)	10,9 (3,8)
BILAG 1 A oder 2 B-Bewertungen, n (%) <sup>b</sup>	35 (100)	31 (89)	31 (91)	29 (94)	13 (87)	21 (91)	84 (58)	62 (49)	46 (52)	53 (69)
PGA Score, MW (SD)	2,0 (0,4)	1,9 (0,4)	1,8 (0,4)	1,8 (0,4)	2,0 (0,4)	1,8 (0,4)	1,4 (0,5)	1,4 (0,5)	1,4 (0,6)	1,4 (0,5)

Tabelle 7: Charakterisierung der Studienpopulationen sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, indirekter Vergleich: Anifrolumab + Standardtherapie (Teilpopulation, hohe Krankheitsaktivität [positiver Test auf Anti-dsDNA und niedriges Komplement], nur in Deutschland zugelassene Medikamente) vs. Belimumab + Standardtherapie (Teilpopulation, hohe Krankheitsaktivität [positiver Test auf Anti-dsDNA und niedriges Komplement], nur in Deutschland zugelassene Medikamente) (Vergleich 3) (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Studien mit Anifrolumab						Studien mit Belimumab			
	TULIP-1		TULIP-2		MUSE		BLISS-52		BLISS-76	
	Anifrolumab + Standardtherapie	Placebo + Standardtherapie	Anifrolumab + Standardtherapie	Placebo + Standardtherapie	Anifrolumab + Standardtherapie	Placebo + Standardtherapie	Belimumab + Standardtherapie	Placebo + Standardtherapie	Belimumab + Standardtherapie	Placebo + Standardtherapie
	N <sup>a</sup> = 35	N <sup>a</sup> = 35	N <sup>a</sup> = 34	N <sup>a</sup> = 31	N <sup>a</sup> = 15	N <sup>a</sup> = 23	N <sup>a</sup> = 144	N <sup>a</sup> = 126	N <sup>a</sup> = 88	N <sup>a</sup> = 77
Anti-dsDNA Level, positiv, n (%)	35 (100)	35 (100)	34 (100)	31 (100)	15 (100)	23 (100)	144 (100)	126 (100)	88 (100)	77 (100)
Komplement C3 Level, niedrig, n (%)	33 (94)	32 (91)	30 (88)	29 (94)	13 (87)	21 (91)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Komplement C4 Level, niedrig, n (%)	17 (49)	18 (51)	19 (56)	17 (55)	10 (67)	9 (39)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Standardtherapie, n (%)										
Antimalariamittel	24 (69)	25 (71)	22 (65)	24 (77)	9 (60)	17 (74)	95 (66)	98 (78)	54 (61)	51 (66)
Kortikosteroide	29 (83)	34 (97)	28 (82)	27 (87)	13 (87)	17 (74)	140 (97)	122 (97)	71 (81)	65 (84)
Immunsuppressiva	9 (26)	14 (40)	11 (32)	8 (26)	6 (40)	8 (35)	50 (35)	42 (33)	35 (40)	26 (34)
Therapieabbruch, n (%)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Studienabbruch, n (%)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
<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. In den Studien mit Anifrolumab wurde der BILAG 2004 verwendet, der 9 Organdomänen umfasst. In den Studien zu Belimumab wurde der klassische BILAG bestehend aus 8 Organdomänen verwendet. Der BILAG 2004 enthält im Gegensatz zum klassischen BILAG zusätzlich die Organdomänen Verdauungstrakt und Augen und beinhaltet nicht mehr die Organdomäne Vaskulitis.</p> <p>BILAG: British Isles Lupus Assessment Group of SLE Clinics; dsDNA: doppelsträngige DNA; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten in der Teilpopulation; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; PGA: Physician Global Assessment; SD: Standardabweichung; SELENA: Safety of Estrogen in Lupus Erythematosus – National Assessment; SLE: systemischer Lupus erythematosus; SLEDAI-2K: Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index – Revised Version; w: weiblich</p>										

**Anhang B Ergebnisse**

**B.1 Matrix der Endpunkte**

Tabelle 8: Matrix der Endpunkte – RCT, indirekter Vergleich: Anifrolumab + Standardtherapie vs. Belimumab + Standardtherapie (mehreseitige Tabelle)

Vergleich Studie	Endpunkte																	
	Gesamtmortalität <sup>a</sup>	Systemic Lupus Erythematosus Responder Index (SRI) <sup>b</sup>	BILAG Krankheitsschübe	PtGA VAS <sup>c</sup>	Gelenkstatus (Geschwollene Gelenke <sup>d</sup> , Druckschmerzhafte Gelenke <sup>d</sup> )	Hautsymptomatik (CLASI) <sup>c</sup>	SLICC/ACR Damage Index (SDI) <sup>c</sup>	Körperlicher Funktionsstatus (HAQ) <sup>c</sup>	Schmerz <sup>e</sup>	Fatigue (FACIT-Fatigue)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36v2)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Lupus-QoL)	Columbia Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS) <sup>c</sup>	Personal Health Questionnaire Depression Scale-8 (PHQ-8) <sup>c</sup>	Krankheitsschübe nach modified SELENA-Flare-Index	SUEs	Abbruch wegen UEs
<b>Anifrolumab + Standardtherapie vs. Placebo + Standardtherapie</b>																		
TULIP-1	●	●	●	●	●	●	●	-	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
TULIP-2	●	●	●	●	●	●	●	-	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
MUSE	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	-	-	-	●	●
<b>Belimumab + Standardtherapie vs. Placebo + Standardtherapie</b>																		
BLISS-52	●	●	●	-	-	-	- <sup>f</sup>	-	-	●	●	●	-	-	-	●	●	●
BLISS-76	●	●	●	-	-	-	- <sup>f</sup>	-	-	●	●	●	-	-	-	●	●	●
<b>Indirekter Vergleich</b>	ja	nein <sup>g</sup>	nein <sup>h</sup>	nein <sup>i</sup>	nein <sup>i</sup>	nein <sup>i</sup>	nein <sup>i</sup>	nein <sup>i</sup>	nein <sup>i</sup>	ja	ja	ja	nein <sup>i</sup>	nein <sup>i</sup>	nein <sup>i</sup>	nein <sup>j</sup>	ja	ja

Tabelle 8: Matrix der Endpunkte – RCT, indirekter Vergleich: Anifrolumab + Standardtherapie vs. Belimumab + Standardtherapie (mehrseitige Tabelle)

- a. Todesfälle wurden im Rahmen der UEs erhoben.
- b. Der SRI setzt sich zusammen aus der Reduktion des SLEDAI-2K bzw. SELENA-SLEDAI  $\geq 4$  Punkte und keine neue BILAG A- oder  $\leq 1$  neue BILAG B-Organbewertung im Vergleich zum Ausgangswert und keine Verschlechterung im PGA (maximale Zunahme von  $< 0,3$  Punkten vom Ausgangswert auf eine 3-Punktskala) und kein dauerhaftes Abbrechen der Studienbehandlung und keine Behandlung durch beschränkt einsetzbare Medikamente über die laut Protokoll erlaubten Dosis-Grenzwerte hinaus. In den Anifrolumab-Studien wurde ebenfalls der Endpunkt BILAG-based Composite Lupus Assessment (BICLA) erhoben, welcher sich im Vergleich zum SRI lediglich in 2 eingehenden Komponenten unterscheidet. Da der BICLA in den Belimumab-Studien nicht erhoben wurde, und somit nur auf 1 Kante des indirekten Vergleichs vorliegt, wurde die Patientenrelevanz nicht abschließend geprüft.
- c. Für einige Endpunkte, die nur auf 1 Kante des indirekten Vergleichs vorliegen, wurde die Patientenrelevanz nicht abschließend geprüft.
- d. basierend auf 28 Gelenken
- e. Endpunkt Schmerz wurde in den Studien TULIP-1 und TULIP-2 über NRS und in der Studie MUSE über eine VAS erhoben.
- f. keine Daten für die relevante Teilpopulation vorhanden
- g. Es wurden unterschiedliche Versionen des BILAG und des SLEDAI (BILAG 2004 bzw. SLEDAI-2K in den Anifrolumab-Studien vs. klassischer BILAG bzw. SELENA-SLEDAI in den Belimumab-Studien) verwendet. Inwieweit die Unterschiede im BILAG bzw. SLEDAI die Ergebnisse beeinflussen und wie groß der Einfluss dieser Unterschiede auf die Ergebnisse des SRI ist, ist nicht abschließend einschätzbar. Zudem liegen in den Studien unterschiedlich strenge Vorgaben zu Dosisanpassungen in der Standardtherapie vor (siehe oben), daraus ergeben sich unterschiedliche Schwellen zu denen eine Patientin / ein Patient als Non-Responder betrachtet wurde. Dies führt zu unterschiedlichen Operationalisierungen des Endpunkts.
- h. Es wurden unterschiedliche Versionen des BILAG (BILAG-2004 [Studien zu Anifrolumab] vs. klassische BILAG [Studien zu Belimumab]) verwendet. Ob und inwieweit die Unterschiede im BILAG die Ergebnisse beeinflussen, ist nicht abschließend einschätzbar.
- i. Nicht durchführbar, da für mindestens 1 Kante des indirekten Vergleichs keine Ergebnisse verfügbar sind.
- j. Der indirekte Vergleich ist aufgrund unterschiedlicher Operationalisierungen auf der Interventions- und Vergleichsseite nicht durchführbar. In den Studien zu Belimumab wurde der Endpunkt direkt über die Optimierung der Begleitmedikation (Hinzunahme einzelner Arzneimittel und / oder Änderungen der Dosis) operationalisiert. Dies ist nicht sachgerecht.
- : Endpunkt wurde erhoben  
 –: Endpunkt wurde nicht erhoben

ACR: American College of Rheumatology; BICLA: BILAG-based Composite Lupus Assessment; BILAG: British Isles Lupus Assessment Group; CLASI: cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; FACIT: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; HAQ: Health Assessment Questionnaire; NRS: numerische Bewertungsskala; PGA: Physician's Global Assessment; PtGA: Patient Global Assessment; QoL: Quality of Life; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SF-36v2: Short Form 36 Version 2; SLE: systemischer Lupus erythematosus; SLEDAI-2K: SLE Disease Activity Index – Revised Version; SLICC: Systemic Lupus International Collaborating Clinics; SRI: SLE Responder Index; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala

## B.2 Ergebnisse Vergleich 2

Tabelle 9: Ergebnisse (Mortalität, Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, indirekter Vergleich: Anifrolumab + Standardtherapie (Teilpopulation, nur in Deutschland zugelassene Medikamente) vs. Belimumab + Standardtherapie (Teilpopulation mit hoher Krankheitsaktivität, nur in Deutschland zugelassene Medikamente) (Vergleich 2) (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Vergleich Studie	Anifrolumab + Standardtherapie bzw. Belimumab + Standardtherapie		Placebo + Standardtherapie		Gruppenunterschied  OR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
<b>Mortalität</b>					
Gesamt mortalität <sup>a</sup>					
Anifrolumab + Standardtherapie vs. Placebo + Standardtherapie					
TULIP-1	127	1 (0,8)	125	0 (0)	_b
TULIP-2	119	0 (0)	121	0 (0)	–
MUSE	69	0 (0)	75	0 (0)	–
Gesamt					_b
Belimumab + Standardtherapie vs. Placebo + Standardtherapie					
BLISS-52				k. A.	
BLISS-76				k. A.	
Gesamt					_b
<b>Indirekter Vergleich über Brückenkompatoren:</b>					
<b>Anifrolumab + Standardtherapie vs. Belimumab + Standardtherapie</b>					
_b					
<b>Nebenwirkungen</b>					
UEs (ergänzend dargestellt)					
Anifrolumab + Standardtherapie vs. Placebo + Standardtherapie					
TULIP-1	127	114 (89,8)	125	93 (74,4)	–
TULIP-2	119	103 (86,6)	121	104 (86,0)	–
MUSE	69	59 (85,5)	75	59 (78,7)	–
Belimumab + Standardtherapie vs. Placebo + Standardtherapie					
BLISS-52				k. A.	
BLISS-76				k. A.	

Tabelle 9: Ergebnisse (Mortalität, Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, indirekter Vergleich: Anifrolumab + Standardtherapie (Teilpopulation, nur in Deutschland zugelassene Medikamente) vs. Belimumab + Standardtherapie (Teilpopulation mit hoher Krankheitsaktivität, nur in Deutschland zugelassene Medikamente) (Vergleich 2) (mehrsseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Vergleich Studie	Anifrolumab + Standardtherapie bzw. Belimumab + Standardtherapie		Placebo + Standardtherapie		Gruppenunterschied  OR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
SUEs					
Anifrolumab + Standardtherapie vs. Placebo + Standardtherapie					
TULIP-1	127	14 (11,0)	125	20 (16,0)	0,65 [0,31; 1,35]; 0,250
TULIP-2	119	10 (8,4)	121	26 (21,5)	0,34 [0,15; 0,73]; 0,006
MUSE	69	14 (20,3)	75	15 (20,0)	1,02 [0,45; 2,30]; 0,965
Gesamt					0,60 [0,38; 0,94]; 0,024 <sup>c</sup>
Belimumab + Standardtherapie vs. Placebo + Standardtherapie					
BLISS-52					k. A.
BLISS-76					k. A.
Gesamt					1,31 [0,79; 2,19]; k. A. <sup>d</sup>
<b>Indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren<sup>c</sup>:</b>					
<b>Anifrolumab + Standardtherapie vs. Belimumab + Standardtherapie</b>					
					0,46 [0,23; 0,90]; k. A.
Abbruch wegen UEs					
Anifrolumab + Standardtherapie vs. Placebo + Standardtherapie					
TULIP-1	127	8 (6,3)	125	4 (3,2)	2,03 [0,60; 6,93]; 0,257
TULIP-2	119	3 (2,5)	121	10 (8,3)	0,29 [0,08; 1,07]; 0,063
MUSE	69	2 (2,9)	75	6 (8,0)	0,34 [0,07; 1,76]; 0,200
Gesamt					0,67 [0,30; 1,47]; 0,317 <sup>c</sup>
Belimumab + Standardtherapie vs. Placebo + Standardtherapie					
BLISS-52					k. A.
BLISS-76					k. A.
Gesamt					0,77 [0,30; 1,51]; k. A. <sup>d</sup>
<b>Indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren<sup>c</sup>:</b>					
<b>Anifrolumab + Standardtherapie vs. Belimumab + Standardtherapie</b>					
					0,87 [0,31; 2,45]; k. A.

Tabelle 9: Ergebnisse (Mortalität, Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, indirekter Vergleich: Anifrolumab + Standardtherapie (Teilpopulation, nur in Deutschland zugelassene Medikamente) vs. Belimumab + Standardtherapie (Teilpopulation mit hoher Krankheitsaktivität, nur in Deutschland zugelassene Medikamente) (Vergleich 2) (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Vergleich Studie	Anifrolumab + Standardtherapie bzw. Belimumab + Standardtherapie		Placebo + Standardtherapie		Gruppenunterschied  OR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
<p>a. Todesfälle wurden im Rahmen der UEs erhoben. Die Nachbeobachtungszeit, in der UEs erhoben wurden, betrug bei den Studien TULIP-1 und TULIP-2 jeweils 84 Tage, bei der Studie MUSE 28 Tage. Zur Vergleichbarkeit der Studien werden für die Metaanalyse nur UE bis 28 Tage nach Studienende für alle 3 Studien betrachtet. In der Studie TULIP-1 trat 1 weiterer Todesfall im Placeboarm nach der Beobachtungsphase von 28 Tagen auf.</p> <p>b. Aufgrund von sehr geringen Ereignisanteilen ist die Effektschätzung für die Anifrolumab-Studien nicht informativ. Für die Belimumab-Studien legt der pU keine Angaben hierzu vor, jedoch wird davon ausgegangen, dass sich in diesem Endpunkt ein analoges Bild zeigt. Daher wird insgesamt auf eine Darstellung der Effektschätzung verzichtet.</p> <p>c. Metaanalyse basierend auf patientenindividuellen Daten; generalisiertes lineares Model (GLM) mit den Kovariaten Behandlung und Studie.</p> <p>d. Metaanalyse: Modell mit festem Effekt, inverse Varianz-Methode</p> <p>e. indirekter Vergleich nach Bucher [12]</p> <p>k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>					

Tabelle 10: Ergebnisse (Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, indirekter Vergleich: Anifrolumab + Standardtherapie (Teilpopulation, nur in Deutschland zugelassene Medikamente) vs. Belimumab + Standardtherapie (Teilpopulation mit hoher Krankheitsaktivität, nur in Deutschland zugelassene Medikamente) (Vergleich 2) (mehrseitige Tabelle)

Endpunkt- kategorie Endpunkt Vergleich Studie	Anifrolumab + Standardtherapie bzw. Belimumab + Standardtherapie			Placebo + Standardtherapie			Gruppenunterschied  MD [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup>
	N <sup>a</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studien- verlauf MW <sup>b</sup> (SD)	N <sup>a</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studien- verlauf MW <sup>b</sup> (SD)	
<b>Morbidity</b>							
Gesundheits- zustand (EQ-5D VAS) <sup>c</sup>							
Anifrolumab + Standardtherapie vs. Placebo + Standardtherapie							
TULIP-1	k. A.	54,6 (20,1)	14,9 (23,0)	k. A.	52,6 (22,0)	12,1 (27,4)	1,52 [-2,79; 5,83]; 0,487 SMD <sup>d</sup> : 0,08 [-0,18; 0,34]
TULIP-2	k. A.	60,7 (19,3)	5,2 (24,7)	k. A.	53,6 (21,8)	5,4 (25,7)	2,77 [-1,51; 7,05]; 0,203 SMD <sup>d</sup> : 0,15 [-0,12; 0,41]
MUSE	k. A.	51,0 (20,7)	19,0 (23,9)	k. A.	56,6 (20,4)	11,0 (24,6)	2,83 [-2,51; 8,16]; 0,297 SMD <sup>d</sup> : 0,16 [-0,17; 0,49]
Gesamt							SMD <sup>d, e</sup> : 0,17 [-0,01; 0,35]; k. A.
Belimumab + Standardtherapie vs. Placebo + Standardtherapie							
BLISS-52					k. A.		
BLISS-76					k. A.		
Gesamt							SMD <sup>f</sup> : 0,13 [-0,09; 0,35]
<b>Indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren<sup>g</sup>:</b>							
<b>Anifrolumab + Standardtherapie vs. Belimumab + Standardtherapie</b>							<b>SMD:</b> <b>0,04 [-0,24; 0,33]</b>



Tabelle 10: Ergebnisse (Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, indirekter Vergleich: Anifrolumab + Standardtherapie (Teilpopulation, nur in Deutschland zugelassene Medikamente) vs. Belimumab + Standardtherapie (Teilpopulation mit hoher Krankheitsaktivität, nur in Deutschland zugelassene Medikamente) (Vergleich 2) (mehrseitige Tabelle)

Endpunkt- kategorie Endpunkt Vergleich Studie	Anifrolumab + Standardtherapie bzw. Belimumab + Standardtherapie			Placebo + Standardtherapie			Gruppenunterschied  MD [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup>
	N <sup>a</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studien- verlauf MW <sup>b</sup> (SD)	N <sup>a</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studien- verlauf MW <sup>b</sup> (SD)	
Fatigue (FACIT- Fatigue) <sup>c</sup>							
Anifrolumab + Standardtherapie vs. Placebo + Standardtherapie							
TULIP-1	k. A.	24,5 (11,8)	7,4 (10,8)	k. A.	27,3 (11,5)	5,1 (11,6)	1,68 [-0,35; 3,70]; 0,105 SMD <sup>d</sup> : 0,19 [-0,07; 0,44]
TULIP-2	k. A.	28,3 (12,2)	4,2 (10,7)	k. A.	23,4 (10,7)	4,5 (10,6)	0,00 [-1,92; 1,91]; 0,998 SMD <sup>d</sup> : 0,0 [-0,26; 0,26]
MUSE	k. A.	26,1 (11,5)	6,0 (10,4)	k. A.	26,2 (13,4)	6,3 (12,0)	1,08 [-1,60; 3,76]; 0,428 SMD <sup>d</sup> : 0,12 [-0,20; 0,45]
Gesamt							SMD <sup>d, e</sup> : 0,11 [-0,08; 0,29]
Belimumab + Standardtherapie vs. Placebo + Standardtherapie							
BLISS-52					k. A.		
BLISS-76					k. A.		
Gesamt							SMD <sup>f</sup> : 0,26 [0,07; 0,45]
<b>Indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren<sup>g</sup>:</b>							
<b>Anifrolumab + Standardtherapie vs. Belimumab + Standardtherapie</b>							<b>SMD:</b> <b>-0,16 [-0,42; 0,11]</b>

Tabelle 10: Ergebnisse (Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, indirekter Vergleich: Anifrolumab + Standardtherapie (Teilpopulation, nur in Deutschland zugelassene Medikamente) vs. Belimumab + Standardtherapie (Teilpopulation mit hoher Krankheitsaktivität, nur in Deutschland zugelassene Medikamente) (Vergleich 2) (mehrseitige Tabelle)

Endpunkt- kategorie Endpunkt Vergleich Studie	Anifrolumab + Standardtherapie bzw. Belimumab + Standardtherapie			Placebo + Standardtherapie			Gruppenunterschied  MD [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup>
	N <sup>a</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studien- verlauf MW <sup>b</sup> (SD)	N <sup>a</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studien- verlauf MW <sup>b</sup> (SD)	
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>							
SF-36v2 <sup>c</sup>							
körperlicher Summenscore (PCS)							
Anifrolumab + Standardtherapie vs. Placebo + Standardtherapie							
TULIP-1	k. A.	37,5 (9,1)	4,0 (8,1)	k. A.	37,6 (8,8)	5,1 (8,7)	0,08 [-1,54; 1,70]; 0,921 SMD <sup>d</sup> : 0,01 [-0,24; 0,27]
TULIP-2	k. A.	39,3 (8,2)	3,3 (7,8)	k. A.	37,4 (9,8)	3,3 (7,3)	0,40 [-1,04; 1,84]; 0,582 SMD <sup>d</sup> : 0,06 [-0,20; 0,33]
MUSE	k. A.	35,2 (8,9)	6,7 (7,7)	k. A.	35,3 (11,1)	6,2 (10,1)	-0,33 [-2,46; 1,81]; 0,761 SMD <sup>d</sup> : -0,05 [-0,37; 0,28]
Gesamt							SMD <sup>d, e</sup> : -0,01 [-0,19; 0,17]
Belimumab + Standardtherapie vs. Placebo + Standardtherapie							
BLISS-52					k. A.		
BLISS-76					k. A.		
Gesamt							SMD <sup>f</sup> : 0,17 [-0,02; 0,36]
<b>Indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren<sup>g</sup>:</b>							
<b>Anifrolumab + Standardtherapie vs. Belimumab + Standardtherapie</b>							<b>SMD:</b> <b>-0,18 [-0,44; 0,08]</b>

Tabelle 10: Ergebnisse (Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, indirekter Vergleich: Anifrolumab + Standardtherapie (Teilpopulation, nur in Deutschland zugelassene Medikamente) vs. Belimumab + Standardtherapie (Teilpopulation mit hoher Krankheitsaktivität, nur in Deutschland zugelassene Medikamente) (Vergleich 2) (mehrseitige Tabelle)

Endpunkt- kategorie Endpunkt Vergleich Studie	Anifrolumab + Standardtherapie bzw. Belimumab + Standardtherapie			Placebo + Standardtherapie			Gruppenunterschied  MD [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup>
	N <sup>a</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studien- verlauf MW <sup>b</sup> (SD)	N <sup>a</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studien- verlauf MW <sup>b</sup> (SD)	
psychischer Summenscore (MCS) <sup>c</sup>							
Anifrolumab + Standardtherapie vs. Placebo + Standardtherapie							
TULIP-1	k. A.	42,9 (11,7)	3,7 (10,5)	k. A.	45,1 (11,5)	1,4 (10,1)	0,74 [-1,07; 2,55]; 0,422 SMD <sup>d</sup> : 0,09 [-0,17; 0,35]
TULIP-2	k. A.	44,9 (11,8)	1,9 (10,8)	k. A.	41,9 (10,9)	2,0 (11,8)	1,22 [-0,72; 3,16]; 0,217 SMD <sup>d</sup> : 0,14 [-0,12; 0,41]
MUSE	k. A.	38,0 (11,2)	4,2 (11,2)	k. A.	37,7 (12,6)	5,2 (11,4)	0,82 [-1,73; 3,37]; 0,525 SMD <sup>d</sup> : 0,10 [-0,23; 0,42]
Gesamt							SMD <sup>d, e</sup> : 0,10 [-0,08; 0,28]
Belimumab + Standardtherapie vs. Placebo + Standardtherapie							
BLISS-52					k. A.		
BLISS-76					k. A.		
Gesamt							SMD <sup>f</sup> : 0,19 [-0,15; 0,52]
<b>Indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren<sup>g</sup>:</b>							
<b>Anifrolumab + Standardtherapie vs. Belimumab + Standardtherapie</b>							<b>SMD:</b> <b>-0,09 [-0,47; 0,29]</b>

Tabelle 10: Ergebnisse (Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, indirekter Vergleich: Anifrolumab + Standardtherapie (Teilpopulation, nur in Deutschland zugelassene Medikamente) vs. Belimumab + Standardtherapie (Teilpopulation mit hoher Krankheitsaktivität, nur in Deutschland zugelassene Medikamente) (Vergleich 2) (mehrseitige Tabelle)

Endpunkt- kategorie Endpunkt Vergleich Studie	Anifrolumab + Standardtherapie bzw. Belimumab + Standardtherapie			Placebo + Standardtherapie			Gruppenunterschied  MD [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup>
	N <sup>a</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studien- verlauf MW <sup>b</sup> (SD)	N <sup>a</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studien- verlauf MW <sup>b</sup> (SD)	
<p>a. Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienbeginn (ggf. bei anderen Zeitpunkten) können auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p>b. MMRM mit den Kovariable Behandlung, Visite, Stratifizierungsfaktoren, Wert zu Studienbeginn sowie Interaktion zwischen Behandlung und Visite. Effekt bezieht sich auf den gesamten Zeitraum.</p> <p>c. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten eine Verbesserung der Symptomatik bzw. Lebensqualität; positive Effekte bedeuten einen Vorteil für Anifrolumab + Standardtherapie bzw. Belimumab + Standardtherapie. Im indirekten Vergleich bedeuten positive Effekte einen Vorteil für Anifrolumab + Standardtherapie und negative Effekte bedeuten einen Nachteil für Anifrolumab + Standardtherapie.</p> <p>d. Unklar welche Formel zur Berechnung der SMD verwendet wurde</p> <p>e. Diskrepanzen zwischen Angaben des pU innerhalb von Modul 4 A zur metaanalytischen Zusammenfassung der Anifrolumab-Studien beruhen entweder auf unterschiedlichem Zeitbezug (gesamter Studienzeitraum vs. Zeitpunkt Woche 52) oder auf dem verwendeten Modell (ANCOVA-Modell mit oder ohne Messwiederholungen).</p> <p>f. Metaanalyse: Modell mit festem Effekt, inverse Varianz-Methode</p> <p>g. indirekter Vergleich nach Bucher [12]</p> <p>EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; FACIT: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Gemischtes Modell mit Messwiederholungen; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SF-36v2: Short Form 36 Version 2; SMD: standardisierte Mittelwertdifferenz; VAS: visuelle Analogskala</p>							

### B.3 Ergebnisse Vergleich 3

Tabelle 11: Ergebnisse (Mortalität, Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, indirekter Vergleich: Anifrolumab + Standardtherapie (Teilpopulation mit hoher Krankheitsaktivität, nur in Deutschland zugelassene Medikamente) vs. Belimumab + Standardtherapie (Teilpopulation mit hoher Krankheitsaktivität, nur in Deutschland zugelassene Medikamente) (Vergleich 3) (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Vergleich Studie	Anifrolumab + Standardtherapie bzw. Belimumab + Standardtherapie		Placebo + Standardtherapie		Gruppenunterschied  OR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
<b>Mortalität</b>					
Gesamt mortalität <sup>a</sup>					
Anifrolumab + Standardtherapie vs. Placebo + Standardtherapie					
TULIP-1					k. A.
TULIP-2					k. A.
MUSE					k. A.
Gesamt	84	0 (0)	89	0 (0)	–
Belimumab + Standardtherapie vs. Placebo + Standardtherapie					
BLISS-52					k. A.
BLISS-76					k. A.
Gesamt					– <sup>b</sup>
<b>Indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren:</b>					
<b>Anifrolumab + Standardtherapie vs. Belimumab + Standardtherapie</b>					
					– <sup>b</sup>
<b>Nebenwirkungen</b>					
UEs (ergänzend dargestellt)					
Anifrolumab + Standardtherapie vs. Placebo + Standardtherapie					
TULIP-1					k. A.
TULIP-2					k. A.
MUSE					k. A.
Gesamt	84	75 (89,3)	89	73 (82,0)	–
Belimumab + Standardtherapie vs. Placebo + Standardtherapie					
BLISS-52					k. A.
BLISS-76					k. A.

Tabelle 11: Ergebnisse (Mortalität, Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, indirekter Vergleich: Anifrolumab + Standardtherapie (Teilpopulation mit hoher Krankheitsaktivität, nur in Deutschland zugelassene Medikamente) vs. Belimumab + Standardtherapie (Teilpopulation mit hoher Krankheitsaktivität, nur in Deutschland zugelassene Medikamente) (Vergleich 3) (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Vergleich Studie	Anifrolumab + Standardtherapie bzw. Belimumab + Standardtherapie		Placebo + Standardtherapie		Gruppenunterschied  OR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
SUEs					
Anifrolumab + Standardtherapie vs. Placebo + Standardtherapie					
TULIP-1					k. A.
TULIP-2					k. A.
MUSE					k. A.
Gesamt	84	9 (10,7)	89	24 (27,0)	0,34 [0,15; 0,79]; 0,018 <sup>c</sup>
Belimumab + Standardtherapie vs. Placebo + Standardtherapie					
BLISS-52					k. A.
BLISS-76					k. A.
Gesamt					1,31 [0,79; 2,19]; k. A. <sup>d</sup>
<b>Indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren<sup>e</sup>:</b>					
<b>Anifrolumab + Standardtherapie vs. Belimumab + Standardtherapie</b>					
					0,26 [0,10; 0,70]; k. A.
Abbruch wegen UEs					
Anifrolumab + Standardtherapie vs. Placebo + Standardtherapie					
TULIP-1					k. A.
TULIP-2					k. A.
MUSE					k. A.
Gesamt	84	5 (6,0)	89	5 (5,6)	1,13 [0,30; 4,20]; 0,858 <sup>c</sup>
Belimumab + Standardtherapie vs. Placebo + Standardtherapie					
BLISS-52					k. A.
BLISS-76					k. A.
Gesamt					0,77 [0,30; 1,51]; k. A. <sup>d</sup>
<b>Indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren<sup>e</sup>:</b>					
<b>Anifrolumab + Standardtherapie vs. Belimumab + Standardtherapie</b>					
					1,47 [0,33; 6,42]; k. A.
a. Todesfälle wurden im Rahmen der UEs erhoben.					
b. In den Anifrolumab-Studien sind keine Ereignisse aufgetreten. Für die Belimumab-Studien legt der pU keine Angaben hierzu vor, jedoch wird davon ausgegangen, dass sich in diesem Endpunkt ein analoges Bild zeigt. Daher wird insgesamt auf eine Darstellung der Effektschätzung verzichtet.					
c. Metaanalyse: Modell mit festem Effekt (Mantel-Haenszel-Methode)					
d. Metaanalyse: Modell mit festem Effekt (inverse Varianz-Methode)					
e. indirekter Vergleich nach Bucher [12]					
k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis					

Tabelle 12: Ergebnisse (Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, indirekter Vergleich: Anifrolumab + Standardtherapie (Teilpopulation mit hoher Krankheitsaktivität, nur in Deutschland zugelassene Medikamente) vs. Belimumab + Standardtherapie (Teilpopulation mit hoher Krankheitsaktivität, nur in Deutschland zugelassene Medikamente) (Vergleich 3) (mehrseitige Tabelle)

Endpunkt- kategorie Endpunkt Vergleich Studie	Anifrolumab + Standardtherapie bzw. Belimumab + Standardtherapie			Placebo + Standardtherapie			Gruppen- unterschied  MD [95 %-KI]; p-Wert
	N	Werte Studien- beginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studien- verlauf MW <sup>a</sup> (SE)	N	Werte Studien- beginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studien- verlauf MW <sup>a</sup> (SE)	
<b>Morbidity</b>							
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) <sup>b</sup>							
Anifrolumab + Standardtherapie vs. Placebo + Standardtherapie							
TULIP-1							k. A.
TULIP-2							k. A.
MUSE							k. A.
Gesamt	77	k. A.	13,3 (3,0)	83	k. A.	5,2 (3,0)	8,07 [2,60; 13,54]; 0,004 <sup>a</sup> SMD: 0,30 [-0,02; 0,61] <sup>c</sup>
Belimumab + Standardtherapie vs. Placebo + Standardtherapie							
BLISS-52							k. A.
BLISS-76							k. A.
Gesamt							SMD: 0,13 [-0,09; 0,35] <sup>d</sup>
<b>Indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren<sup>e</sup>:</b>							
<b>Anifrolumab + Standardtherapie vs. Belimumab + Standardtherapie</b>							<b>SMD: 0,17 [-0,21; 0,55]<sup>e</sup></b>
Fatigue (FACIT-Fatigue) <sup>b</sup>							
Anifrolumab + Standardtherapie vs. Placebo + Standardtherapie							
TULIP-1							k. A.
TULIP-2							k. A.
MUSE							k. A.
Gesamt							k. A.
Belimumab + Standardtherapie vs. Placebo + Standardtherapie							
BLISS-52							k. A.
BLISS-76							k. A.
Gesamt							SMD: 0,26 [0,07; 0,45] <sup>d</sup>
<b>Indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren<sup>e</sup>:</b>							
<b>Anifrolumab + Standardtherapie vs. Belimumab + Standardtherapie</b>							<b>k. A.</b>

Tabelle 12: Ergebnisse (Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, indirekter Vergleich: Anifrolumab + Standardtherapie (Teilpopulation mit hoher Krankheitsaktivität, nur in Deutschland zugelassene Medikamente) vs. Belimumab + Standardtherapie (Teilpopulation mit hoher Krankheitsaktivität, nur in Deutschland zugelassene Medikamente) (Vergleich 3) (mehrseitige Tabelle)

Endpunkt- kategorie Endpunkt Vergleich Studie	Anifrolumab + Standardtherapie bzw. Belimumab + Standardtherapie			Placebo + Standardtherapie			Gruppen- unterschied  MD [95 %-KI]; p-Wert
	N	Werte Studien- beginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studien- verlauf MW <sup>a</sup> (SE)	N	Werte Studien- beginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studien- verlauf MW <sup>a</sup> (SE)	
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>							
SF-36v2 <sup>b</sup>							
körperlicher Summenscore (PCS)							
Anifrolumab + Standardtherapie vs. Placebo + Standardtherapie							
TULIP-1							k. A.
TULIP-2							k. A.
MUSE							k. A.
Gesamt	79	k. A.	4,0 (1,1)	84	k. A.	2,9 (1,1)	1,1 [-0,96; 3,16]; 0,292 <sup>a</sup> SMD: 0,11 [-0,20; 0,42] <sup>c</sup>
Belimumab + Standardtherapie vs. Placebo + Standardtherapie							
BLISS-52							k. A.
BLISS-76							k. A.
Gesamt							SMD: 0,17 [-0,02; 0,36] <sup>d</sup>
<b>Indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren<sup>e</sup>:</b>							
<b>Anifrolumab + Standardtherapie vs. Belimumab + Standardtherapie</b>							<b>SMD: 0,06 [-0,42; 0,30]<sup>e</sup></b>
psychischer Summenscore (MCS)							
Anifrolumab + Standardtherapie vs. Placebo + Standardtherapie							
TULIP-1							k. A.
TULIP-2							k. A.
MUSE							k. A.
Gesamt	79		k. A.	84		k. A.	–
Belimumab + Standardtherapie vs. Placebo + Standardtherapie							
BLISS-52							k. A.
BLISS-76							k. A.
Gesamt							SMD: 0,19 [-0,15; 0,52] <sup>d</sup>
<b>Indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren<sup>e</sup>:</b>							
<b>Anifrolumab + Standardtherapie vs. Belimumab + Standardtherapie</b>							<b>–</b>



Tabelle 12: Ergebnisse (Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, indirekter Vergleich: Anifrolumab + Standardtherapie (Teilpopulation mit hoher Krankheitsaktivität, nur in Deutschland zugelassene Medikamente) vs. Belimumab + Standardtherapie (Teilpopulation mit hoher Krankheitsaktivität, nur in Deutschland zugelassene Medikamente) (Vergleich 3) (mehrseitige Tabelle)

Endpunkt- kategorie Endpunkt Vergleich Studie	Anifrolumab + Standardtherapie bzw. Belimumab + Standardtherapie			Placebo + Standardtherapie			Gruppen- unterschied MD [95 %-KI]; p-Wert
	N	Werte Studien- beginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studien- verlauf MW <sup>a</sup> (SE)	N	Werte Studien- beginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studien- verlauf MW <sup>a</sup> (SE)	
<p>a. IPD-Metaanalyse, Modell für wiederholte Messungen mit festen Effekten für Behandlung, Visite, Stratifizierungsfaktoren, Wert zu Studienbeginn sowie Interaktion zwischen Behandlung und Visite. Effekt bezieht sich auf den gesamten Zeitraum.</p> <p>b. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten eine Verbesserung der Symptomatik bzw. Lebensqualität; positive Effekte bedeuten einen Vorteil für Anifrolumab + Standardtherapie bzw. Belimumab + Standardtherapie. Im indirekten Vergleich bedeuten positive Effekte einen Vorteil für Anifrolumab + Standardtherapie und negative Effekte bedeuten einen Nachteil für Anifrolumab + Standardtherapie.</p> <p>c. Zur Berechnung der SMD berechnet der pU eine gepoolte SD unter Verwendung der näherungsweise SD pro Behandlungsarm (aus SE der LSM-Schätzer). Da es sich um ergänzende Darstellungen handelt wird auf die Durchführung von eigenen Berechnungen zur SMD basierend auf einer Schätzung der gepoolten SD aus KI und MD verzichtet.</p> <p>d. berechnet aus Metaanalyse mit zufälligen Effekten nach DerSimonian und Laird. Für beide Studien wurde in der Metaanalyse der jeweilige beobachtete Effekt für die Änderung zu Woche 52 im Vergleich zu Studienbeginn (jeweils adjustiert nach Werten zu Studienbeginn) betrachtet.</p> <p>e. indirekter Vergleich nach Bucher [12]</p> <p>EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; FACIT: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; IPD: individuelle Patientendaten; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; LSM-Schätzer: least-square-mean-/ kleinste-Quadrate-Schätzer; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SF-36v2: Short Form 36 Version 2; SMD: standardisierte Mittelwertdifferenz; VAS: visuelle Analogskala</p>							