

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Anifrolumab (Saphnelo<sup>®</sup>)*

AstraZeneca

## **Modul 4 A**

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

Medizinischer Nutzen und  
medizinischer Zusatznutzen,  
Patientengruppen mit therapeutisch  
bedeutsamem Zusatznutzen

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>4 Modul 4 – allgemeine Informationen .....</b>	<b>49</b>
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	50
4.2 Methodik .....	71
4.2.1 Fragestellung .....	71
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung .....	72
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	77
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers .....	78
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche .....	78
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken .....	79
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	81
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien .....	82
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	82
4.2.5 Informationssynthese und -analyse .....	84
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien .....	84
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	85
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	117
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	120
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	126
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche .....	129
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen .....	133
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	133
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	133
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	133
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	135
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	138
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA .....	139
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	140
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	142
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen .....	142
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	220
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	222
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT.....	224
4.3.1.3.1.1 Mortalität – RCT .....	227
4.3.1.3.1.1.1 Gesamtüberleben .....	227
4.3.1.3.1.2 Morbidität – RCT .....	234
4.3.1.3.1.2.1 BILAG-based Composite Lupus Assessment (BICLA).....	234
4.3.1.3.1.2.2 Systemic Lupus Erythematosus Responder Index (SRI).....	249
4.3.1.3.1.2.3 British Isles Lupus Assessment Group (BILAG)-2004.....	261

4.3.1.3.1.2.4	Systemischer Lupus Erythematoses Krankheitsaktivitäts-Index (SLEDAI)-2K 285	
4.3.1.3.1.2.5	Globale Einschätzung des Gesundheitszustandes durch den Arzt (PGA)	312
4.3.1.3.1.2.6	Globale Einschätzung des Gesundheitszustandes durch die PatientIn (PtGA)	330
4.3.1.3.1.2.7	BILAG-2004 Krankheitsschübe	339
4.3.1.3.1.2.8	Kortikosteroid-Reduktion	350
4.3.1.3.1.2.9	Gelenkstatus	361
4.3.1.3.1.2.10	Lupus Low Disease Activity State (LLDAS)	379
4.3.1.3.1.2.11	Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index (CLASI)	384
4.3.1.3.1.2.12	Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index (SDI)	401
4.3.1.3.1.2.13	Fatigue (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue (FACIT-F))	413
4.3.1.3.1.2.14	Schmerzen	421
4.3.1.3.1.2.15	EuroQol-5-Dimensionen-Fragebogen (EQ-5D) VAS	435
4.3.1.3.1.3	Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT	443
4.3.1.3.1.3.1	Lupus-Lebensqualität (QoL)	443
4.3.1.3.1.3.2	Short Form 36 (SF-36)	481
4.3.1.3.1.3.3	Health Assessment Questionnaire (HAQ)	500
4.3.1.3.1.4	Verträglichkeit – RCT	508
4.3.1.3.1.4.1	Gesamtraten UE	512
4.3.1.3.1.4.2	Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse	535
4.3.1.3.1.4.3	UE nach SOC/PT	640
4.3.1.3.1.4.4	Modifizierter SELENA-Flare-Index	676
4.3.1.3.1.4.5	Columbia Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS)	684
4.3.1.3.1.4.6	Personal Health Questionnaire Depression Scale-8 (PHQ-8)	690
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT	696
4.3.1.3.2.1	Gesamtüberleben	776
4.3.1.3.2.2	BICLA	776
4.3.1.3.2.3	SRI	776
4.3.1.3.2.4	BILAG-2004	778
4.3.1.3.2.5	SLEDAI-2K	782
4.3.1.3.2.6	PGA	790
4.3.1.3.2.7	PtGA	794
4.3.1.3.2.8	BILAG-2004 Krankheitsschübe	797
4.3.1.3.2.9	Kortikosteroid-Reduktion	802
4.3.1.3.2.10	Gelenkstatus	803
4.3.1.3.2.11	LLDAS	804
4.3.1.3.2.12	CLASI-Aktivitäts-Score	804
4.3.1.3.2.13	SDI	809
4.3.1.3.2.14	Fatigue (FACIT-F)	810
4.3.1.3.2.15	Schmerzen	811
4.3.1.3.2.16	EQ-5D VAS	813
4.3.1.3.2.17	Lupus-QoL	816
4.3.1.3.2.18	SF-36	818

4.3.1.3.2.19 HAQ.....	821
4.3.1.3.2.20 Unerwünschte Ereignisse .....	822
4.3.1.3.2.21 Flares erhoben mittels modifiziertem SELENA-Flare-Index.....	834
4.3.1.3.2.22 C-SSRS .....	835
4.3.1.3.2.23 PHQ-8.....	836
4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – RCT.....	837
4.3.2 Weitere Unterlagen.....	838
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien .....	838
4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche .....	838
4.3.2.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers für indirekte Vergleiche.....	839
4.3.2.1.1.2 Studien für indirekte Vergleiche aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	842
4.3.2.1.1.3 Studien für indirekte Vergleiche aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	846
4.3.2.1.1.4 Studien für indirekte Vergleiche aus der Suche auf der Internetseite des G-BA .....	849
4.3.2.1.1.5 Resultierender Studienpool für indirekte Vergleiche: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	850
4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	852
4.3.2.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulation .....	853
4.3.2.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene .....	862
4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen .....	863
4.3.2.1.3.1 Systemic Lupus Erythematosus Responder Index (SRI) – indirekte Vergleiche aus RCT .....	864
4.3.2.1.3.2 British Isles Lupus Assessment Group (BILAG)-2004 – indirekte Vergleiche aus RCT .....	867
4.3.2.1.3.3 Systemischer Lupus Erythematosus Krankheitsaktivitäts-Index (SLEDAI)-2K – indirekte Vergleiche aus RCT .....	870
4.3.2.1.3.4 Globale Einschätzung des Gesundheitszustandes durch den Arzt (PGA) – indirekte Vergleiche aus RCT.....	873
4.3.2.1.3.5 BILAG-2004 Krankheitsschübe – indirekte Vergleiche aus RCT	876
4.3.2.1.3.6 Kortikosteroid-Reduktion – indirekte Vergleiche aus RCT .....	879
4.3.2.1.3.7 Fatigue (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue (FACIT-F)) – indirekte Vergleiche aus RCT .....	881
4.3.2.1.3.8 EuroQol-5-Dimensionen-Fragebogen (EQ-5D) VAS – indirekte Vergleiche aus RCT.....	884
4.3.2.1.3.9 Short Form 36 (SF-36) – indirekte Vergleiche aus RCT.....	887
4.3.2.1.3.10 Unerwünschte Ereignisse – indirekte Vergleiche aus RCT.....	890
4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT..	894
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	896
4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	896
4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	896
4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	897
4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien....	897



4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	899
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	899
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	899
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen .....	899
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen .....	900
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen.....	900
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen .....	900
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen.....	901
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	901
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	901
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise .....	901
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	903
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht .....	921
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte .....	922
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	922
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	922
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen .....	923
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten .....	923
4.6	Referenzliste.....	924
	<b>Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche .....</b>	<b>941</b>
	Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	942
	Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche.....	943
	Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	945
	Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen.....	945
	<b>Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....</b>	<b>946</b>
	Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	946
	Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche.....	947
	Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	948
	Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen .....	948
	<b>Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....</b>	<b>949</b>
	Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	949
	Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche.....	949
	Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	950
	Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen .....	950
	<b>Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....</b>	<b>951</b>
	Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	951
	Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche.....	956
	Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	981
	Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen.....	981

**Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT ..... 982**  
**Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten ..... 1072**

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 4-1: Prädefinierte Ein-/Ausschlusskriterien für die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	53
Tabelle 4-2: Zusammenfassung der fazitrelevanten Endpunkte und resultierender Zusatznutzen für die Studien TULIP-1, TULIP-2 und MUSE (Meta-Analyse), ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente .....	57
Tabelle 4-3: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens .....	70
Tabelle 4-4: Prädefinierte Ein-/Ausschlusskriterien für die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	74
Tabelle 4-5: Prädefinierte Ein-/Ausschlusskriterien für die Suche nach RCT mit der zVT Belimumab für indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter Studien .....	76
Tabelle 4-6: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	134
Tabelle 4-7: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	135
Tabelle 4-8: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	138
Tabelle 4-9: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	140
Tabelle 4-10: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	141
Tabelle 4-11: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	143
Tabelle 4-12: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	148
Tabelle 4-13: Patientendisposition – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP-1 + TULIP-2 + MUSE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente) .....	149
Tabelle 4-14: Patientendisposition – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP-1 + TULIP-2 + MUSE, ITT-Population) .....	150
Tabelle 4-15: Patientendisposition – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP-1, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente) .....	151
Tabelle 4-16: Patientendisposition – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP-1, ITT-Population) .....	152
Tabelle 4-17: Patientendisposition – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP-2, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente) .....	153
Tabelle 4-18: Patientendisposition – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP-2, ITT-Population) .....	154
Tabelle 4-19: Patientendisposition – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MUSE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente) .....	155

Tabelle 4-20: Patientendisposition – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MUSE, ITT-Population).....	156
Tabelle 4-21: Patientendisposition – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP SLE LTE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente).....	157
Tabelle 4-22: Patientendisposition – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP SLE LTE, ITT-Population) .....	158
Tabelle 4-23: Charakterisierung der Studienpopulationen – demografische Charakteristika aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente).....	159
Tabelle 4-24: Charakterisierung der Studienpopulationen – demografische Charakteristika aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP-1, ITT-Population, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente).....	161
Tabelle 4-25: Charakterisierung der Studienpopulationen – demografische Charakteristika aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP-2, ITT-Population, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente).....	163
Tabelle 4-26: Charakterisierung der Studienpopulationen – demografische Charakteristika aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MUSE, ITT-Population, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente).....	165
Tabelle 4-27: Charakterisierung der Studienpopulationen – demografische Charakteristika aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP SLE LTE, ITT-Population, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente).....	167
Tabelle 4-28: Charakterisierung der Studienpopulationen – Baseline Charakteristika und krankheitsspezifische Charakteristika aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente) .....	169
Tabelle 4-29: Charakterisierung der Studienpopulationen – Baseline Charakteristika und krankheitsspezifische Charakteristika aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP-1, ITT-Population, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente).....	176
Tabelle 4-30: Charakterisierung der Studienpopulationen – Baseline Charakteristika und krankheitsspezifische Charakteristika aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP-2, ITT-Population, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente).....	182
Tabelle 4-31: Charakterisierung der Studienpopulationen – Baseline Charakteristika und krankheitsspezifische Charakteristika aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MUSE, ITT-Population, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente). 188	
Tabelle 4-32: Charakterisierung der Studienpopulationen – Baseline Charakteristika und krankheitsspezifische Charakteristika aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP SLE LTE, ITT-Population, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente).....	194
Tabelle 4-33: Beobachtungszeit in Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente) .....	202

Tabelle 4-34: Beobachtungszeit in Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP-1, ITT-Population, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente).....	204
Tabelle 4-35: Beobachtungszeit in Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP-2, ITT-Population, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente).....	207
Tabelle 4-36: Beobachtungszeit in Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MUSE, ITT-Population, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente).....	209
Tabelle 4-37: Beobachtungszeit in Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP SLE LTE, ITT-Population, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente) .....	211
Tabelle 4-38: Charakterisierung der Studienpopulationen – Hintergrundmedikation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente).....	212
Tabelle 4-39: Charakterisierung der Studienpopulationen – Hintergrundmedikation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP-1, ITT-Population, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente) .....	213
Tabelle 4-40: Charakterisierung der Studienpopulationen – Hintergrundmedikation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP-2, ITT-Population, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente) .....	214
Tabelle 4-41: Charakterisierung der Studienpopulationen – Hintergrundmedikation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MUSE, ITT-Population, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente) .....	215
Tabelle 4-42: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	220
Tabelle 4-43: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	223
Tabelle 4-44: Operationalisierung von Gesamtüberleben.....	227
Tabelle 4-45: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	228
Tabelle 4-46: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, TULIP-1, TULIP-2, MUSE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente) .....	229
Tabelle 4-47: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, TULIP-1, TULIP-2, MUSE, ITT-Population)..	230
Tabelle 4-48: Operationalisierung von BICLA.....	234
Tabelle 4-49: Bewertung des Verzerrungspotenzials für BICLA in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	236
Tabelle 4-50: Deskriptive Darstellung der Einzelkomponenten des Endpunkts BICLA-Ansprechrates (TULIP-1+TULIP-2, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente).....	237

Tabelle 4-51: Deskriptive Darstellung der Einzelkomponenten des Endpunkts BICLA-Ansprechrage (TULIP-1+TULIP-2, ITT-Population) .....	237
Tabelle 4-52: Deskriptive Darstellung der Einzelkomponenten des Endpunkts BICLA-Ansprechrage (TULIP-1, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente)..	238
Tabelle 4-53: Deskriptive Darstellung der Einzelkomponenten des Endpunkts BICLA-Ansprechrage (TULIP-1, ITT-Population) .....	239
Tabelle 4-54: Deskriptive Darstellung der Einzelkomponenten des Endpunkts BICLA-Ansprechrage (TULIP-2, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente)..	239
Tabelle 4-55: Deskriptive Darstellung der Einzelkomponenten des Endpunkts BICLA-Ansprechrage (TULIP-2, ITT-Population) .....	240
Tabelle 4-56: Ansprechrate für BICLA aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zu Woche 52 (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, TULIP-1, TULIP-2, MUSE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente) .....	240
Tabelle 4-57: Ansprechrate für BICLA aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zu Woche 52 (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, TULIP-1, TULIP-2, MUSE, ITT-Population).....	241
Tabelle 4-58: Ergebnisse für Zeit bis zum anhaltenden BICLA-Ansprechen bis Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP-1+TULIP-2, TULIP-1, TULIP-2, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente) .....	243
Tabelle 4-59: Ergebnisse für Zeit bis zum anhaltenden BICLA-Ansprechen bis Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP-1+TULIP-2, TULIP-1, TULIP-2, ITT-Population).....	243
Tabelle 4-60: Operationalisierung von SRI .....	249
Tabelle 4-61: Bewertung des Verzerrungspotenzials für SRI in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	251
Tabelle 4-62: Deskriptive Darstellung der Einzelkomponenten des Endpunkts SRI(4)-Ansprechrage (TULIP-1+TULIP-2, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente).....	252
Tabelle 4-63: Deskriptive Darstellung der Einzelkomponenten des Endpunkts SRI(4)-Ansprechrage (TULIP-1+TULIP-2, ITT-Population) .....	252
Tabelle 4-64: Deskriptive Darstellung der Einzelkomponenten des Endpunkts SRI(4)-Ansprechrage (TULIP-1, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente)..	253
Tabelle 4-65: Deskriptive Darstellung der Einzelkomponenten des Endpunkts SRI(4)-Ansprechrage (TULIP-1, ITT-Population) .....	253
Tabelle 4-66: Deskriptive Darstellung der Einzelkomponenten des Endpunkts SRI(4)-Ansprechrage (TULIP-2, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente)..	254
Tabelle 4-67: Deskriptive Darstellung der Einzelkomponenten des Endpunkts SRI(4)-Ansprechrage (TULIP-2, ITT-Population) .....	254
Tabelle 4-68: Ansprechrate für SRI(4) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zu Woche 52 (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, TULIP-1, TULIP-2, MUSE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente) .....	255
Tabelle 4-69: Ansprechrate für SRI(4) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zu Woche 52 (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, TULIP-1, TULIP-2, MUSE, ITT-Population).....	256

Tabelle 4-70: Ansprechrate für SRI(8) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zu Woche 52 (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, TULIP-1, TULIP-2, MUSE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente) .....	257
Tabelle 4-71: Ansprechrate für SRI(8) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zu Woche 52 (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, TULIP-1, TULIP-2, MUSE, ITT-Population).....	258
Tabelle 4-72: Operationalisierung von BILAG-2004 .....	261
Tabelle 4-73: Bewertung des Verzerrungspotenzials für BILAG-2004 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	263
Tabelle 4-74: Ansprechrate für MCR, BILAG-2004 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zu Woche 52 (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, TULIP-1, TULIP-2, MUSE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente) .....	264
Tabelle 4-75: Ansprechrate für MCR, BILAG-2004 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zu Woche 52 (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, TULIP-1, TULIP-2, MUSE, ITT-Population).....	265
Tabelle 4-76: Ansprechrate für PCR, BILAG-2004 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zu Woche 52 (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, TULIP-1, TULIP-2, MUSE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente) .....	266
Tabelle 4-77: Ansprechrate für PCR, BILAG-2004 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zu Woche 52 (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, TULIP-1, TULIP-2, MUSE, ITT-Population).....	266
Tabelle 4-78: Ergebnisse für BILAG-2004-Globaler-Score Verbesserung $\geq 15\%$ zu Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP-1+TULIP-2, TULIP-1, TULIP-2, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente) .....	267
Tabelle 4-79: Ergebnisse für BILAG-2004-Globaler-Score Verbesserung $\geq 15\%$ zu Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zu Woche 52 (TULIP-1+TULIP-2, TULIP-1, TULIP-2, ITT-Population) .....	268
Tabelle 4-80: Veränderung des BILAG-2004-Globaler-Scores (MMRM-Analyse) im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, TULIP-1, TULIP-2, MUSE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente).....	270
Tabelle 4-81: Veränderung des BILAG-2004-Globaler-Scores (MMRM-Analyse) im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, TULIP-1, TULIP-2, MUSE, ITT-Population).....	271
Tabelle 4-82: Rate der PatientInnen mit BILAG-2004 (A und B) nach Organsystem aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zu Woche 52 (TULIP-1+TULIP-2, TULIP-1, TULIP-2, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente) .....	274
Tabelle 4-83: Rate der PatientInnen mit BILAG-2004 (A und B) nach Organsystem aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zu Woche 52 (TULIP-1+TULIP-2, TULIP-1, TULIP-2, ITT-Population) .....	277
Tabelle 4-84: Rücklaufquoten für den Endpunkt BILAG-2004-Globaler-Score aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente).....	280
Tabelle 4-85: Operationalisierung von SLEDAI-2K .....	285

Tabelle 4-86: Bewertung des Verzerrungspotenzials für SLEDAI-2K in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	286
Tabelle 4-87: Ergebnisse für SLEDAI-2K Verbesserung ( $\geq 4$ Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zu Woche 52 (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, TULIP-1, TULIP-2, MUSE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente) .....	288
Tabelle 4-88: Ergebnisse für SLEDAI-2K Verbesserung ( $\geq 4$ Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zu Woche 52 (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, TULIP-1, TULIP-2, MUSE, ITT-Population).....	289
Tabelle 4-89: Ergebnisse für SLEDAI-2K Verbesserung ( $\geq 8$ Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zu Woche 52 (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, TULIP-1, TULIP-2, MUSE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente) .....	290
Tabelle 4-90: Ergebnisse für SLEDAI-2K Verbesserung ( $\geq 8$ Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zu Woche 52 (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, TULIP-1, TULIP-2, MUSE, ITT-Population).....	291
Tabelle 4-91: Veränderung des SLEDAI-2K-Gesamtscores (MMRM-Analyse) im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, TULIP-1, TULIP-2, MUSE, TULIP SLE LTE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente) .....	292
Tabelle 4-92: Veränderung des SLEDAI-2K-Gesamtscores (MMRM-Analyse) im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, TULIP-1, TULIP-2, MUSE, TULIP SLE LTE, ITT-Population) .....	293
Tabelle 4-93: Veränderung des SLEDAI-2K nach Organsystem (MMRM-Analyse) im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP-1+TULIP-2, TULIP-1, TULIP-2, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente).....	300
Tabelle 4-94: Veränderung des SLEDAI-2K nach Organsystem (MMRM-Analyse) im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP-1+TULIP-2, TULIP-1, TULIP-2, ITT-Population) .....	304
Tabelle 4-95: Rücklaufquoten für den Endpunkt SLEDAI-2K-Gesamtscore aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente).....	308
Tabelle 4-96: Operationalisierung von PGA VAS.....	312
Tabelle 4-97: Bewertung des Verzerrungspotenzials für PGA VAS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	313
Tabelle 4-98: Ergebnisse für Keine PGA-Verschlechterung (Veränderung $< 0,3$ Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, TULIP-1, TULIP-2, MUSE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente) .....	315
Tabelle 4-99: Ergebnisse für Keine PGA-Verschlechterung (Veränderung $< 0,3$ Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, TULIP-1, TULIP-2, MUSE, ITT-Population).....	316
Tabelle 4-100: Ergebnisse für Keine PGA-Verschlechterung (Veränderung $< 0,45$ Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, TULIP-1, TULIP-2, MUSE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente) .....	317



Tabelle 4-101: Ergebnisse für Keine PGA-Verschlechterung (Veränderung <0,45 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, TULIP-1, TULIP-2, MUSE, ITT-Population).....	318
Tabelle 4-102: Veränderung des PGA VAS (MMRM-Analyse) im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, TULIP-1, TULIP-2, MUSE, TULIP SLE LTE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente).....	319
Tabelle 4-103: Veränderung des PGA VAS (MMRM-Analyse) im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, TULIP-1, TULIP-2, MUSE, TULIP SLE LTE, ITT-Population) .....	321
Tabelle 4-104: Rücklaufquoten für den Endpunkt PGA VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente) .....	326
Tabelle 4-105: Operationalisierung von PtGA VAS.....	330
Tabelle 4-106: Bewertung des Verzerrungspotenzials für PtGA VAS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	331
Tabelle 4-107: Veränderung des PtGA VAS (MMRM-Analyse) im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, TULIP-1, TULIP-2, MUSE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente) .....	333
Tabelle 4-108: Veränderung des PtGA VAS (MMRM-Analyse) im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, TULIP-1, TULIP-2, MUSE, ITT-Population).....	334
Tabelle 4-109: Rücklaufquoten für den Endpunkt PtGA VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente) .....	337
Tabelle 4-110: Operationalisierung von BILAG-2004 Krankheitsschübe .....	339
Tabelle 4-111: Bewertung des Verzerrungspotenzials für BILAG-2004 Krankheitsschübe in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	340
Tabelle 4-112: Zeit bis zum ersten BILAG-2004 Krankheitsschub aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, TULIP-1, TULIP-2, MUSE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente) .....	341
Tabelle 4-113: Zeit bis zum ersten BILAG-2004 Krankheitsschub aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, TULIP-1, TULIP-2, MUSE, ITT-Population).....	342
Tabelle 4-114: Annualisierte Schubrate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, TULIP-1, TULIP-2, MUSE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente) .....	346
Tabelle 4-115: Annualisierte Schubrate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, TULIP-1, TULIP-2, MUSE, ITT-Population).....	347
Tabelle 4-116: Operationalisierung von Kortikosteroid-Reduktion .....	350
Tabelle 4-117: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Kortikosteroid-Reduktion in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	352

Tabelle 4-118: Ergebnisse für Kortikosteroid-Reduktion auf $\leq 7,5$ mg Prednison/Tag (für PatientInnen mit OCS-Dosis $\geq 10$ mg/Tag zu Baseline) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zu Woche 52 (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, TULIP-1, TULIP-2, MUSE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente) .....	353
Tabelle 4-119: Ergebnisse für Kortikosteroid-Reduktion auf $\leq 7,5$ mg Prednison/Tag (für PatientInnen mit OCS-Dosis $\geq 10$ mg/Tag zu Baseline) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zu Woche 52 (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, TULIP-1, TULIP-2, MUSE, ITT-Population).....	353
Tabelle 4-120: Ergebnisse für Zeit bis zur Kortikosteroid-Reduktion $\leq 7,5$ mg Prednison/Tag (für PatientInnen mit OCS-Dosis $\geq 10$ mg/Tag zu Baseline) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP-1+TULIP-2, TULIP-1, TULIP-2, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente).....	354
Tabelle 4-121: Ergebnisse für Zeit bis zur Kortikosteroid-Reduktion $\leq 7,5$ mg Prednison/Tag (für PatientInnen mit OCS-Dosis $\geq 10$ mg/Tag zu Baseline) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP-1+TULIP-2, TULIP-1, TULIP-2, ITT-Population) .....	355
Tabelle 4-122: Operationalisierung von Gelenkstatus .....	361
Tabelle 4-123: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gelenkstatus in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	362
Tabelle 4-124: Ansprechrate für schmerzhafte/geschwollene Gelenke aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zu Woche 52 (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, TULIP-1, TULIP-2, MUSE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente) .....	363
Tabelle 4-125: Ansprechrate für schmerzhafte/geschwollene Gelenke aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zu Woche 52 (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, TULIP-1, TULIP-2, MUSE, ITT-Population).....	365
Tabelle 4-126: Veränderung des Gelenkstatus (MMRM-Analyse) im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, TULIP-1, TULIP-2, MUSE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente).....	367
Tabelle 4-127: Veränderung des Gelenkstatus (MMRM-Analyse) im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, TULIP-1, TULIP-2, MUSE, ITT-Population) .....	369
Tabelle 4-128: Rücklaufquoten für den Endpunkt Gelenkstatus aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente) .....	373
Tabelle 4-129: Operationalisierung von LLDAS .....	379
Tabelle 4-130: Bewertung des Verzerrungspotenzials für LLDAS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	380
Tabelle 4-131: Ansprechrate für LLDAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zu Woche 52 (TULIP-1+TULIP-2, TULIP-1, TULIP-2, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente) .....	381
Tabelle 4-132: Ansprechrate für LLDAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zu Woche 52 (TULIP-1+TULIP-2, TULIP-1, TULIP-2, ITT-Population) .....	382

Tabelle 4-133: Operationalisierung von CLASI .....	384
Tabelle 4-134: Bewertung des Verzerrungspotenzials für CLASI in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	385
Tabelle 4-135: Reduktion des CLASI-Aktivitäts-Scores aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zu Woche 52 (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, TULIP-1, TULIP-2, MUSE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente) .....	386
Tabelle 4-136: Reduktion des CLASI-Aktivitäts-Scores aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zu Woche 52 (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, TULIP-1, TULIP-2, MUSE, ITT-Population).....	387
Tabelle 4-137: Veränderung des CLASI-Scores (MMRM-Analyse) im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, TULIP-1, TULIP-2, MUSE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente).....	388
Tabelle 4-138: Veränderung des CLASI-Scores (MMRM-Analyse) im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, TULIP-1, TULIP-2, MUSE, ITT-Population) .....	390
Tabelle 4-139: Rücklaufquoten für den Endpunkt CLASI-Score aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente) .....	396
Tabelle 4-140: Operationalisierung von SDI .....	401
Tabelle 4-141: Bewertung des Verzerrungspotenzials für SDI in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	402
Tabelle 4-142: Veränderung des SDI-Scores (MMRM-Analyse) im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, TULIP-1, TULIP-2, MUSE, TULIP SLE LTE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente).....	404
Tabelle 4-143: Veränderung des SDI-Scores (MMRM-Analyse) im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, TULIP-1, TULIP-2, MUSE, TULIP SLE LTE, ITT-Population) .....	405
Tabelle 4-144: Rücklaufquoten für den Endpunkt SDI-Score aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente) .....	411
Tabelle 4-145: Operationalisierung von Fatigue (FACIT-F).....	413
Tabelle 4-146: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Fatigue (FACIT-F) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	414
Tabelle 4-147: Veränderung des Fatigue (FACIT-F) (MMRM-Analyse) im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, TULIP-1, TULIP-2, MUSE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente).....	415
Tabelle 4-148: Veränderung des Fatigue (FACIT-F) (MMRM-Analyse) im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, TULIP-1, TULIP-2, MUSE, ITT-Population) .....	416

Tabelle 4-149: Rücklaufquoten für den Endpunkt Fatigue (FACIT-F) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente).....	419
Tabelle 4-150: Operationalisierung von Schmerzen.....	421
Tabelle 4-151: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Schmerzen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	422
Tabelle 4-152: Veränderung des NRS Schmerz-Scores (MMRM-Analyse) im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP-1+TULIP-2, TULIP-1, TULIP-2, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente) .....	424
Tabelle 4-153: Veränderung des NRS Schmerz-Scores (MMRM-Analyse) im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP-1+TULIP-2, TULIP-1, TULIP-2, ITT-Population).....	425
Tabelle 4-154: Rücklaufquoten für den Endpunkt NRS Schmerz-Score aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP-1+TULIP-2, ITT-Population, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente) .....	428
Tabelle 4-155: Veränderung des Schmerz-VAS (MMRM-Analyse) im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MUSE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente) .....	429
Tabelle 4-156: Veränderung des Schmerz-VAS (MMRM-Analyse) im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MUSE, ITT-Population).....	430
Tabelle 4-157: Rücklaufquoten für den Endpunkt Schmerz-VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MUSE, ITT-Population, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente) .....	433
Tabelle 4-158: Operationalisierung von EQ-5D VAS .....	435
Tabelle 4-159: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EQ-5D VAS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	435
Tabelle 4-160: Veränderung des EQ-5D VAS (MMRM-Analyse) im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, TULIP-1, TULIP-2, MUSE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente).....	437
Tabelle 4-161: Veränderung des EQ-5D VAS (MMRM-Analyse) im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, TULIP-1, TULIP-2, MUSE, ITT-Population) .....	438
Tabelle 4-162: Rücklaufquoten für den Endpunkt EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente).....	441
Tabelle 4-163: Operationalisierung von Lupus-QoL.....	443
Tabelle 4-164: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Lupus-QoL in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	444
Tabelle 4-165: Veränderung des Lupus-QoL (MMRM-Analyse) im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, TULIP-1, TULIP-2, MUSE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente) .....	445

Tabelle 4-166: Veränderung des Lupus-QoL (MMRM-Analyse) im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, TULIP-1, TULIP-2, MUSE, ITT-Population).....	450
Tabelle 4-167: Rücklaufquoten für den Endpunkt Lupus-QoL aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente).....	471
Tabelle 4-168: Operationalisierung von SF-36.....	481
Tabelle 4-169: Bewertung des Verzerrungspotenzials für SF-36 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	483
Tabelle 4-170: Veränderung des SF-36 (MMRM-Analyse) im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, TULIP-1, TULIP-2, MUSE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente).....	484
Tabelle 4-171: Veränderung des SF-36 (MMRM-Analyse) im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, TULIP-1, TULIP-2, MUSE, ITT-Population).....	486
Tabelle 4-172: Ansprechrate für SF-36 (MCS, PCS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zu Woche 52 (TULIP-1+TULIP-2, TULIP-1, TULIP-2, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente).....	492
Tabelle 4-173: Ansprechrate für SF-36 (MCS, PCS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zu Woche 52 (TULIP-1+TULIP-2, TULIP-1, TULIP-2, ITT-Population).....	493
Tabelle 4-174: Rücklaufquoten für den Endpunkt SF-36 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente).....	494
Tabelle 4-175: Operationalisierung von HAQ.....	500
Tabelle 4-176: Bewertung des Verzerrungspotenzials für HAQ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	501
Tabelle 4-177: Veränderung des HAQ-Scores (MMRM-Analyse) im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MUSE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente).....	502
Tabelle 4-178: Veränderung des HAQ-Scores (MMRM-Analyse) im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MUSE, ITT-Population).....	503
Tabelle 4-179: Ergebnisse für HAQ-Score Verbesserung ( $\geq 0,22$ Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zu Woche 52 (MUSE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente).....	506
Tabelle 4-180: Ergebnisse für HAQ-Score Verbesserung ( $\geq 0,22$ Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zu Woche 52 (MUSE, ITT-Population).....	507
Tabelle 4-181: Rücklaufquoten für den Endpunkt HAQ-Score aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MUSE, ITT-Population, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente).....	507
Tabelle 4-182: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen.....	508
Tabelle 4-183: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	511

Tabelle 4-184: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, TULIP-1, TULIP-2, MUSE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente) .....	512
Tabelle 4-185: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, TULIP-1, TULIP-2, MUSE, ITT-Population)..	515
Tabelle 4-186: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP SLE LTE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente).....	518
Tabelle 4-187: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP SLE LTE, ITT-Population) .....	519
Tabelle 4-188: Ergebnisse für Tuberkulose (inklusive latente TB) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, TULIP-1, TULIP-2, MUSE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente) .....	535
Tabelle 4-189: Ergebnisse für Tuberkulose (inklusive latente TB) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, TULIP-1, TULIP-2, MUSE, ITT-Population).....	536
Tabelle 4-190: Ergebnisse für Tuberkulose (inklusive latente TB) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP SLE LTE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente) .....	537
Tabelle 4-191: Ergebnisse für Tuberkulose (inklusive latente TB) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP SLE LTE, ITT-Population).....	537
Tabelle 4-192: Ergebnisse für Herpes Zoster aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, TULIP-1, TULIP-2, MUSE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente) .....	545
Tabelle 4-193: Ergebnisse für Herpes Zoster aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, TULIP-1, TULIP-2, MUSE, ITT-Population)..	547
Tabelle 4-194: Ergebnisse für Herpes Zoster aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP SLE LTE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente).....	549
Tabelle 4-195: Ergebnisse für Herpes Zoster aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP SLE LTE, ITT-Population) .....	550
Tabelle 4-196: Ergebnisse für Bösartiger Tumor aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, TULIP-1, TULIP-2, MUSE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente) .....	558
Tabelle 4-197: Ergebnisse für Bösartiger Tumor aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, TULIP-1, TULIP-2, MUSE, ITT-Population)..	560
Tabelle 4-198: Ergebnisse für Bösartiger Tumor aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP SLE LTE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente).....	562
Tabelle 4-199: Ergebnisse für Bösartiger Tumor aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP SLE LTE, ITT-Population) .....	563

Tabelle 4-200: Ergebnisse für Influenza aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, TULIP-1, TULIP-2, MUSE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente) .....	571
Tabelle 4-201: Ergebnisse für Influenza aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, TULIP-1, TULIP-2, MUSE, ITT-Population).....	573
Tabelle 4-202: Ergebnisse für Influenza aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP SLE LTE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente).....	575
Tabelle 4-203: Ergebnisse für Influenza aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP SLE LTE, ITT-Population).....	576
Tabelle 4-204: Ergebnisse für Hypersensitivität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP-1+TULIP-2, TULIP-1, TULIP-2, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente) .....	585
Tabelle 4-205: Ergebnisse für Hypersensitivität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP-1+TULIP-2, TULIP-1, TULIP-2, ITT-Population) .....	586
Tabelle 4-206: Ergebnisse für Anaphylaxie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP-1+TULIP-2, TULIP-1, TULIP-2, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente) .....	587
Tabelle 4-207: Ergebnisse für Anaphylaxie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP-1+TULIP-2, TULIP-1, TULIP-2, ITT-Population) .....	588
Tabelle 4-208: Ergebnisse für Anaphylaxie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP SLE LTE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente).....	588
Tabelle 4-209: Ergebnisse für Anaphylaxie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP SLE LTE, ITT-Population) .....	589
Tabelle 4-210: Ergebnisse für Vaskulitis aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, TULIP-1, TULIP-2, MUSE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente) .....	591
Tabelle 4-211: Ergebnisse für Vaskulitis aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, TULIP-1, TULIP-2, MUSE, ITT-Population).....	593
Tabelle 4-212: Ergebnisse für Vaskulitis aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP SLE LTE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente).....	594
Tabelle 4-213: Ergebnisse für Vaskulitis aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP SLE LTE, ITT-Population).....	594
Tabelle 4-214: Ergebnisse für Opportunistische Infektion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP-1+TULIP-2, TULIP-1, TULIP-2, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente) .....	603
Tabelle 4-215: Ergebnisse für Opportunistische Infektion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP-1+TULIP-2, TULIP-1, TULIP-2, ITT-Population).....	605
Tabelle 4-216: Ergebnisse für Opportunistische Infektion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP SLE LTE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente) .....	606

Tabelle 4-217: Ergebnisse für Opportunistische Infektion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP SLE LTE, ITT-Population).....	607
Tabelle 4-218: Ergebnisse für Nicht opportunistische Infektion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP-1+TULIP-2, TULIP-1, TULIP-2, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente) .....	615
Tabelle 4-219: Ergebnisse für Nicht opportunistische Infektion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP-1+TULIP-2, TULIP-1, TULIP-2, ITT-Population).....	617
Tabelle 4-220: Ergebnisse für Nicht opportunistische Infektion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP SLE LTE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente) .....	618
Tabelle 4-221: Ergebnisse für Nicht opportunistische Infektion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP SLE LTE, ITT-Population).....	619
Tabelle 4-222: Ergebnisse für MACE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP-1+TULIP-2, TULIP-1, TULIP-2, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente) .....	627
Tabelle 4-223: Ergebnisse für MACE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP-1+TULIP-2, TULIP-1, TULIP-2, ITT-Population) .....	629
Tabelle 4-224: Ergebnisse für MACE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP SLE LTE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente).....	630
Tabelle 4-225: Ergebnisse für MACE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP SLE LTE, ITT-Population).....	631
Tabelle 4-226: Ergebnisse für jegliche UE ( $\geq 10\%$ oder ( $\geq 10$ Ereignisse und $\geq 1\%$ )) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, TULIP-1, TULIP-2, MUSE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente) .....	640
Tabelle 4-227: Ergebnisse für jegliche UE ( $\geq 10\%$ oder ( $\geq 10$ Ereignisse und $\geq 1\%$ )) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, TULIP-1, TULIP-2, MUSE, ITT-Population).....	642
Tabelle 4-228: Ergebnisse für jegliche UE ( $\geq 10\%$ oder ( $\geq 10$ Ereignisse und $\geq 1\%$ )) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP SLE LTE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente) .....	645
Tabelle 4-229: Ergebnisse für schwerwiegende UE ( $\geq 5\%$ oder ( $\geq 10$ Ereignisse und $\geq 1\%$ )) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP SLE LTE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente) .....	646
Tabelle 4-230: Ergebnisse für jegliche UE ( $\geq 10\%$ oder ( $\geq 10$ Ereignisse und $\geq 1\%$ )) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP SLE LTE, ITT-Population) .....	647
Tabelle 4-231: Ergebnisse für schwerwiegende UE ( $\geq 5\%$ oder ( $\geq 10$ Ereignisse und $\geq 1\%$ )) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP SLE LTE, ITT-Population).....	648
Tabelle 4-232: Operationalisierung von modifizierter SELENA-Flare-Index.....	676
Tabelle 4-233: Bewertung des Verzerrungspotenzials für modifizierter SELENA-Flare Index in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	677



Tabelle 4-234: Flare-Raten lt. modifiziertem SELENA-Flare-Index aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel bis Woche 52 (TULIP-1+TULIP-2, TULIP-1, TULIP-2, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente).....	678
Tabelle 4-235: Flare-Raten lt. modifiziertem SELENA-Flare-Index aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel bis Woche 52 (TULIP-1+TULIP-2, TULIP-1, TULIP-2, ITT-Population) .....	680
Tabelle 4-236: Operationalisierung von C-SSRS .....	684
Tabelle 4-237: Bewertung des Verzerrungspotenzials für C-SSRS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	686
Tabelle 4-238: Ergebnisse für C-SSRS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zu Woche 52 (TULIP-1+TULIP-2, TULIP-1, TULIP-2, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente) .....	687
Tabelle 4-239: Ergebnisse für C-SSRS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zu Woche 52 (TULIP-1+TULIP-2, TULIP-1, TULIP-2, ITT-Population) .....	687
Tabelle 4-240: Operationalisierung von PHQ-8 .....	690
Tabelle 4-241: Bewertung des Verzerrungspotenzials für PHQ-8 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	691
Tabelle 4-242: Veränderung des PHQ-8 (MMRM-Analyse) im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP-1+TULIP-2, TULIP-1, TULIP-2, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente) .....	692
Tabelle 4-243: Veränderung des PHQ-8 (MMRM-Analyse) im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP-1+TULIP-2, TULIP-1, TULIP-2, ITT-Population).....	693
Tabelle 4-244: Rücklaufquoten für den Endpunkt PHQ-8 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP-1+TULIP-2, ITT-Population, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente) .....	694
Tabelle 4-245: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen für TULIP-1+TULIP-2+MUSE, TULIP SLE LTE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente .....	698
Tabelle 4-246: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen für TULIP-1+TULIP-2+MUSE, TULIP SLE LTE, ITT-Population .....	717
Tabelle 4-247: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für TULIP-1+TULIP-2+MUSE, TULIP SLE LTE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente .....	737
Tabelle 4-248: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für TULIP-1+TULIP-2+MUSE, TULIP SLE LTE, ITT-Population .....	756
Tabelle 4-249: Ansprechrate für SRI(4) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zu Woche 52 (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population) .....	776
Tabelle 4-250: Ansprechrate für SRI(8) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zu Woche 52 (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente) .....	777

Tabelle 4-251: Ansprechrate für SRI(8) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zu Woche 52 (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population) .....	778
Tabelle 4-252: Veränderung des BILAG-2004-Globaler-Scores (MMRM-Analyse) im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente).....	779
Tabelle 4-253: Veränderung des BILAG-2004-Globaler-Scores (MMRM-Analyse) im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population) .....	780
Tabelle 4-254: Rate der PatientInnen mit BILAG-2004 (A und B) nach Organsystem aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zu Woche 52 (TULIP-1+TULIP-2, ITT-Population) .....	781
Tabelle 4-255: Veränderung des SLEDAI-2K-Gesamtscores (MMRM-Analyse) im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, TULIP SLE LTE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente).....	782
Tabelle 4-256: Veränderung des SLEDAI-2K-Gesamtscores (MMRM-Analyse) im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, TULIP SLE LTE, ITT-Population).....	783
Tabelle 4-257: Ergebnisse für SLEDAI-2K Verbesserung ( $\geq 4$ Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zu Woche 52 (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population)	784
Tabelle 4-258: Ergebnisse für SLEDAI-2K Verbesserung ( $\geq 8$ Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zu Woche 52 (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente) .....	785
Tabelle 4-259: Ergebnisse für SLEDAI-2K Verbesserung ( $\geq 8$ Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zu Woche 52 (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population)	785
Tabelle 4-260: Veränderung des SLEDAI-2K nach Organsystem (MMRM-Analyse) im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP-1+TULIP-2, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente) .....	786
Tabelle 4-261: Veränderung des SLEDAI-2K nach Organsystem (MMRM-Analyse) im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP-1+TULIP-2, ITT-Population).....	788
Tabelle 4-262: Ergebnisse für Keine PGA-Verschlechterung (Veränderung $< 0,3$ Punkte) (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population) .....	790
Tabelle 4-263: Ergebnisse für Keine PGA-Verschlechterung (Veränderung $< 0,45$ Punkte) (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population) .....	791
Tabelle 4-264: Veränderung des PGA VAS (MMRM-Analyse) im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, TULIP SLE LTE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente).....	792
Tabelle 4-265: Veränderung des PGA VAS (MMRM-Analyse) im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, TULIP SLE LTE, ITT-Population) .....	793

Tabelle 4-266: Veränderung des PtGA VAS (MMRM-Analyse) im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente).....	794
Tabelle 4-267: Veränderung des PtGA VAS (MMRM-Analyse) im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population) .....	795
Tabelle 4-268: Zeit bis zum ersten BILAG-2004 Krankheitsschub aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente) .....	797
Tabelle 4-269: Zeit bis zum ersten BILAG-2004 Krankheitsschub aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population).....	798
Tabelle 4-270: Annualisierte Schubrate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente).....	800
Tabelle 4-271: Annualisierte Schubrate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population) .....	801
Tabelle 4-272: Ergebnisse für Zeit bis zur Kortikosteroid-Reduktion $\leq 7,5$ mg Prednison/Tag (für PatientInnen mit OCS-Dosis $\geq 10$ mg/Tag zu Baseline) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente) .....	802
Tabelle 4-273: Ansprechrate für schmerzhafte/geschwollene Gelenke aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zu Woche 52 (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente) .....	803
Tabelle 4-274: Reduktion des CLASI-Aktivitäts-Scores aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zu Woche 52 (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population).....	804
Tabelle 4-275: Veränderung des CLASI-Scores (MMRM-Analyse) im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente) .....	805
Tabelle 4-276: Veränderung des CLASI-Scores (MMRM-Analyse) im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population).....	807
Tabelle 4-277: Veränderung des SDI-Scores (MMRM-Analyse) im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, TULIP SLE LTE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente).....	809
Tabelle 4-278: Veränderung des Fatigue (FACIT-F) (MMRM-Analyse) im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population).....	810
Tabelle 4-279: Veränderung des NRS Schmerz-Scores (MMRM-Analyse) im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP-1+TULIP-2, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente).....	811
Tabelle 4-280: Veränderung des NRS Schmerz-Scores (MMRM-Analyse) im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP-1+TULIP-2, ITT-Population) .....	812

Tabelle 4-281: Veränderung des EQ-5D VAS (MMRM-Analyse) im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente) .....	813
Tabelle 4-282: Veränderung des EQ-5D VAS (MMRM-Analyse) im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population).....	814
Tabelle 4-283: Veränderung des Lupus-QoL (MMRM-Analyse) im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente).....	816
Tabelle 4-284: Veränderung des Lupus-QoL (MMRM-Analyse) im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population) .....	817
Tabelle 4-285: Veränderung des SF-36 (MMRM-Analyse) im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente).....	818
Tabelle 4-286: Veränderung des SF-36 (MMRM-Analyse) im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population) .....	819
Tabelle 4-287: Ansprechrate für SF-36 (MCS, PCS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zu Woche 52 (TULIP-1+TULIP-2, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente) .....	820
Tabelle 4-288: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente) .....	822
Tabelle 4-289: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population) .....	823
Tabelle 4-290: Ergebnisse für jegliche UE ( $\geq 10\%$ oder ( $\geq 10$ Ereignisse und $\geq 1\%$ )) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente).....	825
Tabelle 4-291: Ergebnisse für jegliche UE ( $\geq 10\%$ oder ( $\geq 10$ Ereignisse und $\geq 1\%$ )) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population) .....	826
Tabelle 4-292: Ergebnisse für jegliche UE ( $\geq 10\%$ oder ( $\geq 10$ Ereignisse und $\geq 1\%$ )) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP SLE LTE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente) .....	827
Tabelle 4-293: Ergebnisse für jegliche UE ( $\geq 10\%$ oder ( $\geq 10$ Ereignisse und $\geq 1\%$ )) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP SLE LTE, ITT-Population) .....	828
Tabelle 4-294: Flare-Raten lt. modifiziertem SELENA-Flare-Index aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel bis Woche 52 (TULIP-1+TULIP-2, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente) .....	834
Tabelle 4-295: Flare-Raten lt. modifiziertem SELENA-Flare-Index aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel bis Woche 52 (TULIP-1+TULIP-2, ITT-Population).....	834

Tabelle 4-296: Veränderung des PHQ-8 (MMRM-Analyse) im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP-1+TULIP-2, ITT-Population) .....	836
Tabelle 4-297: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	840
Tabelle 4-298: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für den indirekten Vergleich herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	841
Tabelle 4-299: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit der zVT Belimumab .....	841
Tabelle 4-300: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für den indirekten Vergleich herangezogen wurden – RCT mit der zVT Belimumab .....	841
Tabelle 4-301: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT für indirekte Vergleich mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	847
Tabelle 4-302: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT für indirekte Vergleiche mit der zVT Belimumab .....	848
Tabelle 4-303: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT für indirekte Vergleiche mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	849
Tabelle 4-304: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT für indirekte Vergleiche mit der zVT Belimumab .....	850
Tabelle 4-305: Studienpool – RCT für indirekte Vergleich mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	851
Tabelle 4-306: Studienpool – RCT für indirekte Vergleich mit der zVT Belimumab .....	852
Tabelle 4-307: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	854
Tabelle 4-308: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	857
Tabelle 4-309: Charakterisierung der Studienpopulationen – demografische Charakteristika aus RCT (BLISS-52 und BLISS-76, Population: aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation).....	857
Tabelle 4-310: Charakterisierung der Studienpopulationen – Baseline Charakteristika und krankheitsspezifische Charakteristika aus RCT (BLISS-52 und BLISS-76, Population: aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation).....	858
Tabelle 4-311: Charakterisierung der Studienpopulationen – Einsatz von Basismedikation aus RCT (BLISS-52 und BLISS-76, Population: aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation) .....	858
Tabelle 4-312: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	862
Tabelle 4-313: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche .....	863
Tabelle 4-314: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	864

Tabelle 4-315: Operationalisierung von SRI .....	865
Tabelle 4-316: Bewertung des Verzerrungspotenzials für SRI in RCT für indirekte Vergleiche .....	866
Tabelle 4-317: Ansprechrate für SRI(4) im indirekten Vergleich zu Woche 52 (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, BLISS-52+BLISS-76, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente) .....	866
Tabelle 4-318: Operationalisierung von BILAG-2004 .....	868
Tabelle 4-319: Bewertung des Verzerrungspotenzials für BILAG-2004 in RCT für indirekte Vergleiche .....	868
Tabelle 4-320: BILAG-2004-Ansprechrate (keine neuen 1A/2B) im indirekten Vergleich zu Woche 52 (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, BLISS-52+BLISS-76, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente) .....	869
Tabelle 4-321: Operationalisierung von SELENA-SLEDAI.....	870
Tabelle 4-322: Bewertung des Verzerrungspotenzials für SELENA-SLEDAI in RCT für indirekte Vergleiche .....	871
Tabelle 4-323: Verbesserungsrate für SLEDAI-2K ( $\geq 4$ Punkte) im indirekten Vergleich zu Woche 52 (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, BLISS-52+BLISS-76, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente) .....	872
Tabelle 4-324: Operationalisierung von PGA.....	873
Tabelle 4-325: Bewertung des Verzerrungspotenzials für PGA in RCT für indirekte Vergleiche .....	874
Tabelle 4-326: Keine PGA-Verschlechterung (Veränderung $< 0,3$ ) im indirekten Vergleich zu Woche 52 (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, BLISS-52+BLISS-76, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente) .....	875
Tabelle 4-327: Operationalisierung von BILAG-2004 Krankheitsschübe .....	876
Tabelle 4-328: Bewertung des Verzerrungspotenzials für BILAG-2004 Krankheitsschübe in RCT für indirekte Vergleiche.....	877
Tabelle 4-329: BILAG-2004 Krankheitsschübe im indirekten Vergleich zu Woche 52 (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, BLISS-52+BLISS-76, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente) .....	878
Tabelle 4-330: Operationalisierung von Kortikosteroid-Reduktion .....	879
Tabelle 4-331: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Kortikosteroid-Reduktion in RCT für indirekte Vergleiche.....	880
Tabelle 4-332: Kortikosteroid-Reduktion auf $\leq 7,5$ mg Prednison/Tag (für PatientInnen mit OCS-Dosis $\geq 10$ mg/Tag zu Baseline) im indirekten Vergleich zu Woche 52 (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, BLISS-52+BLISS-76, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente) .....	880
Tabelle 4-333: Operationalisierung von Fatigue (FACIT-F).....	882
Tabelle 4-334: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Fatigue (FACIT-F) in RCT für indirekte Vergleiche .....	882

Tabelle 4-335: Veränderung des Fatigue (FACIT-F) (MMRM-Analyse) im indirekten Vergleich zu Woche 52 (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, BLISS-52+BLISS-76, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente).....	883
Tabelle 4-336: Operationalisierung von EQ-5D VAS .....	885
Tabelle 4-337: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EQ-5D VAS in RCT für indirekte Vergleiche .....	885
Tabelle 4-338: Veränderung des für EQ-5D VAS (MMRM-Analyse) im indirekten Vergleich zu Woche 52 (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, BLISS-52+BLISS-76, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente).....	886
Tabelle 4-339: Operationalisierung von SF-36 .....	888
Tabelle 4-340: Bewertung des Verzerrungspotenzials für SF-36 in RCT für indirekte Vergleiche .....	888
Tabelle 4-341: Veränderung des SF-36 (MMRM-Analyse) im indirekten Vergleich zu Woche 52 (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, BLISS-52+BLISS-76, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente) .....	889
Tabelle 4-342: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen.....	891
Tabelle 4-343: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse in RCT für indirekte Vergleiche.....	892
Tabelle 4-344: Unerwünschte Ereignisse im indirekten Vergleich zu Woche 52 (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, BLISS-52+BLISS-76, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente) .....	892
Tabelle 4-345: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien .....	897
Tabelle 4-346: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	897
Tabelle 4-347: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	898
Tabelle 4-348: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	898
Tabelle 4-349: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen ..	900
Tabelle 4-350: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	900
Tabelle 4-351: Zusammenfassung der fazitrelevanten Endpunkte und resultierender Zusatznutzen für die Studien TULIP-1, TULIP-2 und MUSE (Meta-Analyse), ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente .....	906
Tabelle 4-352: Zusammenfassung der fazitrelevanten Endpunkte und resultierender Zusatznutzen für die Studie TULIP SLE LTE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente.....	909
Tabelle 4-353: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	922
Tabelle 4-354 (Anhang): Suchstrategie Embase Classic+Embase .....	942
Tabelle 4-355 (Anhang): Suchstrategie MEDLINE® and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions® .....	942

Tabelle 4-356 (Anhang): Suchstrategie <i>Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> ....	943
Tabelle 4-357 (Anhang): Suchstrategie Embase Classic+Embase .....	944
Tabelle 4-358 (Anhang): Suchstrategie MEDLINE® and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions® .....	944
Tabelle 4-359 (Anhang): Suchstrategie <i>Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> ....	945
Tabelle 4-360 (Anhang): Übersicht der ausgeschlossenen Studien aus der Studienregistersuche zum zu bewertenden Arzneimittel .....	951
Tabelle 4-361 (Anhang): Ausgeschlossene Studien aus der Studienregistersuche zum zu bewertenden Arzneimittel .....	951
Tabelle 4-362 (Anhang): Übersicht der ausgeschlossenen Studien aus der Studienregistersuche zur zVT Belimumab.....	957
Tabelle 4-363 (Anhang): Ausgeschlossene Studien aus der Studienregistersuche zur zVT Belimumab .....	957
Tabelle 4-364 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie TULIP-1 (NCT02446912) .....	983
Tabelle 4-365 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie TULIP-2 (NCT02446899) .....	1004
Tabelle 4-366 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie MUSE (NCT01438489) .....	1022
Tabelle 4-367 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie TULIP SLE LTE (NCT02794285) .....	1036
Tabelle 4-368 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie BLISS-76.....	1045
Tabelle 4-369 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie BLISS-52.....	1058
Tabelle 4-370 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie TULIP-1 .....	1073
Tabelle 4-371 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie TULIP-2 .....	1100
Tabelle 4-372 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie MUSE (NCT01438489) .....	1126
Tabelle 4-373 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie TULIP SLE LTE .....	1150
Tabelle 4-374 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie BLISS-52.....	1158
Tabelle 4-375 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie BLISS-76.....	1170



**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	136
Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Anifrolumab.	137
Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente).....	232
Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population) .....	233
Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum anhaltenden BICLA-Ansprechen (TULIP-1+TULIP-2, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente).....	245
Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum anhaltenden BICLA-Ansprechen (TULIP-1+TULIP-2, ITT-Population).....	246
Abbildung 4-7: Forest-Plot für den Endpunkt BICLA-Ansprechrates (TULIP-1, TULIP-2, MUSE, TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente).....	247
Abbildung 4-8: Forest-Plot für den Endpunkt BICLA-Ansprechrates (TULIP-1, TULIP-2, MUSE, TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population).....	247
Abbildung 4-9: Forest-Plot für den Endpunkt Zeit bis zum anhaltenden BICLA-Ansprechen bis Woche 52 (TULIP-1, TULIP-2, TULIP-1+TULIP-2, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente) .....	248
Abbildung 4-10: Forest-Plot für den Endpunkt Zeit bis zum anhaltenden BICLA-Ansprechen bis Woche 52 (TULIP-1, TULIP-2, TULIP-1+TULIP-2, ITT-Population) .....	248
Abbildung 4-11: Forest-Plot für den Endpunkt SRI(4)-Ansprechrates (TULIP-1, TULIP-2, MUSE, TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente).....	259
Abbildung 4-12: Forest-Plot für den Endpunkt SRI(4)-Ansprechrates (TULIP-1, TULIP-2, MUSE, TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population).....	259
Abbildung 4-13: Forest-Plot für den Endpunkt SRI(8)-Ansprechrates (TULIP-1, TULIP-2, MUSE, TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente).....	260
Abbildung 4-14: Forest-Plot für den Endpunkt SRI(8)-Ansprechrates (TULIP-1, TULIP-2, MUSE, TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population).....	260
Abbildung 4-15: Verlauf über die Zeit für den Endpunkt BILAG-2004-Globaler-Score (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente).....	272
Abbildung 4-16: Verlauf über die Zeit für den Endpunkt BILAG-2004-Globaler-Score (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population) .....	273

Abbildung 4-17: Forest-Plot für den Endpunkt Erhebliches klinisches Ansprechen (MCR)-Ansprechrate (TULIP-1, TULIP-2, MUSE, TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente).....	281
Abbildung 4-18: Forest-Plot für den Endpunkt Erhebliches klinisches Ansprechen (MCR)-Ansprechrate (TULIP-1, TULIP-2, MUSE, TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population) .....	281
Abbildung 4-19: Forest-Plot für den Endpunkt Teilweises klinisches Ansprechen (PCR)-Ansprechrate (TULIP-1, TULIP-2, MUSE, TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente) .....	282
Abbildung 4-20: Forest-Plot für den Endpunkt Teilweises klinisches Ansprechen (PCR)-Ansprechrate (TULIP-1, TULIP-2, MUSE, TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population). 282	
Abbildung 4-21: Forest-Plot für den Endpunkt BILAG-2004-Globaler-Score (TULIP-1, TULIP-2, MUSE, TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente) .....	283
Abbildung 4-22: Forest-Plot für den Endpunkt BILAG-2004-Globaler-Score (TULIP-1, TULIP-2, MUSE, TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population).....	283
Abbildung 4-23: Forest-Plot für den Endpunkt BILAG-2004-Globaler-Score Verbesserung $\geq 15\%$ (TULIP-1, TULIP-2, TULIP-1+TULIP-2, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente) .....	284
Abbildung 4-24: Forest-Plot für den Endpunkt BILAG-2004-Globaler-Score Verbesserung $\geq 15\%$ (TULIP-1, TULIP-2, TULIP-1+TULIP-2, ITT-Population).....	284
Abbildung 4-25: Verlauf über die Zeit für den Endpunkt SLEDAI-2K Total Score (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente).....	295
Abbildung 4-26: Verlauf über die Zeit für den Endpunkt SLEDAI-2K Total Score (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population) .....	296
Abbildung 4-27: Verlauf über die Zeit für den Endpunkt SLEDAI-2K-Gesamtscore (TULIP SLE LTE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente) .....	297
Abbildung 4-28: Verlauf über die Zeit für den Endpunkt SLEDAI-2K-Gesamtscore (TULIP SLE LTE, ITT-Population).....	298
Abbildung 4-29: Forest-Plot für den Endpunkt SLEDAI-2K-Gesamtscore (TULIP-1, TULIP-2, MUSE, TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente) .....	309
Abbildung 4-30: Forest-Plot für den Endpunkt SLEDAI-2K-Gesamtscore (TULIP-1, TULIP-2, MUSE, TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population).....	310
Abbildung 4-31: Forest-Plot für den Endpunkt SLEDAI-2K Verbesserung ( $\geq 4$ Punkte) (TULIP-1, TULIP-2, MUSE, TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente) .....	310
Abbildung 4-32: Forest-Plot für den Endpunkt SLEDAI-2K Verbesserung ( $\geq 4$ Punkte) (TULIP-1, TULIP-2, MUSE, TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population).....	311

Abbildung 4-33: Forest-Plot für den Endpunkt SLEDAI-2K Verbesserung ( $\geq 8$ Punkte) (TULIP-1, TULIP-2, MUSE, TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente) .....	311
Abbildung 4-34: Forest-Plot für den Endpunkt SLEDAI-2K Verbesserung ( $\geq 8$ Punkte) (TULIP-1, TULIP-2, MUSE, TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population).....	312
Abbildung 4-35: Verlauf über die Zeit für den Endpunkt PGA (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente).....	322
Abbildung 4-36: Verlauf über die Zeit für den Endpunkt PGA (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population) .....	323
Abbildung 4-37: Verlauf über die Zeit für den Endpunkt PGA (TULIP SLE LTE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente).....	324
Abbildung 4-38: Verlauf über die Zeit für den Endpunkt PGA (TULIP SLE LTE, ITT-Population) .....	325
Abbildung 4-39: Forest-Plot für den Endpunkt Keine PGA-Verschlechterung (Veränderung $< 0,3$ Punkte) (TULIP-1, TULIP-2, MUSE, TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente) .....	327
Abbildung 4-40: Forest-Plot für den Endpunkt Keine PGA-Verschlechterung (Veränderung $< 0,3$ Punkte) (TULIP-1, TULIP-2, MUSE, TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population).....	328
Abbildung 4-41: Forest-Plot für den Endpunkt Keine PGA-Verschlechterung (Veränderung $< 0,45$ Punkte) (TULIP-1, TULIP-2, MUSE, TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente) .....	328
Abbildung 4-42: Forest-Plot für den Endpunkt Keine PGA-Verschlechterung (Veränderung $< 0,45$ Punkte) (TULIP-1, TULIP-2, MUSE, TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population).....	329
Abbildung 4-43: Forest-Plot für den Endpunkt PGA VAS (TULIP-1, TULIP-2, MUSE, TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente).....	329
Abbildung 4-44: Forest-Plot für den Endpunkt PGA VAS (TULIP-1, TULIP-2, MUSE, TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population).....	330
Abbildung 4-45: Verlauf über die Zeit für den Endpunkt PtGA (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente).....	335
Abbildung 4-46: Verlauf über die Zeit für den Endpunkt PtGA (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population) .....	336
Abbildung 4-47: Forest-Plot für den Endpunkt PtGA VAS (TULIP-1, TULIP-2, MUSE, TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente).....	338
Abbildung 4-48: Forest-Plot für den Endpunkt PtGA VAS (TULIP-1, TULIP-2, MUSE, TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population).....	338
Abbildung 4-49: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum ersten Krankheitsschub (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente) .....	344

Abbildung 4-50: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum ersten Krankheitsschub (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population) .....	345
Abbildung 4-51: Forest-Plot für den Endpunkt Zeit bis zum ersten BILAG-2004 Krankheitsschub (TULIP-1, TULIP-2, MUSE, TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente).....	348
Abbildung 4-52: Forest-Plot für den Endpunkt Zeit bis zum ersten BILAG-2004 Krankheitsschub (TULIP-1, TULIP-2, MUSE, TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population) .....	349
Abbildung 4-53: Forest-Plot für den Endpunkt Annualisierte Schubrate (TULIP-1, TULIP-2, MUSE, TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente) .....	349
Abbildung 4-54: Forest-Plot für den Endpunkt Annualisierte Schubrate (TULIP-1, TULIP-2, MUSE, TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population).....	350
Abbildung 4-55: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur Kortikosteroid-Reduktion $\leq 7,5$ mg Prednison/Tag (für PatientInnen mit OCS-Dosis $\geq 10$ mg/Tag zu Baseline) (TULIP-1+TULIP-2, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente).....	357
Abbildung 4-56: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur Kortikosteroid-Reduktion $\leq 7,5$ mg Prednison/Tag (für PatientInnen mit OCS-Dosis $\geq 10$ mg/Tag zu Baseline) (TULIP-1+TULIP-2, ITT-Population).....	358
Abbildung 4-57: Forest-Plot für den Endpunkt Kortikosteroid-Reduktion auf $\leq 7,5$ mg Prednison/Tag (TULIP-1, TULIP-2, MUSE, TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente).....	359
Abbildung 4-58: Forest-Plot für den Endpunkt Kortikosteroid-Reduktion auf $\leq 7,5$ mg Prednison/Tag (TULIP-1, TULIP-2, MUSE, TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population) .....	359
Abbildung 4-59: Forest-Plot für den Endpunkt Zeit bis zur Kortikosteroid-Reduktion $\leq 7,5$ mg Prednison/Tag (TULIP-1, TULIP-2, TULIP-1+TULIP-2, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente) .....	360
Abbildung 4-60: Forest-Plot für den Endpunkt Zeit bis zur Kortikosteroid-Reduktion $\leq 7,5$ mg Prednison/Tag (TULIP-1, TULIP-2, TULIP-1+TULIP-2, ITT-Population).....	360
Abbildung 4-61: Verlauf über die Zeit für den Endpunkt Anzahl der geschwollenen Gelenke (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente).....	371
Abbildung 4-62: Verlauf über die Zeit für den Endpunkt Anzahl der geschwollenen Gelenke (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population) .....	372
Abbildung 4-63: Forest-Plot für den Endpunkt Rückgang der Gelenksymptomatik um $\geq 50\%$ (mindestens 6 schmerzhafte und geschwollene Gelenke zu Baseline) (TULIP-1, TULIP-2, MUSE, TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente) .....	375
Abbildung 4-64: Forest-Plot für den Endpunkt Rückgang der Gelenksymptomatik um $\geq 50\%$ (mindestens 8 schmerzhafte und geschwollene Gelenke zu Baseline) (TULIP-1,	

TULIP-2, MUSE, TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente) .....	375
Abbildung 4-65: Forest-Plot für den Endpunkt Rückgang der Gelenksymptomatik um $\geq 50\%$ (mindestens 6 schmerzhafte und geschwollene Gelenke zu Baseline) (TULIP-1, TULIP-2, MUSE, TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population).....	376
Abbildung 4-66: Forest-Plot für den Endpunkt Rückgang der Gelenksymptomatik um $\geq 50\%$ (mindestens 8 schmerzhafte und geschwollene Gelenke zu Baseline) (TULIP-1, TULIP-2, MUSE, TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population).....	376
Abbildung 4-67: Forest-Plot für den Endpunkt Anzahl der geschwollenen Gelenke (TULIP-1, TULIP-2, MUSE, TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente) .....	377
Abbildung 4-68: Forest-Plot für den Endpunkt Anzahl der schmerzhaften Gelenke (TULIP-1, TULIP-2, MUSE, TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente) .....	377
Abbildung 4-69: Forest-Plot für den Endpunkt Anzahl der geschwollenen Gelenke (TULIP-1, TULIP-2, MUSE, TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population).....	378
Abbildung 4-70: Forest-Plot für den Endpunkt Anzahl der schmerzhaften Gelenke (TULIP-1, TULIP-2, MUSE, TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population).....	378
Abbildung 4-71: Forest-Plot für den Endpunkt LLDAS-Ansprechrates (TULIP-1, TULIP-2, TULIP-1+TULIP-2, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente).....	383
Abbildung 4-72: Forest-Plot für den Endpunkt LLDAS-Ansprechrates (TULIP-1, TULIP-2, TULIP-1+TULIP-2, ITT-Population) .....	383
Abbildung 4-73: Verlauf über die Zeit für den Endpunkt CLASI-Aktivitäts-Score (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente).....	392
Abbildung 4-74: Verlauf über die Zeit für den Endpunkt CLASI-Aktivitäts-Score (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population) .....	393
Abbildung 4-75: Verlauf über die Zeit für den Endpunkt CLASI-Schadens-Score (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente).....	394
Abbildung 4-76: Verlauf über die Zeit für den Endpunkt CLASI-Schadens-Score (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population) .....	395
Abbildung 4-77: Forest-Plot für den Endpunkt $\geq 50\%$ Reduktion des CLASI-Aktivitäts-Score (TULIP-1, TULIP-2, MUSE, TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente) .....	398
Abbildung 4-78: Forest-Plot für den Endpunkt $\geq 50\%$ Reduktion des CLASI-Aktivitäts-Score (TULIP-1, TULIP-2, MUSE, TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population).....	398
Abbildung 4-79: Forest-Plot für den Endpunkt CLASI-Aktivitäts-Score-Reduktion (TULIP-1, TULIP-2, MUSE, TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente) .....	399
Abbildung 4-80: Forest-Plot für den Endpunkt CLASI-Aktivitäts-Score-Reduktion (TULIP-1, TULIP-2, MUSE, TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population).....	399

Abbildung 4-81: Forest-Plot für den Endpunkt CLASI-Schadens-Score-Reduktion (TULIP-1, TULIP-2, MUSE, TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente) .....	400
Abbildung 4-82: Forest-Plot für den Endpunkt CLASI-Schadens-Score-Reduktion (TULIP-1, TULIP-2, MUSE, TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population).....	400
Abbildung 4-83: Verlauf über die Zeit für den Endpunkt SDI-Score (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente).....	407
Abbildung 4-84: Verlauf über die Zeit für den Endpunkt SDI-Score (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population) .....	408
Abbildung 4-85: Verlauf über die Zeit für den Endpunkt SDI-Score (TULIP SLE LTE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente) .....	409
Abbildung 4-86: Verlauf über die Zeit für den Endpunkt SDI-Score (TULIP SLE LTE, ITT-Population).....	410
Abbildung 4-87: Forest-Plot für den Endpunkt SDI-Score (TULIP-1, TULIP-2, MUSE, TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente).....	412
Abbildung 4-88: Forest-Plot für den Endpunkt SDI-Score (TULIP-1, TULIP-2, MUSE, TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population).....	412
Abbildung 4-89: Verlauf über die Zeit für den Endpunkt FACIT-F (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente).....	417
Abbildung 4-90: Verlauf über die Zeit für den Endpunkt FACIT-F (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population) .....	418
Abbildung 4-91: Forest-Plot für den Endpunkt Fatigue (FACIT-F) (TULIP-1, TULIP-2, MUSE, TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente).....	420
Abbildung 4-92: Forest-Plot für den Endpunkt Fatigue (FACIT-F) (TULIP-1, TULIP-2, MUSE, TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population).....	421
Abbildung 4-93: Verlauf über die Zeit für den Endpunkt NRS Schmerz-Score (TULIP-1+TULIP-2, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente) .....	426
Abbildung 4-94: Verlauf über die Zeit für den Endpunkt NRS Schmerz-Score (TULIP-1+TULIP-2, ITT-Population).....	427
Abbildung 4-95: Verlauf über die Zeit für den Endpunkt Schmerz VAS (MUSE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente).....	431
Abbildung 4-96: Verlauf über die Zeit für den Endpunkt Schmerz VAS (MUSE, ITT-Population) .....	432
Abbildung 4-97: Forest-Plot für den Endpunkt NRS Schmerz-Score (TULIP-1, TULIP-2, TULIP-1+TULIP-2, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente).....	434
Abbildung 4-98: Forest-Plot für den Endpunkt NRS Schmerz-Score (TULIP-1, TULIP-2, TULIP-1+TULIP-2, ITT-Population) .....	434
Abbildung 4-99: Verlauf über die Zeit für den Endpunkt EQ-5D VAS (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente).....	439

Abbildung 4-100: Verlauf über die Zeit für den Endpunkt EQ-5D VAS (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population) .....	440
Abbildung 4-101: Forest-Plot für den Endpunkt EQ-5D VAS (TULIP-1, TULIP-2, MUSE, TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente).....	442
Abbildung 4-102: Forest-Plot für den Endpunkt EQ-5D VAS (TULIP-1, TULIP-2, MUSE, TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population).....	442
Abbildung 4-103: Verlauf über die Zeit für den Endpunkt Lupus QoL – Körperbild (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente).....	455
Abbildung 4-104: Verlauf über die Zeit für den Endpunkt Lupus QoL – Körperbild (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population) .....	456
Abbildung 4-105: Verlauf über die Zeit für den Endpunkt Lupus QoL – Belastung für andere (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente).....	457
Abbildung 4-106: Verlauf über die Zeit für den Endpunkt Lupus QoL – Belastung für andere (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population).....	458
Abbildung 4-107: Verlauf über die Zeit für den Endpunkt Lupus QoL – emotionale Gesundheit (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente) .....	459
Abbildung 4-108: Verlauf über die Zeit für den Endpunkt Lupus QoL – emotionale Gesundheit (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population) .....	460
Abbildung 4-109: Verlauf über die Zeit für den Endpunkt Lupus QoL – Fatigue (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente).....	461
Abbildung 4-110: Verlauf über die Zeit für den Endpunkt Lupus QoL – Fatigue (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population) .....	462
Abbildung 4-111: Verlauf über die Zeit für den Endpunkt Lupus QoL – intime Beziehungen (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente) .....	463
Abbildung 4-112: Verlauf über die Zeit für den Endpunkt Lupus QoL – intime Beziehungen (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population).....	464
Abbildung 4-113: Verlauf über die Zeit für den Endpunkt Lupus QoL – Schmerzen (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente).....	465
Abbildung 4-114: Verlauf über die Zeit für den Endpunkt Lupus QoL – Schmerzen (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population) .....	466
Abbildung 4-115: Verlauf über die Zeit für den Endpunkt Lupus QoL – körperliche Gesundheit (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente) .....	467
Abbildung 4-116: Verlauf über die Zeit für den Endpunkt Lupus QoL – körperliche Gesundheit (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population) .....	468

Abbildung 4-117: Verlauf über die Zeit für den Endpunkt Lupus QoL – Planung (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente).....	469
Abbildung 4-118: Verlauf über die Zeit für den Endpunkt Lupus QoL – Planung (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population) .....	470
Abbildung 4-119: Forest-Plot für den Endpunkt Lupus-Lebensqualität (QoL) – Körperbild (TULIP-1, TULIP-2, MUSE, TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente) .....	473
Abbildung 4-120: Forest-Plot für den Endpunkt Lupus-Lebensqualität (QoL) – Belastung für andere (TULIP-1, TULIP-2, MUSE, TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente) .....	474
Abbildung 4-121: Forest-Plot für den Endpunkt Lupus-Lebensqualität (QoL) – emotionale Gesundheit (TULIP-1, TULIP-2, MUSE, TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente).....	474
Abbildung 4-122: Forest-Plot für den Endpunkt Lupus-Lebensqualität (QoL) – Fatigue (TULIP-1, TULIP-2, MUSE, TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente) .....	475
Abbildung 4-123: Forest-Plot für den Endpunkt Lupus-Lebensqualität (QoL) – intime Beziehungen (TULIP-1, TULIP-2, MUSE, TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente) .....	475
Abbildung 4-124: Forest-Plot für den Endpunkt Lupus-Lebensqualität (QoL) – Schmerzen (TULIP-1, TULIP-2, MUSE, TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente) .....	476
Abbildung 4-125: Forest-Plot für den Endpunkt Lupus-Lebensqualität (QoL) – körperliche Gesundheit (TULIP-1, TULIP-2, MUSE, TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente).....	476
Abbildung 4-126: Forest-Plot für den Endpunkt Lupus-Lebensqualität (QoL) – Planung (TULIP-1, TULIP-2, MUSE, TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente) .....	477
Abbildung 4-127: Forest-Plot für den Endpunkt Lupus-Lebensqualität (QoL) – Körperbild (TULIP-1, TULIP-2, MUSE, TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population) ....	477
Abbildung 4-128: Forest-Plot für den Endpunkt Lupus-Lebensqualität (QoL) – Belastung für andere (TULIP-1, TULIP-2, MUSE, TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population).....	478
Abbildung 4-129: Forest-Plot für den Endpunkt Lupus-Lebensqualität (QoL) – emotionale Gesundheit (TULIP-1, TULIP-2, MUSE, TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population) .....	478
Abbildung 4-130: Forest-Plot für den Endpunkt Lupus-Lebensqualität (QoL) – Fatigue (TULIP-1, TULIP-2, MUSE, TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population).....	479
Abbildung 4-131: Forest-Plot für den Endpunkt Lupus-Lebensqualität (QoL) – intime Beziehungen (TULIP-1, TULIP-2, MUSE, TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population) .	479
Abbildung 4-132: Forest-Plot für den Endpunkt Lupus-Lebensqualität (QoL) – Schmerzen (TULIP-1, TULIP-2, MUSE, TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population) ....	480



Abbildung 4-133: Forest-Plot für den Endpunkt Lupus-Lebensqualität (QoL) – körperliche Gesundheit (TULIP-1, TULIP-2, MUSE, TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population) .....	480
Abbildung 4-134: Forest-Plot für den Endpunkt Lupus-Lebensqualität (QoL) – Planung (TULIP-1, TULIP-2, MUSE, TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population).....	481
Abbildung 4-135: Verlauf über die Zeit für den Endpunkt SF-36 v2.0 MCS (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente).....	488
Abbildung 4-136: Verlauf über die Zeit für den Endpunkt SF-36 v2.0 MCS (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population) .....	489
Abbildung 4-137: Verlauf über die Zeit für den Endpunkt SF-36 v2.0 PCS (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente).....	490
Abbildung 4-138: Verlauf über die Zeit für den Endpunkt SF-36 v2.0 PCS (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population) .....	491
Abbildung 4-139: Forest-Plot für den Endpunkt SF-36 MCS (TULIP-1, TULIP-2, MUSE, TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente).....	496
Abbildung 4-140: Forest-Plot für den Endpunkt SF-36 PCS (TULIP-1, TULIP-2, MUSE, TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente).....	496
Abbildung 4-141: Forest-Plot für den Endpunkt SF-36 MCS, Ansprechrate (TULIP-1, TULIP-2, TULIP-1+TULIP-2, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente).....	497
Abbildung 4-142: Forest-Plot für den Endpunkt SF-36 PCS, Ansprechrate (TULIP-1, TULIP-2, TULIP-1+TULIP-2, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente).....	497
Abbildung 4-143: Forest-Plot für den Endpunkt SF-36 MCS (TULIP-1, TULIP-2, MUSE, TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population).....	498
Abbildung 4-144: Forest-Plot für den Endpunkt SF-36 PCS (TULIP-1, TULIP-2, MUSE, TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population).....	498
Abbildung 4-145: Forest-Plot für den Endpunkt SF-36 MCS, Ansprechrate (TULIP-1, TULIP-2, TULIP-1+TULIP-2, ITT-Population) .....	499
Abbildung 4-146: Forest-Plot für den Endpunkt SF-36 PCS, Ansprechrate (TULIP-1, TULIP-2, TULIP-1+TULIP-2, ITT-Population) .....	499
Abbildung 4-147: Verlauf über die Zeit für den Endpunkt HAQ-Score (MUSE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente).....	504
Abbildung 4-148: Verlauf über die Zeit für den Endpunkt HAQ-Score (MUSE, ITT-Population) .....	505
Abbildung 4-149: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt jegliche UE (TULIP SLE LTE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente) .....	520
Abbildung 4-150: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt SUE (TULIP SLE LTE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente).....	521

Abbildung 4-151: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwere UE (TULIP SLE LTE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente) .....	522
Abbildung 4-152: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt UE, die zum Abbruch der Behandlung führten (TULIP SLE LTE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente).....	523
Abbildung 4-153: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt UE, die zum Tod führten (TULIP SLE LTE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente) .....	524
Abbildung 4-154: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt jegliche UE (TULIP SLE LTE, ITT-Population).....	525
Abbildung 4-155: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt SUE (TULIP SLE LTE, ITT-Population) .....	526
Abbildung 4-156: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwere UE (TULIP SLE LTE, ITT-Population).....	527
Abbildung 4-157: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt UE, die zum Abbruch der Behandlung führten (TULIP SLE LTE, ITT-Population).....	528
Abbildung 4-158: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt UE, die zum Tod führten (TULIP SLE LTE, ITT-Population).....	529
Abbildung 4-159: Forest-Plot für den Endpunkt Jegliche UE (TULIP-1, TULIP-2, MUSE, TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente).....	530
Abbildung 4-160: Forest-Plot für den Endpunkt SUE (TULIP-1, TULIP-2, MUSE, TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente).....	530
Abbildung 4-161: Forest-Plot für den Endpunkt Schwere UE (TULIP-1, TULIP-2, MUSE, TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente).....	531
Abbildung 4-162: Forest-Plot für den Endpunkt UE, die zum Abbruch der Behandlung führten (TULIP-1, TULIP-2, MUSE, TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente) .....	531
Abbildung 4-163: Forest-Plot für den Endpunkt SUE, die zum Abbruch der Behandlung führten (TULIP-1, TULIP-2, MUSE, TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente) .....	532
Abbildung 4-164: Forest-Plot für den Endpunkt Jegliche UE (TULIP-1, TULIP-2, MUSE, TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population).....	532
Abbildung 4-165: Forest-Plot für den Endpunkt SUE (TULIP-1, TULIP-2, MUSE, TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population).....	533
Abbildung 4-166: Forest-Plot für den Endpunkt Schwere UE (TULIP-1, TULIP-2, MUSE, TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population).....	533
Abbildung 4-167: Forest-Plot für den Endpunkt UE, die zum Abbruch der Behandlung führten (TULIP-1, TULIP-2, MUSE, TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population) .....	534
Abbildung 4-168: Forest-Plot für den Endpunkt SUE, die zum Abbruch der Behandlung führten (TULIP-1, TULIP-2, MUSE, TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population) .....	534

Abbildung 4-169: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Tuberkulose (inklusive latente TB) (TULIP SLE LTE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente)....	538
Abbildung 4-170: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt schwerwiegende Tuberkulose (inklusive latente TB) (TULIP SLE LTE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente) .....	539
Abbildung 4-171: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt schwere Tuberkulose (inklusive latente TB) (TULIP SLE LTE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente).....	540
Abbildung 4-172: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt nicht schwere Tuberkulose (inklusive latente TB) (TULIP SLE LTE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente) .....	541
Abbildung 4-173: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Tuberkulose (inklusive latente TB) (TULIP SLE LTE, ITT-Population) .....	542
Abbildung 4-174: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt schwerwiegende Tuberkulose (inklusive latente TB) (TULIP SLE LTE, ITT-Population) .....	543
Abbildung 4-175: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt schwere Tuberkulose (inklusive latente TB) (TULIP SLE LTE, ITT-Population) .....	544
Abbildung 4-176: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt nicht schwere Tuberkulose (inklusive latente TB) (TULIP SLE LTE, ITT-Population) .....	545
Abbildung 4-177: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Herpes Zoster (TULIP SLE LTE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente).....	551
Abbildung 4-178: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt schwerwiegender Herpes Zoster (TULIP SLE LTE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente) .....	552
Abbildung 4-179: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt schwerer Herpes Zoster (TULIP SLE LTE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente).....	553
Abbildung 4-180: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt nicht schwerer Herpes Zoster (TULIP SLE LTE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente) .....	554
Abbildung 4-181: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Herpes Zoster (TULIP SLE LTE, ITT-Population) .....	555
Abbildung 4-182: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt schwerwiegender Herpes Zoster (TULIP SLE LTE, ITT-Population) .....	556
Abbildung 4-183: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt schwerer Herpes Zoster (TULIP SLE LTE, ITT-Population).....	557
Abbildung 4-184: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt nicht schwerer Herpes Zoster (TULIP SLE LTE, ITT-Population).....	558
Abbildung 4-185: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt bösartiger Tumor (TULIP SLE LTE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente).....	564
Abbildung 4-186: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt schwerwiegender, bösartiger Tumor (TULIP SLE LTE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente).....	565
Abbildung 4-187: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt schwerer, bösartiger Tumor (TULIP SLE LTE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente) .....	566

Abbildung 4-188: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt nicht schwerer, bösartiger Tumor (TULIP SLE LTE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente).....	567
Abbildung 4-189: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt bösartiger Tumor (TULIP SLE LTE, ITT-Population) .....	568
Abbildung 4-190: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt schwerwiegender, bösartiger Tumor (TULIP SLE LTE, ITT-Population).....	569
Abbildung 4-191: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt schwerer, bösartiger Tumor (TULIP SLE LTE, ITT-Population).....	570
Abbildung 4-192: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt nicht schwerer, bösartiger Tumor (TULIP SLE LTE, ITT-Population).....	571
Abbildung 4-193: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Influenza (TULIP SLE LTE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente) .....	577
Abbildung 4-194: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt schwerwiegende Influenza (TULIP SLE LTE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente).....	578
Abbildung 4-195: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt schwere Influenza (TULIP SLE LTE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente).....	579
Abbildung 4-196: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt nicht schwere Influenza (TULIP SLE LTE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente).....	580
Abbildung 4-197: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Influenza (TULIP SLE LTE, ITT-Population).....	581
Abbildung 4-198: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt schwerwiegende Influenza (TULIP SLE LTE, ITT-Population).....	582
Abbildung 4-199: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt schwere Influenza (TULIP SLE LTE, ITT-Population) .....	583
Abbildung 4-200: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt nicht schwere Influenza (TULIP SLE LTE, ITT-Population).....	584
Abbildung 4-201: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Anaphylaxie (TULIP SLE LTE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente).....	590
Abbildung 4-202: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Anaphylaxie (TULIP SLE LTE, ITT-Population) .....	591
Abbildung 4-203: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Vaskulitis (TULIP SLE LTE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente) .....	596
Abbildung 4-204: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt schwerwiegende Vaskulitis (TULIP SLE LTE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente).....	597
Abbildung 4-205: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt schwere Vaskulitis (TULIP SLE LTE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente).....	598
Abbildung 4-206: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt nicht schwere Vaskulitis (TULIP SLE LTE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente).....	599
Abbildung 4-207: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Vaskulitis (TULIP SLE LTE, ITT-Population).....	600

Abbildung 4-208: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt schwerwiegende Vaskulitis (TULIP SLE LTE, ITT-Population).....	601
Abbildung 4-209: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt schwere Vaskulitis (TULIP SLE LTE, ITT-Population) .....	602
Abbildung 4-210: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt nicht schwere Vaskulitis (TULIP SLE LTE, ITT-Population).....	603
Abbildung 4-211: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt opportunistische Infektion (TULIP SLE LTE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente) .....	608
Abbildung 4-212: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt schwerwiegende opportunistische Infektion (TULIP SLE LTE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente) .....	609
Abbildung 4-213: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt schwere opportunistische Infektion (TULIP SLE LTE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente).....	610
Abbildung 4-214: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt nicht schwere opportunistische Infektion (TULIP SLE LTE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente).....	611
Abbildung 4-215: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt opportunistische Infektion (TULIP SLE LTE, ITT-Population).....	612
Abbildung 4-216: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt schwerwiegende opportunistische Infektion (TULIP SLE LTE, ITT-Population) .....	613
Abbildung 4-217: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt schwere opportunistische Infektion (TULIP SLE LTE, ITT-Population).....	614
Abbildung 4-218: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt nicht schwere, opportunistische Infektion (TULIP SLE LTE, ITT-Population).....	615
Abbildung 4-219: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt nicht opportunistische Infektion (TULIP SLE LTE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente) .....	620
Abbildung 4-220: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt schwerwiegende, nicht opportunistische Infektion (TULIP SLE LTE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente) .....	621
Abbildung 4-221: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt schwere, nicht opportunistische Infektion (TULIP SLE LTE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente).....	622
Abbildung 4-222: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt nicht schwere, nicht opportunistische Infektion (TULIP SLE LTE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente) .....	623
Abbildung 4-223: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt nicht opportunistische Infektion (TULIP SLE LTE, ITT-Population).....	624
Abbildung 4-224: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt schwerwiegende, nicht opportunistische Infektion (TULIP SLE LTE, ITT-Population).....	625
Abbildung 4-225: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt schwere, nicht opportunistische Infektion (TULIP SLE LTE, ITT-Population).....	626

Abbildung 4-226: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt nicht schwere opportunistische Infektion (TULIP SLE LTE, ITT-Population).....	627
Abbildung 4-227: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt MACE (TULIP SLE LTE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente).....	632
Abbildung 4-228: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt schwerwiegende MACE (TULIP SLE LTE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente).....	633
Abbildung 4-229: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt schwere MACE (TULIP SLE LTE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente).....	634
Abbildung 4-230: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt nicht schwere MACE (TULIP SLE LTE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente).....	635
Abbildung 4-231: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt MACE (TULIP SLE LTE, ITT-Population).....	636
Abbildung 4-232: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt schwerwiegende MACE (TULIP SLE LTE, ITT-Population).....	637
Abbildung 4-233: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt schwere MACE (TULIP SLE LTE, ITT-Population).....	638
Abbildung 4-234: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt nicht schwere MACE (TULIP SLE LTE, ITT-Population).....	639
Abbildung 4-235: Kaplan-Meier-Kurve der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen (TULIP SLE LTE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente).....	650
Abbildung 4-236: Kaplan-Meier-Kurve des PT Bronchitis (SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen) (TULIP SLE LTE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente).....	651
Abbildung 4-237: Kaplan-Meier-Kurve des PT Herpes Zoster (SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen) (TULIP SLE LTE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente).....	652
Abbildung 4-238: Kaplan-Meier-Kurve des PT Nasopharyngitis (SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen) (TULIP SLE LTE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente).....	653
Abbildung 4-239: Kaplan-Meier-Kurve des PT Atemwegsinfektion (SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen) (TULIP SLE LTE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente).....	654
Abbildung 4-240: Kaplan-Meier-Kurve des PT Infektion der oberen Atemwege (SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen) (TULIP SLE LTE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente).....	655
Abbildung 4-241: Kaplan-Meier-Kurve des PT Husten (SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums) (TULIP SLE LTE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente).....	656
Abbildung 4-242: Kaplan-Meier-Kurve der SOC Gefäßerkrankungen (TULIP SLE LTE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente).....	657

Abbildung 4-243: Kaplan-Meier-Kurve des PT Hypertonie (SOC Gefäßerkrankungen) (TULIP SLE LTE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente).....	658
Abbildung 4-244: Kaplan-Meier-Kurve des PT Systemischer Lupus erythematodes (SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen) (TULIP SLE LTE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente).....	659
Abbildung 4-245: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Herzerkrankungen (TULIP SLE LTE, ITT-Population) .....	660
Abbildung 4-246: Kaplan-Meier-Kurve des PT Dyspepsie (SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts) (TULIP SLE LTE, ITT-Population) .....	661
Abbildung 4-247: Kaplan-Meier-Kurve des PT Gastritis (SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts) (TULIP SLE LTE, ITT-Population) .....	662
Abbildung 4-248: Kaplan-Meier-Kurve der SOC Erkrankungen des Immunsystems (TULIP SLE LTE, ITT-Population).....	663
Abbildung 4-249: Kaplan-Meier-Kurve des PT Überempfindlichkeit (SOC Erkrankungen des Immunsystems) (TULIP SLE LTE, ITT-Population).....	664
Abbildung 4-250: Kaplan-Meier-Kurve der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen (TULIP SLE LTE, ITT-Population).....	665
Abbildung 4-251: Kaplan-Meier-Kurve des PT Bronchitis (SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen) (TULIP SLE LTE, ITT-Population) .....	666
Abbildung 4-252: Kaplan-Meier-Kurve des PT Herpes Zoster (SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen) (TULIP SLE LTE, ITT-Population) .....	667
Abbildung 4-253: Kaplan-Meier-Kurve des PT Nasopharyngitis (SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen) (TULIP SLE LTE, ITT-Population) .....	668
Abbildung 4-254: Kaplan-Meier-Kurve des PT Otitis media (SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen) (TULIP SLE LTE, ITT-Population) .....	669
Abbildung 4-255: Kaplan-Meier-Kurve des PT Atemwegsinfektion (SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen) (TULIP SLE LTE, ITT-Population) .....	670
Abbildung 4-256: Kaplan-Meier-Kurve des PT Infektion der oberen Atemwege (SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen) (TULIP SLE LTE, ITT-Population).....	671
Abbildung 4-257: Kaplan-Meier-Kurve des PT Arthralgie (SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen) (TULIP SLE LTE, ITT-Population).....	672
Abbildung 4-258: Kaplan-Meier-Kurve des PT Osteoarthritis (SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen) (TULIP SLE LTE, ITT-Population).....	673
Abbildung 4-259: Kaplan-Meier-Kurve des PT Husten (SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums) (TULIP SLE LTE, ITT-Population) .....	674
Abbildung 4-260: Kaplan-Meier-Kurve des PT systemischer Lupus erythematodes (SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen) (TULIP SLE LTE, ITT-Population) .....	675
Abbildung 4-261: Forest-Plot für den Endpunkt Flares, jeglicher Schweregrad (TULIP-1, TULIP-2, TULIP-1+TULIP-2, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente).....	681

Abbildung 4-262: Forest-Plot für den Endpunkt Flares, mild/moderat (TULIP-1, TULIP-2, TULIP-1+TULIP-2, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente).....	682
Abbildung 4-263: Forest-Plot für den Endpunkt Flares, schwer (TULIP-1, TULIP-2, TULIP-1+TULIP-2, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente).....	682
Abbildung 4-264: Forest-Plot für den Endpunkt Flares, jeglicher Schweregrad (TULIP-1, TULIP-2, TULIP-1+TULIP-2, ITT-Population) .....	683
Abbildung 4-265: Forest-Plot für den Endpunkt Flares, mild/moderat (TULIP-1, TULIP-2, TULIP-1+TULIP-2, ITT-Population) .....	683
Abbildung 4-266: Forest-Plot für den Endpunkt Flares, schwer (TULIP-1, TULIP-2, TULIP-1+TULIP-2, ITT-Population) .....	684
Abbildung 4-267: Forest-Plot für den Endpunkt C-SSRS (TULIP-1, TULIP-2, TULIP-1+TULIP-2, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente) .....	689
Abbildung 4-268: Forest-Plot für den Endpunkt C-SSRS (TULIP-1, TULIP-2, TULIP-1+TULIP-2, ITT-Population).....	689
Abbildung 4-269: Forest-Plot für den Endpunkt PHQ-8 (TULIP-1, TULIP-2, TULIP-1+TULIP-2, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente) .....	695
Abbildung 4-270: Forest-Plot für den Endpunkt PHQ-8 (TULIP-1, TULIP-2, TULIP-1+TULIP-2, ITT-Population).....	695
Abbildung 4-271: Kaplan-Meier-Kurve der Subgruppe SLEDAI-2K Score zum Screening ( $\geq 10$ Punkte) des PT Bronchitis (SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen) (TULIP SLE LTE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente).....	830
Abbildung 4-272: Kaplan-Meier-Kurve der Subgruppe SLEDAI-2K Score zum Screening für die SOC Herzerkrankungen (TULIP SLE LTE, ITT-Population) .....	831
Abbildung 4-273: Kaplan-Meier-Kurve der Subgruppe SLEDAI-2K Score zum Screening ( $\geq 10$ Punkte) des PT Bronchitis (SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen) (TULIP SLE LTE, ITT-Population) .....	832
Abbildung 4-274: Kaplan-Meier-Kurve der Subgruppe SLEDAI-2K Score zum Screening ( $\geq 10$ Punkte) des PT Arthralgie (SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen) (TULIP SLE LTE, ITT-Population).....	833
Abbildung 4-275: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	843
Abbildung 4-276: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien für indirekte Vergleiche mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	844
Abbildung 4-277: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien für indirekte Vergleiche mit der zVT Belimumab. ...	846
Abbildung 4-278 Flussdiagramm der Studie TULIP-1 .....	1003
Abbildung 4-279 Flussdiagramm der Studie TULIP-2.....	1021
Abbildung 4-280 Flussdiagramm der Studie MUSE .....	1035
Abbildung 4-281 Flussdiagramm 1 der Studie TULIP SLE LTE.....	1044
Abbildung 4-282 Flussdiagramm 2 der Studie TULIP SLE LTE.....	1044



**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ACR	<i>American College of Rheumatology</i>
ADA	<i>Anti-drug Antibodies</i>
AIS	Adenokarzinom-in-situ
ALT	Alanin-Aminotransferase
AMIS	Arzneimittel-Informationssystem
ANA	Anti-nukleäre Antikörper
AST	Aspartat-Aminotransferase
BCG	Bacille Calmette-Guerin
BICLA	<i>BILAG-based Composite Lupus Assessment</i>
BILAG	<i>British Isles Lupus Assessment Group of SLE Clinics</i>
BMI	<i>Body Mass Index</i>
CIN	Zervikale intraepitheliale Neoplasie
CIS	Karzinom-in-situ ( <i>Carcinoma in situ</i> )
CLASI	<i>Cutaneous Lupus Disease Area and Severity Index</i>
CLE	Kutaner Lupus erythematodes ( <i>Cutaneous Lupus Erythematosus</i> )
CMH	Cochran-Mantel Haenszel
CNI	Calcineurin-Inhibitor
<i>Cochrane</i>	<i>Cochrane Central Register of Controlled Trials</i>
CONSORT	<i>Consolidated Standards of Reporting Trials</i>
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung ( <i>Chronic Obstructive Pulmonary Disease</i> )
CRO	<i>Contract Research Organization</i>
CSP	Studienprotokoll ( <i>Clinical Study Protocol</i> )
CSR	Studienbericht ( <i>Clinical Study Report</i> )
C-SSRS	<i>Columbia Suicide Severity Rating Scale</i>
CTCAE	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
CYC	Cyclophosphamid
DE	Deutschland
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DNA	Desoxyribonukleinsäure ( <i>Deoxyribonucleic acid</i> )

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
dsDNA	Doppelsträngige DNA
DSM	<i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders</i>
EG	Europäische Gemeinschaft
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur ( <i>European Medicines Agency</i> )
EMBASE	<i>Excerpta Medica Database</i>
EQ-5D VAS	Visuelle Analogskala des EuroQol-5-Dimensionen-Fragebogens ( <i>EuroQol 5 Dimensions Visual Analogue Scale</i> )
EU-CTR	<i>European Union Clinical Trials Register</i>
EULAR	<i>European League Against Rheumatism</i>
FACIT-F	<i>Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue</i>
FAS	<i>Full Analysis Set</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FSH	Follikelstimulierender Hormonspiegelwert
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HAQ	<i>Health Assessment Questionnaire</i>
Hb	Hämoglobin
HBcAb	Hepatitis-B-Kern-Antikörper
HBV	Hepatitis-B-Virus
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HR	<i>Hazard Ratio</i>
HRQoL	Gesundheitsbezogene Lebensqualität ( <i>Health-related Quality of Life</i> )
ICH	<i>International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Us</i>
ICTRP	<i>International Clinical Trials Registry Platform</i>
IFN	Interferon
IFNAR	Interferon- $\alpha$ -Rezeptor
IgG1	Immunglobulin-Klasse G1
i.m.	Intramuskulär
IPD	Individuelle Patientendaten
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to Treat

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
IU	Internationale Einheit ( <i>International Unit</i> )
i.v.	Intravenös
IVRS	Interaktives stimmbasiertes System ( <i>Interactive Voice-Based System</i> )
IWRS	Interaktives webbasiertes System ( <i>Interactive Web-Based System</i> )
KG	Körpergewicht
KI	Konfidenzintervall
LLDAS	<i>Lupus Low Disease Activity State</i>
LLN	Untere Grenze des Normalen ( <i>Lower Limit of Normal</i> )
LOCF	<i>Last-Observation-Carried-Forward</i>
LS	<i>Least Squares</i>
LTE	<i>Long-term Extension</i>
MACE	<i>Major Adverse Cardiac Event</i>
MCR	<i>Major Clinical Response</i>
MCS	<i>Mental Component Score</i>
MDGA	<i>Physician Global Assessment</i>
MedDRA	<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>
MEDLINE	<i>Medical Literature Analysis and Retrieval System Online</i>
MID	<i>Minimal Important Difference</i>
mITT	Modifizierte ITT
MMF	Mycophenolat-Mofetil
MMRM	<i>Mixed Model Repeated Measurement</i>
mSRI	Modifizierter SRI
MTC	<i>Mixed Treatment Comparison</i>
MTX	Methotrexat
MW	Mittelwert
MWD	Mittelwertsdifferenz
N.A.	Keine Angabe
N.B.	Nicht berechenbar
N.E.	Nicht erreicht
NRS	<i>Numeric Rating Scale</i>
NSAR	Nicht-steroidale Antirheumatika

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
OCS	Orales Kortikosteroid ( <i>Oral Corticosteroid</i> )
OR	<i>Odds Ratio</i>
PCR	<i>Partial Clinical Response</i>
PCS	<i>Physical Component Score</i>
PGA	<i>Physician Global Assessment</i>
PHQ-8	<i>Personal Health Questionnaire Depression Scale-8</i>
PI	Hauptprüfarzt
PP	Per Protokoll
PsA	Psoriasis Arthritis
PSAS	<i>Physician's Subjective Assessment of Severity</i>
PT	<i>Preferred Terms</i> nach MedDRA
PtGA	<i>Patient Global Assessment</i>
QFT-G	QuantiFERON-TB Gold
QoL	Lebensqualität ( <i>Quality of Life</i> )
RA	Rheumatoide Arthritis
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie ( <i>Randomized Controlled Trial</i> )
RD	Risikodifferenz
RR	Relatives Risiko
SAP	Statistischer Analyseplan
s.c.	Subkutan
SD	Standardabweichung ( <i>Standard Deviation</i> )
SDI	<i>Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index</i>
SE	Standardfehler ( <i>Standard Error</i> )
SELENA	<i>Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus – National Assessment</i>
SF-36	<i>Short Form 36</i>
SGB	Sozialgesetzbuch
SLE	Systemischer Lupus erythematoses
SLEDAI	Systemischer Lupus erythematoses Krankheitsaktivitäts-Index ( <i>Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index</i> )
SLEDAI-2K	SLEDAI – <i>Revised Version</i>
SLICC	<i>Systemic Lupus International Collaborating Clinics</i>

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
SMQs	<i>Standardised MedDRA Queries</i>
SOC	<i>System Organ Class</i> nach MedDRA
SoC	Patientenindividuelle Standardtherapie ( <i>Standard of Care</i> )
SpA	Spondyloarthritis
SRI	<i>Systemic Lupus Erythematosus Responder Index</i>
STE	<i>Surrogate Threshold Effects</i>
STROBE	<i>Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology</i>
SUE	Schwerwiegendes UE
TB	Tuberkulose
TREND	<i>Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design</i>
TULIP	<i>Treatment of Uncontrolled Lupus of the IFN Pathway</i>
UE	Unerwünschtes Ereignis
UESI	Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse
ULN	Obere Grenze des Normalen ( <i>Upper Limit of Normal</i> )
VAS	Visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	Weltgesundheitsorganisation ( <i>World Health Organization</i> )
WPAI	<i>Work Productivity and Activity Impairment</i>
ZNS	Zentralnervensystem
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

#### 4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.2.5.6)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Tabellen und Abbildungen verwenden, sind diese im Tabellen- bzw. Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

## 4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 zur Verfügung.

### Fragestellung

Es wird der medizinische Nutzen und der medizinische Zusatznutzen von Anifrolumab als *Add-on*-Therapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit moderatem bis schwerem, aktivem Autoantikörper-positivem systemischem Lupus erythematodes (SLE), die bereits eine Standardtherapie erhalten, im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) bewertet.

### Patientenpopulation

Bei der Patientenpopulation handelt es sich um erwachsene PatientInnen mit moderatem bis schwerem, aktivem Autoantikörper-positivem SLE, die bereits eine Standardtherapie erhalten.

### Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zu betrachtende zVT ist: eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Organbefalls, der Vortherapie und der Krankheitsaktivität unter Auswahl der folgenden Wirkstoffe: Hydroxychloroquin/Chloroquin, nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR), Kortikosteroide, Azathioprin, Belimumab.

Da auch weitere in den Leitlinien empfohlene Therapien in der deutschen Versorgungsrealität eine bedeutende Rolle spielen, wird auch Evidenz gegenüber einer Vergleichstherapie ohne Beschränkung auf im Anwendungsgebiet in Deutschland zugelassene Arzneimittel dargestellt.

### Endpunkte

Es werden Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten der Nutzendimensionen Morbidität, Lebensqualität und Verträglichkeit herangezogen. Endpunkte der Nutzendimension Mortalität wurden in den zugrundeliegenden Studien dieses Dossiers nicht explizit erhoben. Alle Todesfälle wurden jedoch als schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) erfasst. Auf dieser Basis wurde eine *Post-hoc*-Analyse des Gesamtüberlebens durchgeführt.

- Mortalität
  - Gesamtüberleben
- Morbidität
  - *BILAG-based Composite Lupus Assessment* (BICLA)
  - *Systemic Lupus Erythematosus Responder Index* (SRI)
  - *British Isles Lupus Assessment Group* (BILAG)-2004
  - Systemischer Lupus Erythematodes Krankheitsaktivitäts-Index – *Revised Version* (SLEDAI-2K)

- Globale Einschätzung des Gesundheitszustandes durch den Arzt (PGA)
- Globale Einschätzung des Gesundheitszustandes durch die PatientIn (PtGA)
- BILAG-2004 Krankheitsschübe
- Kortikosteroid-Reduktion
- Gelenkstatus
- *Lupus Low Disease Activity State* (LLDAS)
- *Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index* (CLASI)
- *Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index* (SDI)
- *Fatigue (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue* (FACIT-F))
- Schmerzen
- EuroQol-5-Dimensionen-Fragebogen (EQ-5D) visuelle Analogskala (VAS)
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
  - Lupus-Lebensqualität (QoL)
  - *Short Form 36* (SF-36)
  - *Health Assessment Questionnaire* (HAQ)
- Verträglichkeit
  - Unerwünschte Ereignisse (UE)
  - *Flares* erhoben mittels modifiziertem *SELENA-Flare-Index*
  - *Columbia Suicide Severity Rating Scale* (C-SSRS)
  - *Personal Health Questionnaire Depression Scale-8* (PHQ-8)

### ***Studientypen***

Die Beantwortung der Fragestellung erfolgt auf Basis von randomisierten kontrollierten Studien (RCT). Bei der systematischen Informationsbeschaffung (siehe Datenquellen) konnten die multizentrischen, doppelblinden, randomisierten, Placebo-kontrollierten, parallelen Phase-II- bzw. Phase-III-Studien MUSE, TULIP-1, TULIP-2 und TULIP SLE LTE identifiziert werden. Für das vorliegende Dossier werden die Daten der drei Studien TULIP-1, TULIP-2 und MUSE kombiniert analysiert. Hierfür wird eine Meta-Analyse mit individuellen



Patientendaten, wie im Methodenpapier 6.1 des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beschrieben, verwendet.

Im vorliegenden Dossier werden die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen gegenüber der vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) festgelegten zVT dargestellt (a):

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

Ergänzend wird, unter Berücksichtigung des tatsächlichen Versorgungsgeschehens, eine weitere Population ausgewertet (b):

- a) *Intention to Treat* (ITT)-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente;
- b) ITT-Population.

### Datenquellen

Verschiedene Datenquellen wurden zur Informationsbeschaffung herangezogen. Informationsquellen waren interne Informationssysteme und Datenbanken von AstraZeneca. Zusätzlich wurde eine systematische Literaturrecherche in den Datenbanken *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE), *Excerpta Medica Database* (EMBASE) und *Cochrane Central Register of Controlled Trials* (Cochrane) durchgeführt. Zudem wurde zur Identifikation von relevanten Studien eine systematische Studienregistersuche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov (<http://www.clinicaltrials.gov/>), *European Union Clinical Trials Register* (EU-CTR) ([www.clinicaltrialsregister.eu](http://www.clinicaltrialsregister.eu)) und *International Clinical Trials Registry Platform* (ICTRP) Search Portal, Suchportal der Weltgesundheitsorganisation (WHO) (<http://apps.who.int/trialsearch/>) durchgeführt. Auf der Internetseite des G-BA und in der Studiendatenbank der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) wurde gezielt nach Einträgen zu Studien gesucht, die bereits bei der Literaturrecherche oder der Studienregistersuche für RCT mit dem zum bewertenden Arzneimittel oder für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT identifiziert wurden.

### Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Für die Auswahl relevanter Studien gemäß Fragestellung wurden die in Tabelle 4-1 dargestellten Ein-/Ausschlusskriterien festgelegt.

Tabelle 4-1: Prädefinierte Ein-/Ausschlusskriterien für die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	<b>Einschlusskriterium (Nichterfüllung führt automatisch zum Ausschluss)</b>	<b>Ausschlusskriterium</b>
	<b>E1</b>	<b>A1</b>
Patientenpopulation (Indikation) (P)	Erwachsene PatientInnen mit moderatem bis schwerem, aktivem Autoantikörperpositivem SLE, die bereits eine Standardtherapie erhalten	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PatientInnen unter 18 Jahren</li> <li>• Tierexperimentelle Studien</li> <li>• PatientInnen mit ausschließlich aktivem schwerem oder instabilem neuropsychiatrischem SLE</li> <li>• PatientInnen mit ausschließlich aktiver schwerer SLE-bedingter Nierenerkrankung (u.a. Lupusnephritis)</li> </ul>
	<b>E2</b>	<b>A2</b>
Intervention (I)	Anifrolumab (300 mg als intravenöse Infusion alle vier Wochen) zusätzlich zu einer bestehenden patientenindividuellen Standardtherapie	Dosierung von Anifrolumab entspricht nicht der Zulassung
	<b>E3</b>	<b>A3</b>
Vergleichstherapie (Kontrollgruppe) (C)	Eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Organbefalls, der Vortherapie und der Krankheitsaktivität unter Auswahl der folgenden Wirkstoffe: Hydroxychloroquin, Chloroquin, NSAR, Kortikosteroide, Azathioprin und Belimumab <sup>a</sup>	zVT ist nicht Bestandteil des Studienkomparators
	<b>E4</b>	<b>A4</b>
Endpunkte (O)	Darstellung patientenrelevanter Endpunkte der Kategorien: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mortalität</li> <li>• Morbidität</li> <li>• Gesundheitsbezogene Lebensqualität</li> <li>• Verträglichkeit</li> </ul>	Keine Darstellung patientenrelevanter Endpunkte der genannten Kategorien

	<b>Einschlusskriterium (Nichterfüllung führt automatisch zum Ausschluss)</b>	<b>Ausschlusskriterium</b>
	<b>E5</b>	<b>A5</b>
Studientypen	RCT	Andere Studientypen <sup>b</sup> : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nicht-randomisierte vergleichende Studien</li> <li>• Einarmige Studien</li> <li>• Nicht-interventionelle Studien (z.B. Beobachtungsstudien, Fall-Kontroll-Studien (<i>Case Control Studies</i>) usw.)</li> <li>• Einzelfallberichte (<i>Case Reports</i>)</li> </ul>
	<b>E6</b>	<b>A6</b>
Studiendauer	Mindestens 52 Wochen	Weniger als 52 Wochen
	<b>E7</b>	<b>A7</b>
Publikationstyp	Dokument (Vollpublikation, Bericht oder Registereintrag etc.) verfügbar, das den Kriterien des CONSORT-Statements genügt und für die Beantwortung der Fragestellung im Dossier relevante Primärdaten enthält.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reviews</li> <li>• Nachrichtenartikel</li> <li>• Meeting-Abstracts oder -Poster zu Studien, zu denen bereits Vollpublikationen vorliegen.</li> <li>• Registereinträge ohne berichtete Ergebnisse</li> <li>• In der bibliografischen Literaturrecherche identifizierte Studienregistereinträge, welche ebenfalls in der Studienregistersuche identifiziert werden.</li> </ul>
<p>a: Es werden auch Studien eingeschlossen, in denen die PatientInnen weitere leitliniengerechte Therapien im Rahmen einer patientenindividuellen Standardtherapie erhalten können.</p> <p>b: Sollten keine geeigneten RCT identifiziert werden, wird eine Ausweitung der Einschlusskriterien auf andere Studientypen in Betracht gezogen.</p> <p>CONSORT: <i>Consolidated Standards of Reporting Trials</i>; NSAR: Nicht-steroidale Antirheumatika; PICO: P: Patient; I: Intervention; C: Control; O: Outcome; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SLE: Systemischer Lupus erythematodes; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.</p>		

Als ergänzende Evidenz wird in diesem Dossier auch ein indirekter Vergleich auf Basis von RCT gegenüber dem Wirkstoff Belimumab dargestellt. Die in Abschnitt 4.2.2 aufgeführten Ein- und Ausschlusskriterien wurden definiert, um Studien zu identifizieren, die einen indirekten Vergleich auf Basis von RCT gegenüber Belimumab ermöglichen.

### **Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen**

Die Bewertung der Aussagekraft der Ergebnisse der eingeschlossenen Studien TULIP-1, TULIP-2, MUSE und TULIP SLE LTE erfolgte sowohl endpunktübergreifend (auf Studienebene) als auch endpunktspezifisch. Die Bewertung der Studien erfolgte anhand der zur

Verfügung stehenden Informationen aus dem Studienprotokoll (CSP), dem statistischen Analyseplan (SAP) sowie dem Studienbericht (CSR).

Auf Studienebene flossen Aspekte zur Erzeugung der Randomisierungssequenz, Verdeckung der Gruppenzuteilung, Verblindung der PatientIn sowie des behandelnden Arztes, ergebnisgesteuerte Berichterstattung und sonstige Aspekte auf Studienebene in die Beurteilung mit ein. Auf Endpunktebene wurden Aspekte zur Verblindung der Endpunkterheber, Umsetzung des ITT-Prinzips, ergebnisgesteuerte Berichterstattung und sonstige Aspekte auf Endpunktebene berücksichtigt. Gemäß Verfahrensordnung (VerfO) wurde das Verzerrungspotenzial als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials als „niedrig“ lag vor, wenn eine relevante Verzerrung der Ergebnisse mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden konnte.

Die Darstellung der randomisierten kontrollierten Studien erfolgt analog den Anforderungen des *Consolidated Standards of Reporting Trials* (CONSORT)-Statements. Alle Items von 2b bis 14b werden separat für jede Studie, zusammen mit einem Flow-Chart, komplett im Anhang 4-E des Dossiers nach den Anforderungen des CONSORT-Statements ausgefüllt.

Die Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte der Einzelstudien wurden einander gegenübergestellt. Hierzu wurden die Ergebnisse der in die Bewertung einbezogenen patientenrelevanten Endpunkte den in der VerfO vorgegebenen Nutzendimensionen (Mortalität, Morbidität, Lebensqualität, Verträglichkeit) zugeordnet und zusammenfassend beschrieben (Abschnitt 4.2.5.2). Ergänzend wurden Ergebnisse von Subgruppenanalysen der patientenrelevanten Endpunkte dargestellt (Abschnitt 4.2.5.5). Zudem wurde eine quantitative Zusammenfassung der Ergebnisse der Studien TULIP-1, TULIP-2 und MUSE im Rahmen einer Meta-Analyse durchgeführt (Abschnitt 4.2.5.3).

### **Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen**

Die Studien TULIP-1, TULIP-2 und MUSE bilden die Grundlage für die Bewertung des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Anifrolumab als *Add-on*-Therapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit moderatem bis schwerem, aktivem Autoantikörper-positivem SLE, die bereits eine Standardtherapie erhalten.

Die Bewertung des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Anifrolumab erfolgte in Bezug auf die patientenrelevanten Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Verträglichkeit. Diese wurden anhand der patientenrelevanten Studienendpunkte operationalisiert.

### **Zusammenführung der Ergebnisse und Ableitung des Zusatznutzens**

Der Zusatznutzen von Anifrolumab wird gegenüber der vom G-BA definierten zVT dargestellt:

- eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Organbefalls, der Vortherapie und der Krankheitsaktivität unter Auswahl der

folgenden Wirkstoffe: Hydroxychloroquin, Chloroquin, NSAR, Kortikosteroide, Azathioprin und Belimumab.

Die Ableitung des Zusatznutzens gegenüber der zVT erfolgt auf Basis der Meta-Analyse der direkt vergleichenden randomisierten Studien TULIP-1, TULIP-2 und MUSE. Aus den Studien werden aus den jeweiligen ITT-Populationen diejenigen PatientInnen herangezogen, die – außer der untersuchten Studienmedikation – ausschließlich mit in Deutschland zugelassenen Arzneimitteln behandelt wurden<sup>1</sup>. Ergänzend werden die Ergebnisse der Erweiterungsstudie (LTE) zu den Studien TULIP-1 und TULIP-2 dargestellt.

In den nutzenbewertungsrelevanten Studien erhielten alle PatientInnen eine leitliniengerechte SLE-Hintergrundtherapie, zusätzlich zu Anifrolumab bzw. Placebo. Zum Studieneinschluss waren die PatientInnen gemäß ihrer jeweiligen Krankheitsaktivität patientenindividuell suffizient und gemäß der Versorgungsrealität therapiert („Dreifach-Therapie“ zu Studieneinschluss im Vergleichsarm: mindestens 13% vs. „Dreifach-Therapie“ in der Versorgungsrealität: 13%). Das ist eine direkte Folge der Einschlusskriterien, die patientenindividuell suffizient therapierte, stabile PatientInnen forderten. Die suffiziente Einstellung der SLE-Therapie wurde auch während der Studien bestätigt: 84% der PatientInnen benötigten  $\leq 1$  Kortikosteroid-Stoßtherapie. Bei über längere Zeit stabilen SLE-PatientInnen entspricht die initiale Anhebung der Kortikosteroid-Dosis unter Beibehaltung der bestehenden Basistherapie bei einer ersten Verstärkung der Krankheitsaktivität in Form eines Schubs der etablierten, bewährten Versorgungspraxis. Die vorgelegte Evidenz bildet damit einen Vergleich mit der zVT vollumfänglich ab.

Ergänzend werden die Ergebnisse eines indirekten Vergleichs mit dem Wirkstoff Belimumab dargestellt. Da in der Versorgungsrealität Belimumab auf patientenindividueller Basis bei PatientInnen mit hoher Krankheitsaktivität (z.B. positiver Test auf Anti-dsDNA (doppelsträngige Desoxyribonukleinsäure)-Antikörper und niedriges Komplement bzw. SLEDAI >10) auch zur Anwendung kommen kann, ergänzt ein indirekter Vergleich zwischen Anifrolumab und Belimumab als *Add-on*-Therapie zu einer patientenindividuellen Standardtherapie die umfassende Datengrundlage.

In Tabelle 4-2 werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene für Anifrolumab im Vergleich zur zVT auf Basis der Ergebnisse der Meta-Analyse dargestellt.

---

<sup>1</sup> Da auch weitere in den Leitlinien empfohlene versorgungsrelevante Therapien in der deutschen Versorgungsrealität eine bedeutende Rolle spielen, werden die Ergebnisse für die gesamte ITT-Population in Abschnitt 4.3.1.3 als zusätzliche Evidenz dargestellt.

Tabelle 4-2: Zusammenfassung der fazitrelevanten Endpunkte und resultierender Zusatznutzen für die Studien TULIP-1, TULIP-2 und MUSE (Meta-Analyse), ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente

Endpunkt	Patienten mit Ereignis n/N (%) bzw. Anzahl der Patienten (N)		Effektschätzer [95%-KI] p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	Anifrolumab	zVT		
<b>Mortalität</b>				
Gesamtüberleben <sup>a</sup>	1/315 (0,3)	1/321 (0,3)	HR: 0,92 [0,06; 14,74] 0,9624	Zusatznutzen nicht belegt
<b>Morbidität</b>				
BICLA: Ansprechrate	147/315 (46,7)	100/321 (31,2)	RR: 1,49 [1,22; 1,82], 0,0001	<b>Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen</b>
Zeit bis zum anhaltenden BICLA- Ansprechen bis Woche 52 <sup>b</sup>	115/246 (46,7)	78/246 (31,7)	HR: 1,63 [1,22; 2,17], 0,0015	
SRI(4): Ansprechrate	168/315 (53,3)	130/321 (40,5)	RR: 1,34 [1,13; 1,58], 0,0008	<b>Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen</b>
SRI(8): Ansprechrate	89/300 (29,7)	46/307 (15,0)	RR: 2,04 [1,48; 2,81], <0,0001	
BILAG-2004: Ansprechrate, 15%-Verbesserung	138/246 (56,1)	109/246 (44,3)	RR: 1,26 [1,05; 1,51], 0,0120	<b>Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen</b>
MCR: Ansprechrate	67/315 (21,3)	38/321 (11,8)	RR: 1,77 [1,22; 2,55], 0,0024	
PCR: Ansprechrate	148/315 (47,0)	123/321 (38,3)	RR: 1,24 [1,03; 1,49], 0,0220	
SLEDAI-2K: Verbesserung (≥4 Punkte)	169/315 (53,7)	131/321 (40,8)	RR: 1,33 [1,13; 1,58], 0,0008	<b>Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen</b>
Verbesserung (≥8 Punkte)	89/315 (28,3)	46/321 (14,3)	RR: 2,05 [1,49; 2,83], <0,0001	
Globale Einschätzung des Gesundheitszustan- des durch den Arzt (PGA): Keine Verschlech- terung	215/315 (68,3)	179/321 (55,8)	RR: 1,23 [1,08; 1,39], 0,0012	<b>Beleg für einen geringen Zusatznutzen</b>

Endpunkt	Patienten mit Ereignis n/N (%) bzw. Anzahl der Patienten (N)		Effektschätzer [95%-KI] p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	Anifrolumab	zVT		
BILAG-2004 Krankheitsschübe: Annualisierte Rate	Anzahl Schübe 143	Anzahl Schübe 200	Rate Ratio: 0,70 [0,53; 0,92] 0,0114	<b>Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen</b>
Zeit bis zum ersten Schub	92/315 (29,2)	126/321 (39,3)	HR 0,66 [0,50; 0,86] 0,0023	
Kortikosteroid- Reduktion auf $\leq 7,5$ mg Prednison/Tag: Ansprechrate	92/167 (55,1)	51/176 (29,0)	RR: 1,94 [1,48; 2,54], <0,0001	<b>Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen</b>
Zeit bis zur Kortikosteroid- Reduktion $\leq 7,5$ mg/Tag <sup>b</sup>	88/131 (67,2)	65/129 (50,4)	HR: 1,54 [1,12; 2,13], 0,0100	
Rückgang der Gelenksymptomatik um $\geq 50\%$ : Ansprechrate (mindestens 8 schmerzhafte und geschwollene Gelenke zu Baseline)	53/100 (53,0)	43/119 (36,1)	RR: 1,43 [1,08; 1,90], 0,0136	<b>Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen</b>
Ansprechrate (mindestens 6 schmerzhafte und geschwollene Gelenke zu Baseline)	79/146 (54,1)	65/166 (39,2)	RR: 1,35 [1,07; 1,70], 0,0118	
<i>Lupus Low Disease Activity State</i> (LLDAS): Ansprechrate <sup>b</sup>	61/246 (24,8)	39/246 (15,9)	RR: 1,52 [1,06; 2,19], 0,0229	<b>Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen</b>
Veränderung des CLASI-Aktivitäts-Scores im Vergleich zu Baseline	N=262	N=241	Hedges' g -0,36 [-0,52; -0,20], <0,0001	<b>Beleg für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen</b>
<b>Verträglichkeit</b>				
<i>Gesamtraten UE</i>				
Jegliche UE	276/315 (87,6)	256/321 (79,8)	RR: 1,09 [1,01; 1,16], 0,0176	Nachteil, nicht klinisch relevant
SUE	38/315 (12,1)	61/321 (19,0)	RR: 0,66 [0,45; 0,96], 0,0318	<b>Beleg für einen geringen Zusatznutzen</b>

Endpunkt	Patienten mit Ereignis n/N (%) bzw. Anzahl der Patienten (N)		Effektschätzer [95%-KI] p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	Anifrolumab	zVT		
<i>UE von speziellem Interesse</i>				
Herpes Zoster	18/315 (5,7)	6/321 (1,9)	RR: 3,04 [1,22; 7,59], 0,0171	<b>Beleg für einen geringen Nachteil</b>
<i>UE nach SOC und PT</i>				
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen	215/315 (68,3)	181/321 (56,4)	RR: 1,21 [1,07; 1,37], 0,0020	Nachteil, nicht klinisch relevant
PT: Infektion der oberen Atemwege	49/315 (15,6)	29/321 (9,0)	RR: 1,71 [1,11; 2,65], 0,0159	Nachteil, nicht klinisch relevant
PT: Nasopharyngitis	54/315 (17,1)	29/321 (9,0)	RR: 1,84 [1,21; 2,81], 0,0044	<b>Beleg für einen geringen Nachteil</b>
PT: Bronchitis	32/315 (10,2)	15/321 (4,7)	RR: 2,16 [1,19; 3,92], 0,0109	
PT: Herpes Zoster	18/315 (5,7)	6/321 (1,9)	RR: 3,04 [1,22; 7,59], 0,0171	
PT: Atemwegsinfektion	12/315 (3,8)	1/321 (0,3)	RR: 5,54 [1,21; 25,35], 0,0273	
SOC: Augenerkrankungen	26/315 (8,3)	11/321 (3,4)	RR: 2,31 [1,14; 4,65], 0,0196	<b>Beleg für einen geringen Nachteil</b>
SOC: Gefäßerkrankungen	7/315 (2,2)	23/321 (7,2)	RR: 0,37 [0,15; 0,91], 0,0300	Vorteil, nicht klinisch relevant
<p>a: Das Gesamtüberleben wurde auf Basis der erfassten UE berechnet.</p> <p>b: Meta-Analyse TULIP-1+TULIP-2.</p> <p>BICLA: <i>BILAG-based Composite Lupus Assessment</i>; CLASI: <i>Cutaneous Lupus Disease Area and Severity Index</i>; HR: <i>Hazard Ratio</i>; ITT: <i>Intention to Treat</i>; KI: <i>Konfidenzintervall</i>; LLDAS: <i>Lupus Low Disease Activity State</i>; MCR: <i>Major Clinical Response</i>; MedDRA: <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>; PCR: <i>Partial Clinical Response</i>; PGA: <i>Physician Global Assessment</i>; PT: <i>Preferred Term</i> nach MedDRA; RR: <i>Relatives Risiko</i>; SLEDAI-2K: <i>Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index – Revised Version</i>; SOC: <i>System Organ Class</i> nach MedDRA; SRI: <i>Systemic Lupus Erythematosus Responder Index</i>; SUE: <i>Schwerwiegendes UE</i>; UE: <i>Unerwünschtes Ereignis</i>; zVT: <i>Zweckmäßige Vergleichstherapie</i>.</p>				



## ***Mortalität***

### *Gesamtüberleben*

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigen sich keine statistisch signifikanten Behandlungsunterschiede. In beiden Behandlungsarmen verstarb über den gesamten Studienzeitraum jeweils eine PatientIn. Bei SLE handelt es sich um eine chronisch entzündliche Autoimmunerkrankung, die nicht akut lebensbedrohlich ist.

## ***Morbidität***

### *BICLA*

Für die BICLA-Ansprechrates zeigt sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Anifrolumab (relatives Risiko (RR): 1,49 [95%-Konfidenzintervall (KI): 1,22; 1,82],  $p=0,0001$ ). Die Wahrscheinlichkeit, eine klinisch relevante Reduktion der Krankheitsaktivität zu erreichen, ist für PatientInnen unter *Add-on*-Therapie mit Anifrolumab somit um ca. 50% im Vergleich zur zVT, einer patientenindividuellen Standardtherapie, erhöht. Auch für die Zeit bis zum anhaltenden BICLA-Ansprechen zeigt sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Anifrolumab (*Hazard Ratio* (HR): 1,63 [95%-KI: 1,22; 2,17],  $p=0,0015$ ).

Der BICLA wurde als Instrument zur Bewertung des Behandlungserfolgs bei der Therapie von PatientInnen mit SLE entwickelt, um den therapeutischen Effekt bei einem so vielschichtigen Krankheitsbild beurteilen zu können. Ein Ansprechen beim Endpunkt BICLA, das vor allem auf dem BILAG-2004 (97 Manifestationen in 9 Organsystemen, einschließlich partieller Verbesserung) basiert, zeigt u.a.

- eine Verbesserung aller schweren und moderaten Organbewertungen (gemäß BILAG-2004) und gleichzeitig
- kein Auftreten neuer schwerer und moderater Organbewertungen (gemäß BILAG-2004) und gleichzeitig
- keine Verschlechterung der Krankheitsaktivität (SLEDAI-2K) und gleichzeitig
- keine Verschlechterung der ärztlichen Einschätzung des Schweregrads der SLE-Erkrankung (PGA).

Das häufigere Ansprechen nach BICLA unter Anifrolumab bedeutet für die PatientInnen eine Reduktion der Krankheitsaktivität in allen moderat oder schwer betroffenen Organsystemen und hat somit unmittelbare Auswirkungen auf das gesamte Spektrum der SLE-bedingten Morbidität, einschließlich des täglichen Leidensdrucks der PatientInnen. Dazu zählt neben langfristigen schwerwiegenden und irreversiblen Organschäden auch die für die PatientInnen unmittelbar spürbare klinische schwere Symptomatik.

Anifrolumab reduzierte die Krankheitsaktivität (gemäß BICLA) bei gleichzeitiger Einsparung von Kortikosteroiden in der Erhaltungstherapie. Dementsprechend werden irreversible und sich akkumulierende Schädigungen von Organen über zwei unterschiedliche patientenrelevante Mechanismen minimiert.

Das Erreichen eines Ansprechens nach BICLA stellt für die PatientInnen eine bisher nicht erreichte deutliche Abschwächung schwerwiegender Symptome und Folgeerscheinungen (irreversible Organschäden) dieser einschneidenden Erkrankung dar und steht im Einklang mit den Therapiezielen der *European League Against Rheumatism* (EULAR)-Leitlinien. Aus dem statistisch signifikanten Vorteil für den patientenrelevanten Endpunkt, Ansprechen nach BICLA, ergibt sich demnach ein **Beleg** für einen **beträchtlichen Zusatznutzen** für Anifrolumab.

### SRI

Für das Ansprechen nach SRI zeigt sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Anifrolumab sowohl für den SRI(4) (RR: 1,34 [95%-KI: 1,13; 1,58], p=0,0008) als auch für den SRI(8) (RR: 2,04 [95%-KI: 1,48; 2,81], p<0,0001). Anifrolumab steigerte die Wahrscheinlichkeit sowohl für ein SRI(4)- als auch für ein SRI(8)-Ansprechen statistisch signifikant. Eine Verbesserung von 8 Punkten im SLEDAI-2K Score (SRI(8)) stellt ein deutlich anspruchsvolleres Ziel dar als eine klinisch relevante Verbesserung von 4 Punkten (SRI(4)).

Gemäß Definition werden für den SRI(4) eine komplette Rückbildung der Symptome in einem Organsystem gefordert (4 Punkte Verbesserung). Ein SRI(8) wird nur erreicht, wenn sich zwei Organsysteme, die mit jeweils 4 Punkten bewertet werden oder eine sehr schwere, mit 8 Punkten bewertete, Organmanifestation komplett zurückbilden. Somit sind, neben dem etablierten SRI(4), die Ergebnisse zum – auf ein noch umfassenderes Ansprechen abzielenden – SRI(8) vor dem Hintergrund dieser sich patientenindividuell sehr unterschiedlich präsentierenden, progredienten Multiorganerkrankung von zusätzlichem Informationswert mit eigener Patientenrelevanz. Die SRI(8)-Ansprechwahrscheinlichkeit war mit Anifrolumab mehr als doppelt so hoch wie mit der zVT.

Der kombinierte Endpunkt SRI erfasst ein Ansprechen auf die Therapie unter Berücksichtigung der komplexen Symptomatik bei PatientInnen mit SLE sowie der vielfältigen Manifestationen der Erkrankung. Ein Ansprechen beim Endpunkt SRI, das vor allem auf dem SLEDAI-2K (24 Manifestationen in 9 Organsystemen, nur komplette Verbesserungen werden gewertet) basiert, zeigt u.a.

- eine Reduktion der Krankheitsaktivität (SLEDAI-2K) in klinisch relevantem Ausmaß und gleichzeitig
- kein Auftreten relevanter neuer schwerer Organbewertungen (gemäß BILAG-2004) und gleichzeitig
- keine Verschlechterung der ärztlichen Einschätzung des Schweregrads der SLE-Erkrankung (PGA).

Im Gegensatz zum BICLA, der eine partielle Verbesserung aller schwer/moderat betroffenen Organe für ein Ansprechen fordert, reicht für ein SRI-Ansprechen die vollständige Verbesserung eines Organs, auch bei unveränderten Befunden in den übrigen Organen. Partielle Verbesserungen einzelner Organe werden im SRI nicht gewertet.

Anifrolumab reduzierte die Krankheitsaktivität (gemäß SRI) deutlich und statistisch signifikant häufiger als eine patientenindividuelle Standardtherapie (zVT), ohne gleichzeitige negative Effekte auf weitere Organbewertungen und ohne Verschlechterung der ärztlichen Gesamteinschätzung der Erkrankung. Das Ansprechen nach SRI bildet eine ganzheitliche Verbesserung der SLE-Krankheitsaktivität ab, mit erheblicher Linderung der akut beeinträchtigenden SLE-Symptomatik sowie der Verringerung langfristiger irreversibler Organschäden. Die vorliegenden Ergebnisse zum Ansprechen nach SRI, insbesondere des SRI(8), zeigen eine bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapie relevanten Nutzens, indem ganzheitlich schwerwiegende Symptome bzw. Folgeerscheinungen (Organschäden) der Erkrankung gemildert werden. Aus dem statistisch signifikanten Vorteil für den patientenrelevanten Endpunkt Ansprechen nach SRI ergibt sich ein **Beleg** für einen **erheblichen Zusatznutzen** für Anifrolumab.

#### *BILAG-2004*

Für die BILAG-2004-Responderanalysen zum erheblichen und partiellen klinischen Ansprechen zeigt sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Anifrolumab sowohl für das erhebliche klinische Ansprechen (MCR) (RR: 1,77 [95%-KI: 1,22; 2,55], p=0,0024) als auch für das partielle klinische Ansprechen (PCR) (RR; 1,24 [95%-KI: 1,03; 1,49], p=0,0220). Die Wahrscheinlichkeit für eine MCR, die über mindestens sechs Monate anhält, ist somit für die PatientInnen unter Anifrolumab im Vergleich zur zVT um 77% erhöht. Für die Responderanalysen mit einer 15%-Verbesserung ergibt sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Anifrolumab (RR: 1,26 [95%-KI: 1,05; 1,51], p=0,0120).

Ein MCR liegt für PatientInnen vor, die in allen Organsystemen mit einer mittel- bis hochaktiven Erkrankung zu Baseline ( $\geq 1$  BILAG A- oder  $\geq 2$  BILAG B-Organbewertungen) nach 24 Wochen ein Ansprechen zeigen (BILAG C-Organbewertungen oder besser, ohne neue BILAG A- oder BILAG B-Organbewertung) und deren Ansprechen auch in Woche 52 und damit langfristig über den gesamten Reststudienzeitraum erhalten bleibt. Damit liegt in allen Organsystemen maximal nur noch eine leichte, stabile Erkrankung (BILAG C/D/E) vor, mit weitreichenden spürbar positiven Auswirkungen auf das tägliche Leben der PatientInnen. Dies bedeutet nicht nur eine spürbare Linderung der SLE-bedingten täglichen einschneidenden Symptomatik, sondern kann auch dauerhafte irreversible Schädigungen von Organen verringern.

Ein PCR ist definiert als maximal eine BILAG B-Bewertung in Woche 24 und eine Aufrechterhaltung des Ansprechens in Woche 52. Das bedeutet eine Verringerung der Krankheitsaktivität in den zuvor moderat oder stark betroffenen Organsystemen, mit Ausnahme

einer BILAG B-Bewertung, und ist somit ebenfalls ein Indikator für weitreichende Verbesserungen schwerwiegender Symptome.

Eine klinisch relevante BILAG-2004-Verbesserung, einschließlich einer dauerhaften Kontrolle der Krankheitsaktivität, stellt für die PatientInnen nicht nur eine spürbare Linderung der Erkrankung dar, sondern reduziert auch das Risiko für irreversible Organschäden beträchtlich. Aus dem statistisch signifikanten Vorteil für den patientenrelevanten Endpunkt BILAG-2004 ergibt sich somit ein **Beleg** für einen **beträchtlichen Zusatznutzen** für Anifrolumab.

#### *SLEDAI-2K*

Für die Responderanalysen zur Verbesserung des SLEDAI-2K zeigt sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Anifrolumab sowohl für eine Verbesserung um  $\geq 4$  Punkte (RR: 1,33 [95%-KI: 1,13; 1,58],  $p=0,0008$ ) als auch für eine Verbesserung um  $\geq 8$  Punkte (RR: 2,05 [95%-KI: 1,49; 2,83],  $p<0,0001$ ). Die Wahrscheinlichkeit, dass sich der SLEDAI-2K  $\geq 4$  Punkte verbessert, ist für die PatientInnen unter Anifrolumab im Vergleich zur zVT um 33% erhöht. Für den höheren Schwellenwert von mindestens 8 Punkten, also einer Verbesserung im SLEDAI-2K  $\geq 8$  Punkte, ist die Wahrscheinlichkeit um 105% erhöht.

Der SLEDAI-2K umfasst 24 SLE-bezogene Items und erhebt die Krankheitsaktivität während der vorangegangenen 28 Tage mit einem Scoring-System von null bis maximal 105 Punkten anhand von Einzelsymptomen in acht Organsystemen. 6-10 Punkte entsprechen einer moderaten, 11-19 Punkte einer hohen und  $\geq 20$  Punkte einer sehr hohen Krankheitsaktivität.

Eine Reduktion des SLEDAI-2K um mindestens 4 Punkte bedeutet eine patientenrelevante, bedeutsame Verringerung der Krankheitsaktivität, mit positiven Auswirkungen auf die tägliche belastende Symptomatik und einer Reduktion des Risikos für langfristige Organschäden.

Aus dem statistisch signifikanten Vorteil für Anifrolumab ergibt sich ein **Beleg** für einen **beträchtlichen Zusatznutzen** gegenüber der zVT, aufgrund einer bisher nicht erreichten deutlichen Verbesserung des therapie relevanten Nutzens.

#### *Globale Einschätzung des Gesundheitszustandes durch den Arzt (PGA)*

Mit Anifrolumab lag bei statistisch signifikant weniger PatientInnen keine klinisch relevante Verschlechterung des PGA (Veränderung  $<0,3$  Punkte auf einer VAS) als unter zVT vor (RR: 1,23 [95%-KI: 1,08; 1,39],  $p=0,0012$ ). Das bedeutet einen relativen Vorteil von Anifrolumab von ca. 23%.

Damit schätzen die Ärzte die Entwicklung des allgemeinen Gesundheitszustandes der moderat bis schwer erkrankten SLE-PatientInnen unter Anifrolumab deutlich besser ein als unter zVT.

Aus dem statistisch signifikanten Vorteil für Anifrolumab ergibt sich ein **Beleg** für einen **geringen Zusatznutzen** gegenüber der zVT.

### *BILAG-2004 Krankheitsschübe*

Für den Endpunkt BILAG-2004 Krankheitsschübe zeigt sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Anifrolumab sowohl für die Zeit bis zum ersten Schub (HR: 0,66 [95%-KI: 0,50; 0,86],  $p=0,0023$ ) als auch für die annualisierte Schubraterate (Rate Ratio): 0,70 [95%-KI: 0,53; 0,92],  $p=0,0114$ ). Das Risiko für die PatientInnen unter Anifrolumab einen Krankheitsschub – d.h. eine weitere akute Zunahme der moderaten bis hohen Krankheitsaktivität – zu erleiden, ist im Vergleich zur zVT somit um bis zu 34% reduziert.

Jeder Krankheitsschub ist assoziiert mit einer Exazerbation und Manifestation akuter Beschwerden sowie einer weiteren Zunahme der Krankheitsaktivität (z.B. akute Gelenkbeschwerden, schwere Erschöpfungszustände, Kopfschmerzen und Fieber) und damit einer spürbaren und unvorhersehbaren Einschränkung mit Auswirkungen auf alle Lebensbereiche der noch jungen PatientInnen. Zum anderen sind BILAG-2004 Krankheitsschübe maßgeblich für die Entstehung neuer und die Progression bestehender irreversibler Organschäden verantwortlich. Jeder Krankheitsschub erfordert zudem eine Intensivierung der medikamentösen Therapie, was häufig eine Erhöhung der Kortikosteroid-Dosis bedeutet, um dem Schub und möglichen konsekutiven Organschäden rasch entgegenzuwirken. Aufgrund dieser gravierenden Auswirkungen von BILAG-2004 Krankheitsschüben sollte nach EULAR-Empfehlungen jeder SLE-Schub nach Möglichkeit verhindert werden.

Die Reduktion von BILAG-2004 Krankheitsschüben stellt für die PatientInnen eine bedeutsame Vermeidung schwerer akuter Symptome dar und reduziert das Risiko von irreversiblen und schwerwiegenden Folgeerscheinungen (Organschäden). Aus dem statistisch signifikanten Vorteil für den Endpunkt BILAG-2004 Krankheitsschübe ergibt sich ein **Beleg** für einen **beträchtlichen Zusatznutzen** für Anifrolumab, aufgrund einer bisher nicht erreichten deutlichen Verbesserung des therapie relevanten Nutzens im Vergleich zur zVT.

### *Kortikosteroid-Reduktion auf $\leq 7,5$ mg Prednison/Tag*

Für den Endpunkt Kortikosteroid-Reduktion zeigt sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Anifrolumab (RR: 1,94 [95%-KI: 1,48; 2,54],  $<0,0001$ ). Die Wahrscheinlichkeit für die PatientInnen unter Anifrolumab eine Reduzierung der Dosierung der oralen Kortikosteroide (OCS) auf  $\leq 7,5$  mg Prednison/Tag zu erreichen, ist im Vergleich zur zVT etwa doppelt so hoch. Auch für die Zeit bis zu einer Reduzierung der OCS-Dosierung auf  $\leq 7,5$  mg Prednison/Tag zeigt sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Anifrolumab (HR: 1,54 [95%-KI: 1,12; 2,13],  $p=0,0100$ ).

Die Reduktion der OCS-Dosierung auf  $\leq 7,5$  mg Prednison/Tag in der Erhaltungstherapie bzw. das komplette Kortikosteroid-Ausschleichen ist ein zentrales und anerkanntes Behandlungsziel bei SLE. Allerdings ist der Verzicht auf Kortikosteroide aufgrund des fluktuierenden Charakters dieser heterogenen Erkrankung häufig nicht möglich. Kortikosteroide verursachen eine große Bandbreite an schweren Nebenwirkungen wie z.B. Grauer Star, Osteoporose mit

erhöhtem Frakturrisiko, Herz-Kreislaufkrankungen, Psychosen oder Infektionen. Ein längeres Überschreiten von 7,5 mg Prednison/Tag (sog. Cushing-Schwelle) ist die häufigste Ursache für die Entwicklung eines Cushing-Syndroms, was weitreichende Konsequenzen für den Gesamtstoffwechsel mit sich bringt. Der charakteristische Symptomkomplex reicht von der Stammfettsucht, Hautveränderungen, sekundärem Diabetes, Bluthochdruck, erhöhtem Thrombose- und Infektionsrisiko bis zu strukturellen Veränderungen der Skelettmuskulatur und der Knochen. Die Kortikosteroid-verursachten Toxizitäten sind dosisabhängig. Bei PatientInnen mit SLE sind Atherosklerose und neuropsychiatrische Schäden häufig auf eine anhaltende Kortikosteroidtherapie zurückzuführen. Die Kortikosteroid-induzierten Nebenwirkungen sind langfristig auch mit einer erhöhten Sterblichkeit verbunden.

Die Reduzierung der OCS-Dosierung auf  $\leq 7,5$  mg in der Erhaltungstherapie bedeutet also für die PatientInnen nicht nur eine bedeutsame Vermeidung akuter Nebenwirkungen der OCS-Therapie, sondern auch die Verhinderung der schwerwiegenden langfristigen Folgen, einschließlich irreversibler sekundärer Organschäden. Aus dem statistisch signifikanten Vorteil für den patientenrelevanten Endpunkt Kortikosteroid-Reduktion ergibt sich ein **Beleg** für einen **erheblichen Zusatznutzen** für Anifrolumab, aufgrund einer gegenüber der zVT bisher nicht erreichten großen Verbesserung des therapielevanten Nutzens.

#### *Rückgang der Gelenksymptomatik um $\geq 50\%$*

Für die Responderanalysen zum Endpunkt Gelenkstatus (Rückgang der Gelenksymptomatik um mindestens 50%) zeigt sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Anifrolumab sowohl für PatientInnen mit mindestens acht aktiv schmerzhaften und geschwollenen Gelenken (RR: 1,43 [95%-KI: 1,08; 1,90],  $p=0,0136$ ) als auch für PatientInnen mit mindestens sechs betroffenen Gelenken (RR: 1,35 [95%-KI: 1,07; 1,70],  $p=0,0118$ ). Anifrolumab steigerte die Wahrscheinlichkeit für eine Rückbildung von Schmerzen und Schwellungen in mindestens der Hälfte der betroffenen Gelenke um 43% (acht Gelenke) bzw. 35% (sechs Gelenke) gegenüber der zVT.

Gelenkbeschwerden zählen zu den häufigsten Symptomen bei PatientInnen mit SLE. 85-90% der PatientInnen mit SLE können im Verlauf der Erkrankung muskuloskelettale Manifestationen aufweisen. Schwellungen und Druckschmerzhaftigkeit der involvierten Gelenke führen zu Bewegungseinschränkungen und Limitationen alltäglicher Aktivitäten der oft noch jungen PatientInnen. Für die PatientInnen unter Anifrolumab konnte somit im Vergleich zur zVT eine Verbesserung dieser spürbaren und den Alltag massiv beeinträchtigenden Symptome erreicht werden.

Der Rückgang der Gelenksymptomatik stellt für die PatientInnen eine spürbare Linderung der Erkrankung dar. Aus dem statistisch signifikanten Vorteil für den Endpunkt Gelenkstatus ergibt sich ein **Beleg** für einen **beträchtlichen Zusatznutzen** für Anifrolumab, aufgrund einer bisher nicht erreichten deutlichen Verbesserung des therapielevanten Nutzens gegenüber der zVT.

#### *Lupus Low Disease Activity State (LLDAS)*

Für das Ansprechen nach LLDAS zeigt sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Anifrolumab (RR: 1,52 [95%-KI: 1,06; 2,19],

p=0,0229). Die Wahrscheinlichkeit unter Anifrolumab eine, für den SLE als maßgebliches Therapieziel definierte, niedrige Krankheitsaktivität zu erreichen, ist somit im Vergleich zur zVT um über 50% erhöht.

Für die PatientInnen bedeutet ein LLDAS, dass sich ihre ursprünglich moderate bis schwere SLE-Erkrankung deutlich verbessert hat (SLEDAI-2K  $\leq 4$ ; PGA  $\leq 1$ ) und dieser Zustand mit einer OCS-Dosierung auf  $\leq 7,5$  mg/Tag und ggf. gut verträglichen Standard-Erhaltungsdosen von Immunsuppressiva erhalten werden kann. Eine niedrige Krankheitsaktivität beugt schweren SLE-assoziierten Organschäden vor. Darüber hinaus ist es das Ziel der SLE-Therapie, die Dosierung von Kortikosteroiden zu reduzieren, um schwere kurz- und langfristige medikamentenassoziierte Risiken, wie z.B. kardiovaskuläre Folgeerkrankungen, Morbus Cushing oder Infektionen zu vermeiden. Daher zielt die individuelle Behandlungsstrategie beim SLE darauf ab, einen LLDAS zu erreichen, mittel- bis langfristig aufrecht zu erhalten und damit die Entstehung von Organschäden, bedingt durch eine unkontrollierte Krankheitsprogression und medikamentenassoziierte Risiken, zu verringern. Es handelt sich hier um ein Maß, mit dem das in den Leitlinien geforderte Prinzip der multi-ziel(wert)-orientierten Therapie von PatientInnen mit moderatem bis schwerem SLE, bei denen das Idealziel der Erreichung einer vollständigen Remission ohne Kortikosteroide bis auf Weiteres eher unrealistisch ist, operationalisiert wird. Insofern beleuchtet das Erreichen von LLDAS eine besonders versorgungsnaher Facette der Therapie des SLE und hat damit eine erhebliche Patientenrelevanz. Für PatientInnen mit SLE konnte sogar gezeigt werden, dass das Ausmaß der Krankheitskontrolle bei niedriger Krankheitsaktivität nahezu vergleichbar ist mit einer sich in Remission befindlichen PatientIn.

Das Erreichen eines LLDAS beschreibt ein wichtiges ganzheitliches Therapieziel in der Behandlung des SLE. Aus dem statistisch signifikanten Vorteil für den Endpunkt LLDAS ergibt sich ein **Beleg** für einen **beträchtlichen Zusatznutzen** für Anifrolumab, aufgrund einer bisher nicht erreichten deutlichen Verbesserung des therapielevanten Nutzens gegenüber der zVT.

#### *Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index (CLASI)*

Für den CLASI-Aktivitäts-Score zeigt sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Anifrolumab (Mittelwertsdifferenz von -1,40 [95%-KI: -1,96; -0,85],  $p < 0,0001$ ; Hedges' g von -0,36 [95%-KI: -0,52; -0,20],  $p = < 0,0001$ ). Dies entspricht einer Verbesserung der Hautsymptome, welche als klinisch relevant einzustufen ist.

Der CLASI-Aktivitäts-Score dokumentiert das Ausmaß von Hautveränderungen (Erythem, Schuppung/Hypertrophie) in 13 Körperregionen und bewertet jeden Bereich entsprechend der stärksten Läsion mit Punkten. Auf diese Weise ermöglicht der CLASI eine Quantifizierung der Belastung der PatientIn durch die in der Regel deutlich sichtbaren Hautsymptome und ist deshalb unmittelbar patientenrelevant.

Der Rückgang der Hautsymptomatik stellt eine für die vorrangig jüngeren PatientInnen spürbare Linderung sehr belastender sichtbarer Symptome dar. Aus dem statistisch

signifikanten und klinisch relevanten Vorteil ergibt sich ein **Beleg** für einen **nicht quantifizierbaren Zusatznutzen**.

### *Verträglichkeit*

#### *Gesamtraten UE*

Hinsichtlich der Gesamtraten zeigt sich für jegliche UE ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten von Anifrolumab (RR: 1,09 [95%-KI: 1,01; 1,16],  $p=0,0176$ ). Dieses Ergebnis ist jedoch nicht klinisch relevant.

Bei den SUE zeigt sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Anifrolumab (RR: 0,66 [95%-KI: 0,45; 0,96],  $p=0,0318$ ). Dies bedeutet, die PatientInnen unter Anifrolumab hatten im Vergleich zur zVT ein um 34% geringeres Risiko, ein SUE zu entwickeln.

Bei schweren UE, UE und SUE, die zum Abbruch der Behandlung führten und UE, die zum Tod führten, zeigen sich keine statistisch signifikanten Behandlungsunterschiede zwischen den Studienarmen.

#### *UE von speziellem Interesse und UE nach SOC und PT*

Bei der Analyse der UE von speziellem Interesse und der UE nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) nach *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA) zeigen sich statistisch signifikante Effekte sowohl zugunsten als auch zuungunsten von Anifrolumab.

Ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Anifrolumab zeigt sich in der SOC Gefäßerkrankungen (RR: 0,37 [95%-KI: 0,15; 0,91]  $p=0,0300$ ), wobei dieser Vorteil nicht klinisch relevant ist.

Ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten von Anifrolumab zeigt sich in der SOC Augenerkrankungen (RR: 2,31 [95%-KI: 1,14; 4,65],  $p=0,0196$ ) und in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen (RR: 1,21 [95%-KI: 1,07; 1,37],  $p=0,0020$ ), wobei Letztere nicht klinisch relevant ist.

Folgende PT der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen zeigen statistisch signifikante, klinisch relevante Behandlungsunterschiede zuungunsten von Anifrolumab:

- Nasopharyngitis (RR: 1,84 [95%-KI: 1,21; 2,81],  $p=0,0044$ ),
- Bronchitis (RR: 2,16 [95%-KI: 1,19; 3,92],  $p=0,0109$ ),
- Atemwegsinfektionen (RR: 5,54 [95%-KI: 1,21; 25,35],  $p=0,0273$ ),



- Herpes Zoster (RR: 3,04 [95%-KI: 1,22; 7,59], p=0,0171) (als PT-Auswertung und als UE von speziellem Interesse).

In der Gesamtbetrachtung erweist sich Anifrolumab als gut verträglich. Es ist insbesondere hervorzuheben, dass Anifrolumab – als *Add-on*-Therapie zu einer patientenindividuellen Standardtherapie – die Rate an SUE im Vergleich zur zVT statistisch signifikant reduziert. Dem stehen lediglich geringfügige Nachteile bei einzelnen, gut behandelbaren PT der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen (wie z.B. Herpes Zoster) gegenüber. Für Herpes Zoster steht beispielsweise eine effektive antivirale Therapie zur Verfügung. Außerdem kann Herpes Zoster durch Impfung vorgebeugt werden.

Es ergibt sich ein **Beleg** für einen **geringen Zusatznutzen** für Anifrolumab.

Diese Ergebnisse zur Verträglichkeit werden in der Interimanalyse der Studie SLE LTE über einen langen Beobachtungszeitraum (Mediane Beobachtungszeit 168,0 Wochen im Anifrolumab-Arm; 162,3 Wochen im zVT-Arm (ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente)) bestätigt. Demnach verändert sich das Verträglichkeitsprofil von Anifrolumab auch bei der Anwendung über mehrere Jahre nicht. Bei den SUE zeigt sich nach wie vor ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Anifrolumab (HR: 0,57 [95%-KI: 0,38; 0,86], p=0,0059). Für Herpes Zoster ergeben sich in der langfristigen Anwendung keine klinisch relevanten Nachteile. Auch vor dem Hintergrund der Variabilität der Erkrankung stützen die Ergebnisse der Studie SLE LTE die vorhandene Evidenz für die gute Verträglichkeit und Sicherheit von Anifrolumab.

### ***Ergänzende Evidenz: Indirekter Vergleich mit Belimumab***

Im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie kann auch Belimumab für einige PatientInnen eine zusätzliche Therapieoption darstellen. Das bisher einzige Biologikum zur Behandlung des SLE kann insbesondere bei hoher Krankheitsaktivität erwogen werden. Aufgrund der patientenindividuellen Therapieentscheidung, der eingeschränkten Zulassung und Leitlinienempfehlung von Belimumab (auf PatientInnen mit hoher Krankheitsaktivität (positiver Test auf Anti-dsDNA-Antikörper und niedriges Komplement bzw. SLEDAI >10)) sowie weiterer Therapie-assoziierten Limitationen, wird Belimumab in der Versorgungsrealität begrenzt eingesetzt. Nur ein kleiner Teil der PatientInnen aus den Anifrolumab-Studien hat dementsprechend im Laufe ihrer langen Krankheitsgeschichte einen Therapieversuch mit Belimumab unternommen. Da Belimumab dennoch patientenindividuell eine mögliche Therapieoption darstellen kann, ergänzt ein indirekter Vergleich zwischen Anifrolumab und Belimumab – trotz gewisser Limitationen – den in diesem Dossier präsentierten umfangreichen Evidenzkörper.

Für den indirekten Vergleich mit Belimumab zeigt sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Anifrolumab für den Endpunkt OCS-Reduktion auf  $\leq 7,5$  mg Prednison/Tag (OR: 2,27 [95%-KI: 1,04; 4,96]). Die Wahrscheinlichkeit unter der Therapie mit Anifrolumab die OCS-Dosis auf  $\leq 7,5$  mg Prednison/Tag zu reduzieren, ist im Vergleich zu Belimumab somit deutlich erhöht. Diese Reduktion hat nicht nur eine bedeutsame Vermeidung von akuten Nebenwirkungen der OCS-Therapie zur Folge, sondern verringert

auch die schwerwiegenden langfristigen Konsequenzen der Kortikosteroide. Zusätzlich kann der Wirkeintritt von Belimumab erst verzögert erfolgen, sodass die Belimumab-Therapie häufig keine schnelle Reduktion der OCS-Erhaltungsdosis möglich macht.

Auch bei den SUE zeigt sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Anifrolumab (OR: 0,46 [95%-KI: 0,23; 0,90]). Dies bedeutet, die PatientInnen unter Anifrolumab hatten im Vergleich zu Belimumab ein deutlich geringeres Risiko, ein SUE zu entwickeln.

Hinsichtlich weiterer patientenrelevanter Endpunkte zeigt sich für den indirekten Vergleich zwischen Anifrolumab und Belimumab kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied.

Der indirekte Vergleich mit Belimumab ergibt aufgrund des statistisch signifikanten Behandlungsunterschieds bei der Kortikosteroid-Reduktion und des Vorteils bei den SUE einen patientenrelevanten Vorteil für die Therapie mit Anifrolumab. Ungeachtet möglicher Limitationen des indirekten Vergleichs sowie unter Berücksichtigung der limitierten Bedeutung von Belimumab für die Versorgung von PatientInnen der vorliegenden Zielopuation ist davon auszugehen, dass der in diesem Dossier abgeleitete Zusatznutzen von Anifrolumab gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT durch die Ergebnisse des indirekten Vergleichs weiter gestützt wird.

### ***Subgruppenanalysen***

Die Subgruppenanalysen zeigen, dass für die dargestellten patientenrelevanten Endpunkte keine Modifikation des Behandlungseffektes durch die untersuchten Subgruppenfaktoren vorliegt. Der Behandlungseffekt von Anifrolumab ist über alle Subgruppen hinweg konsistent. Die in der Gesamtpopulation beobachteten Effekte sind somit auch in den untersuchten Subgruppen zu erwarten. Alle Ergebnisse der Gesamtpopulation mit den zugehörigen Ableitungen des Zusatznutzens gelten daher gleichermaßen für alle Patientensubgruppen, d.h. uneingeschränkt für die gesamte Zielpopulation.

### ***Zusammenfassung der Beschreibung des Zusatznutzens***

Für Anifrolumab zeigen sich im Vergleich zur zVT statistisch signifikante Vorteile in einer ganzen Reihe von Endpunkten aus der Kategorie Morbidität. Dazu zählen insbesondere eine niedrigere Krankheitsaktivität, die Verminderung von Symptomen (bspw. an Haut und Gelenken), Organbeteiligungen sowie BILAG-2004 Krankheitsschüben und die gleichzeitige Reduktion potenziell schädlicher Medikamente, wie z.B. Kortikosteroide. Anifrolumab reduziert die starken krankheitsbedingten Beeinträchtigungen von SLE-PatientInnen deutlich, ermöglicht das Einsparen von Kortikosteroiden und verbessert die Prognose, im Sinne der Reduktion langfristiger, häufig irreversibler, Organschäden. Damit erreichen die PatientInnen unter Anifrolumab wichtige, von der EULAR definierte, Therapieziele.

Hinsichtlich der Verträglichkeit traten unter der *Add-on*-Therapie mit Anifrolumab SUE im Vergleich zur zVT statistisch signifikant seltener auf. Diesem Vorteil stehen geringfügige

Nachteile bei einzelnen UE der SOC/PT-Analyse, wie z.B. Herpes Zoster (PT und UE von speziellem Interesse) und einigen PT aus der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, gegenüber. Diese UE waren in den meisten Fällen nicht schwer und gut behandelbar. Bei Herpes Zoster handelt es sich zudem um eine impfpräventable Erkrankung. Insgesamt belegen die Ergebnisse von vier RCT (mit einem Beobachtungszeitraum bis zu 204 Wochen) sowie auch der vorgelegte indirekte Vergleich gegenüber Belimumab die gute Verträglichkeit von Anifrolumab.

Zusammenfassend zeigt Anifrolumab als neue therapeutische Option zur Behandlung des moderaten bis schweren SLE:

- eine Reduktion der Krankheitsaktivität unter gleichzeitiger Einsparung von Kortikosteroiden;
- eine Reduktion des Auftretens von BILAG-2004 Krankheitsschüben;
- die Verbesserung organspezifischer Symptome (z.B. Gelenk- und Hautsymptomatik);
- eine Reduzierung der Häufigkeit von SUE;
- eine gute Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse sind in der Regel impfpräventabel und/oder gut behandelbar

und adressiert damit ganzheitlich die Therapieziele bei der Behandlung des SLE.

Auch im Vergleich zu Belimumab zeigen sich wichtige patientenrelevante Vorteile bei der Einsparung von Kortikosteroiden und bei der Reduktion von SUE.

Daraus lässt sich für Anifrolumab als *Add-on*-Therapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit moderatem bis schwerem, aktivem Autoantikörper-positivem systemischem Lupus erythematodes (SLE), die bereits eine Standardtherapie erhalten, ein **Beleg** für einen **beträchtlichen Zusatznutzen** ableiten.

### Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Tabelle 4-3: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten mit moderatem bis schwerem, aktivem Autoantikörper-positivem SLE als <i>Add-on</i> zu einer Standardtherapie.	<b>Beleg</b> für einen <b>beträchtlichen Zusatznutzen</b>
SLE: Systemischer Lupus erythematodes	

## 4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

### 4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (d. h. nicht nur solche, die ggf. in den relevanten Studien untersucht wurden).

Die Benennung der Vergleichstherapie in Modul 4 muss zur Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zugehörigen Modul 3 konsistent sein.

*Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.*

### Fragestellung

Saphnelo<sup>®</sup> (Anifrolumab) ist indiziert als *Add-on*-Therapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit moderatem bis schwerem, aktivem Autoantikörper-positivem SLE, die bereits eine Standardtherapie erhalten [1].

Zielsetzung dieses Dossiers ist die Bewertung des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Anifrolumab im vorliegenden Anwendungsgebiet unter Bezugnahme auf die patientenrelevanten Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, Lebensqualität sowie Verträglichkeit im Vergleich zur zVT: eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Organbefalls, der Vortherapie und der Krankheitsaktivität unter Auswahl der folgenden Wirkstoffe: Hydroxychloroquin/Chloroquin, NSAR, Kortikosteroide, Azathioprin, Belimumab [2].

Darüber hinaus wird berücksichtigt, dass weitere leitliniengerechte Therapien zu den versorgungsrelevanten Therapien im Anwendungsgebiet gehören (z.B. Methotrexat (MTX), Mycophenolat-Mofetil (MMF), Cyclophosphamid (CYC), Calcineurin-Inhibitoren (CNI) sowie Rituximab). Dementsprechend wird auch die Evidenz für PatientInnen, die weitere

leitliniengerechte Therapien erhalten, zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens herangezogen.

Die Beantwortung der Fragestellung erfolgt auf Basis von randomisierten kontrollierten Studien.

#### 4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister/ einer Studienergebnisdatenbank erfolgen, während ein Kongressabstrakt allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

*Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar. Erstellen Sie dabei für unterschiedliche Themen der Recherche (z. B. unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.*

Die im Folgenden und in Tabelle 4-4 aufgeführten Ein- und Ausschlusskriterien wurden definiert, um Studien zu identifizieren, die grundsätzlich zur Beantwortung der in Abschnitt 4.2.1 dargestellten Fragestellung geeignet sind:

##### **Patientenpopulation**

Es werden die PatientInnen berücksichtigt, die gemäß Zulassung für die Behandlung mit Anifrolumab grundsätzlich infrage kommen: Erwachsene Patienten mit moderatem bis schwerem, aktivem Autoantikörper-positivem SLE, die bereits eine Standardtherapie erhalten.

Das Anwendungsgebiet von Anifrolumab umfasst nicht:

- Den „reinen“ kutanen Lupus erythematoses (CLE): Der CLE ist – im Gegensatz zum SLE – ein rein dermatologisches Krankheitsbild, bei dem nur die Haut betroffen ist – ohne systemische Organbeteiligung.

- Den schweren aktiven Lupus des Zentralnervensystems und die schwere aktive Lupusnephritis, da der Einsatz von Anifrolumab bei diesen PatientInnen nicht untersucht wurde.<sup>2</sup>

### **Intervention**

Die zu bewertende Intervention ist Anifrolumab als *Add-on*-Therapie zu einer bestehenden patientenindividuellen Standardtherapie (SoC). Anifrolumab ist ein humaner, monoklonaler Antikörper der Immunglobulin-Klasse G1 (IgG1), der gegen den Interferon- $\alpha$ -Rezeptor (IFNAR) gerichtet ist. Die empfohlene Dosis beträgt 300 mg alle vier Wochen als intravenöse Infusion.

### **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Die zu betrachtende zVT ist: eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Organbefalls, der Vortherapie und der Krankheitsaktivität unter Auswahl der folgenden Wirkstoffe: Hydroxychloroquin/Chloroquin, NSAR, Kortikosteroide, Azathioprin, Belimumab [2].

Da auch weitere in den Leitlinien empfohlene Therapien in der deutschen Versorgungsrealität eine bedeutende Rolle spielen, wird auch Evidenz gegenüber einer Vergleichstherapie ohne Beschränkung auf im Anwendungsgebiet in Deutschland zugelassene Arzneimittel dargestellt.

### **Patientenrelevante Endpunkte**

Die Quantifizierung des medizinischen Zusatznutzens von Anifrolumab erfolgt anhand der Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit auf Grundlage der in Abschnitt 4.2.2 dargestellten patientenrelevanten Endpunkte.

### **Studientypen**

RCT bieten die höchste Ergebnissicherheit und liefern daher die zuverlässigsten Ergebnisse für die Bewertung des medizinischen Nutzens einer Intervention. Die Nutzenbewertung von Anifrolumab erfolgt auf der Basis von RCT.

### **Studiendauer**

Grundsätzlich wird für Studien zu chronischen Erkrankungen eine Studiendauer von 24 Wochen gefordert. In der im vorliegenden Anwendungsgebiet relevanten Indikation SLE wird jedoch von den Zulassungsbehörden eine längere Studiendauer als adäquat betrachtet. AstraZeneca folgt den Empfehlungen der Leitlinie der EMA zur Durchführung von klinischen Studien bei SLE und Lupusnephritis [3]. Somit werden für die Beantwortung der Fragestellung Studien mit einer Mindestdauer von einem Jahr herangezogen. Die Mindestdauer von

---

<sup>2</sup> Diese Indikation wird aktuell in separaten randomisierten Studien untersucht. Basierend darauf wird ggf. eine Erweiterung der Zulassung beantragt.

einem Jahr ermöglicht eine Bewertung unter Berücksichtigung der für den SLE charakteristischen möglichen Schwankungen der Krankheitsaktivität.

### Publikationstyp

Es werden verfügbare Vollpublikationen, Registereinträge und Ähnliches eingeschlossen, die den Kriterien des CONSORT-Statements genügende und für die Beantwortung der Dossierfragestellung relevante Primärdaten enthalten. In der bibliografischen Literaturrecherche identifizierte Studienregistereinträge für RCT, welche bereits in der Studienregistersuche identifiziert wurden, werden nicht berücksichtigt.

Tabelle 4-4: Prädefinierte Ein-/Ausschlusskriterien für die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	<b>Einschlusskriterium (Nichterfüllung führt automatisch zum Ausschluss)</b>	<b>Ausschlusskriterium</b>
	<b>E1</b>	<b>A1</b>
Patientenpopulation (Indikation) (P)	Erwachsene PatientInnen mit moderatem bis schwerem, aktivem, Autoantikörperpositivem SLE, die bereits eine Standardtherapie erhalten.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PatientInnen unter 18 Jahren</li> <li>• Tierexperimentelle Studien</li> <li>• PatientInnen mit ausschließlich aktivem schwerem oder instabilem neuropsychiatrischem SLE</li> <li>• PatientInnen mit ausschließlich aktiver schwerer SLE-bedingter Nierenerkrankung (u.a. Lupusnephritis)</li> </ul>
	<b>E2</b>	<b>A2</b>
Intervention (I)	Anifrolumab (300 mg als intravenöse Infusion alle vier Wochen) zusätzlich zu einer bestehenden patientenindividuellen Standardtherapie	Dosierung von Anifrolumab entspricht nicht der Zulassung
	<b>E3</b>	<b>A3</b>
Vergleichstherapie (Kontrollgruppe) (C)	Eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Organbefalls, der Vortherapie und der Krankheitsaktivität unter Auswahl der folgenden Wirkstoffe: Hydroxychloroquin, Chloroquin, NSAR, Kortikosteroide, Azathioprin und Belimumab <sup>a</sup>	zVT ist nicht Bestandteil des Studienkomparators
	<b>E4</b>	<b>A4</b>

	<b>Einschlusskriterium (Nichterfüllung führt automatisch zum Ausschluss)</b>	<b>Ausschlusskriterium</b>
Endpunkte (O)	Darstellung patientenrelevanter Endpunkte der Kategorien: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mortalität</li> <li>• Morbidität</li> <li>• Gesundheitsbezogene Lebensqualität</li> <li>• Verträglichkeit</li> </ul>	Keine Darstellung patientenrelevanter Endpunkte der genannten Kategorien
	<b>E5</b>	<b>A5</b>
Studientypen	RCT	Andere Studientypen <sup>b</sup> : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nicht-randomisierte vergleichende Studien</li> <li>• Einarmige Studien</li> <li>• Nicht-interventionelle Studien (z.B. Beobachtungsstudien, Fall-Kontroll-Studien (<i>Case Control Studies</i>) usw.)</li> <li>• Einzelfallberichte (<i>Case Reports</i>)</li> </ul>
	<b>E6</b>	<b>A6</b>
Studiendauer	Mindestens 52 Wochen	Weniger als 52 Wochen
	<b>E7</b>	<b>A7</b>
Publikationstyp	Dokument (Vollpublikation, Bericht oder Registereintrag etc.) verfügbar, das den Kriterien des CONSORT-Statements genügt und für die Beantwortung der Fragestellung im Dossier relevante Primärdaten enthält.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reviews</li> <li>• Nachrichtenartikel</li> <li>• Meeting-Abstracts oder -Poster zu Studien, zu denen bereits Vollpublikationen vorliegen.</li> <li>• Registereinträge ohne berichtete Ergebnisse</li> <li>• In der bibliografischen Literaturrecherche identifizierte Studienregistereinträge, welche ebenfalls in der Studienregistersuche identifiziert werden.</li> </ul>
<p>a: Es werden auch Studien eingeschlossen, in denen die PatientInnen weitere leitliniengerechte Therapien im Rahmen einer patientenindividuellen Standardtherapie erhalten können.</p> <p>b: Sollten keine geeigneten RCT identifiziert werden, wird eine Ausweitung der Einschlusskriterien auf andere Studientypen in Betracht gezogen.</p> <p>CONSORT: <i>Consolidated Standards of Reporting Trials</i>; NSAR: Nicht-steroidale Antirheumatika; PICO: P: Patient; I: Intervention; C: Control; O: Outcome; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SLE: Systemischer Lupus erythematodes; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.</p>		

Als ergänzende Evidenz wird in diesem Dossier auch ein indirekter Vergleich auf Basis von RCT gegenüber dem Wirkstoff Belimumab dargestellt. Die in Tabelle 4-5 aufgeführten Ein- und Ausschlusskriterien wurden definiert, um Studien zu identifizieren, die einen indirekten Vergleich auf Basis von RCT gegenüber Belimumab ermöglichen.



Der indirekte Vergleich gegenüber Belimumab wird ausschließlich für die ITT-Population unter Berücksichtigung der nur in Deutschland zugelassenen Medikamente dargestellt. Als Brückenkompator resultiert aus der Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Organbefalls, der Vortherapie und der Krankheitsaktivität unter Auswahl der Wirkstoffe Hydroxychloroquin/Chloroquin, NSAR, Kortikosteroide und Azathioprin, entsprechend der vom G-BA benannten zVT. Für den indirekten Vergleich können daher nur solche Studien berücksichtigt werden, die Informationen für die entsprechend behandelte Patientenpopulation enthalten.

Tabelle 4-5: Prädefinierte Ein-/Ausschlusskriterien für die Suche nach RCT mit der zVT Belimumab für indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter Studien

	<b>Einschlusskriterium (Nichterfüllung führt automatisch zum Ausschluss)</b>	<b>Ausschlusskriterium</b>
	<b>E1</b>	<b>A1</b>
Patientenpopulation (Indikation) (P)	Erwachsene PatientInnen mit moderatem bis schwerem, aktivem, Autoantikörperpositivem SLE, die bereits eine Standardtherapie erhalten.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PatientInnen unter 18 Jahren</li> <li>• Tierexperimentelle Studien</li> <li>• PatientInnen mit ausschließlich aktivem schwerem oder instabilem neuropsychiatrischem SLE</li> <li>• PatientInnen mit ausschließlich aktiver schwerer SLE-bedingter Nierenerkrankung (u.a. Lupusnephritis)</li> </ul>
	<b>E2</b>	<b>A2</b>
Intervention (I)	Belimumab (10 mg/kg Körpergewicht als intravenöse Infusion alle vier Wochen; 200 mg als subkutane Injektion wöchentlich) zusätzlich zu einer bestehenden Standardtherapie	Dosierung von Belimumab entspricht nicht der Zulassung
	<b>E3</b>	<b>A3</b>
Vergleichstherapie (Kontrollgruppe) (C)	Eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Organbefalls, der Vortherapie und der Krankheitsaktivität unter Auswahl der folgenden Wirkstoffe: Hydroxychloroquin, Chloroquin, NSAR, Kortikosteroide, Azathioprin und Belimumab <sup>a</sup>	zVT ist nicht Bestandteil des Studienkomparators
	<b>E4</b>	<b>A4</b>
Endpunkte (O)	Darstellung patientenrelevanter Endpunkte der Kategorien: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mortalität</li> <li>• Morbidität</li> <li>• Gesundheitsbezogene Lebensqualität</li> <li>• Verträglichkeit</li> </ul>	Keine Darstellung patientenrelevanter Endpunkte der genannten Kategorien

	<b>Einschlusskriterium (Nichterfüllung führt automatisch zum Ausschluss)</b>	<b>Ausschlusskriterium</b>
	<b>E5</b>	<b>A5</b>
Studientypen	RCT	Andere Studientypen <sup>b</sup> : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nicht-randomisierte vergleichende Studien</li> <li>• Einarmige Studien</li> <li>• Nicht-interventionelle Studien (z.B. Beobachtungsstudien, Fall-Kontroll-Studien (<i>Case Control Studies</i>) usw.)</li> <li>• Einzelfallberichte (<i>Case Reports</i>)</li> </ul>
	<b>E6</b>	<b>A6</b>
Studiendauer	Mindestens 52 Wochen	Weniger als 52 Wochen
	<b>E7</b>	<b>A7</b>
Publikationstyp	Dokument (Vollpublikation, Bericht oder Registereintrag etc.) verfügbar, das den Kriterien des CONSORT-Statements genügt und für die Beantwortung der Fragestellung im Dossier relevante Daten enthält <sup>b</sup> .	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reviews</li> <li>• Nachrichtenartikel</li> <li>• Meeting-Abstracts oder -Poster zu Studien, zu denen bereits Vollpublikationen vorliegen.</li> <li>• Registereinträge ohne berichtete Ergebnisse</li> <li>• In der bibliografischen Literaturrecherche identifizierte Studienregistereinträge, welche ebenfalls in der Studienregistersuche identifiziert werden.</li> </ul>
<p>a: Es werden auch Studien eingeschlossen, in denen die PatientInnen weitere leitliniengerechte Therapien im Rahmen einer patientenindividuellen Standardtherapie erhalten können.</p> <p>b: Es werden nur Studien eingeschlossen, für die zur Durchführung des indirekten Vergleichs relevante Informationen vorliegen.</p> <p>CONSORT: <i>Consolidated Standards of Reporting Trials</i>; NSAR: Nicht-steroidale Antirheumatika; PICO: P: Patient; I: Intervention; C: Control; O: Outcome; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SLE: Systemischer Lupus erythematodes; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.</p>		

### 4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

#### 4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

#### 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.2.3.2) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE (inklusive „in-process & other non-indexed citations“) und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

*Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.*

Die Recherchen für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel und für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT wurden in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und *Cochrane*

durchgeführt. Für jede einzelne Datenbank wurde eine individuell adaptierte Suchstrategie entwickelt und separat angewendet. Für MEDLINE und EMBASE wurde der Filter für RCT nach Wong 2006 (*Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity*) verwendet [4].

Die individuellen Suchstrategien, inklusive der aus jedem Suchschritt resultierenden Treffer, sind in Anhang 4-A dokumentiert. Der Prozess zur Selektion geeigneter Studien wird in Abschnitt 4.2.3.5 beschrieben. Die Ergebnisse der Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel werden in Abschnitt 4.3.1.1.2 dargestellt. Die Ergebnisse der Suche für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT werden in Abschnitt 4.3.2.1.1 dargestellt. Die im Volltext ausgeschlossenen Publikationen werden in Anhang 4-C aufgeführt.

Alle bibliografischen Literaturrecherchen wurden über die Internet-basierte Plattform Ovid (<http://ovidsp.ovid.com/>) durchgeführt. Einschränkungen bezüglich Sprache oder Jahr wurden nicht vorgenommen.

#### 4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

Eine Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern sowie Studienergebnisdatenbanken immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, [www.clinicaltrialsregister.eu](http://www.clinicaltrialsregister.eu)), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arsneimittel-informationssystem/index.html>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei

indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

Die Suche soll in jedem Studienregister/ Studienergebnisdatenbank einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister/ Studienergebnisdatenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

Für Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) und das Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

*Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.*

Die systematische Studienregistersuche für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel und für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT wurde in folgenden Studienregistern durchgeführt:

- ClinicalTrials.gov (<http://www.clinicaltrials.gov/>)
- EU-CTR ([www.clinicaltrialsregister.eu](http://www.clinicaltrialsregister.eu))
- ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO (<http://apps.who.int/trialsearch/>)

Für die Suche kam in jeder Datenbank eine auf die Suchoberfläche individuell adaptierte Suchstrategie zum Einsatz. Im Rahmen dieser Suche wurden abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfasst. Bei den verwendeten Suchstrategien wurden keine allgemeinen Einschränkungen vorgenommen. Eine detaillierte Darstellung der verwendeten Suchstrategien mit Datum und Trefferzahl erfolgt in Anhang 4-B. Das Ergebnis der systematischen Suche in den Studienregistern nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel wird in Abschnitt 4.3.1.1.3 beschrieben. Das Ergebnis der systematischen Suche in den Studienregistern für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT wird in Abschnitt 4.3.2.3.1 beschrieben. Die ausgeschlossenen Registereinträge werden im Anhang 4-D aufgeführt.

Ergänzend wurde nach in diesen Studienregistern identifizierten und für das Anwendungsgebiet relevanten Studien auch in den folgenden Studienregistern gesucht:

- Clinical Data Suchportal der EMA (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>)

- Arzneimittel-Informationssystem (AMIS)  
(<https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arszneimittel-informationssystem/index.html>)

#### 4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

Die Internetseite des G-BA ist grundsätzlich zu durchsuchen, um sicherzustellen, dass alle vorliegenden Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen von relevanten Studien in die Bewertung einfließen.

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen<sup>3</sup>. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche auf der G-BA Internetseite immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

*Beschreiben Sie nachfolgend das Vorgehen für die Suche. Benennen Sie die Wirkstoffe und die auf der Internetseite des G-BA genannten zugehörigen Vorgangsnummern, zu denen Sie eine Suche durchgeführt haben.*

*Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.*

Auf der Internetseite des G-BA wurde gezielt nach Einträgen zu Studien gesucht, die bereits bei der Literaturrecherche oder der Studienregistersuche für RCT mit dem zum bewertenden Arzneimittel oder für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT identifiziert wurden. Für Anifrolumab wurden keine relevanten Studien oder Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V identifiziert. Für den Wirkstoff Belimumab, der als Teil

<sup>3</sup> Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staack K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. *BMJ* 2015;350:h796

einer patientenindividuellen Therapie vom G-BA als zVT benannt wurde, wurde unter den Vorgangsnummern 2011-07-27-D-012 und 2019-11-15-D-499 eine Suche nach relevanten Dokumenten (Module 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, IQWiG-Nutzenbewertungen, G-BA-Beschlüsse, Tragende Gründe, Zusammenfassende Dokumentationen) durchgeführt.

Die Ergebnisse der Suche werden im Abschnitt 4.3.1.1.4 und Abschnitt 4.3.2.1.1 dargestellt.

#### 4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

*Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2, 4.2.3.3 und 4.2.3.4 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.*

Die im Zuge der systematischen Recherchen identifizierten Publikationen bzw. Einträge wurden anhand des Abstracts bzw. des Registereintrags von zwei Personen unabhängig voneinander selektiert. Hierbei wurden die jeweils in Abschnitt 4.2.2 dargelegten Ein- und Ausschlusskriterien zugrunde gelegt. Potenziell relevante Publikationen wurden anschließend im Volltext gesichtet und entsprechend dem Studienpool zugewiesen, oder unter Angabe eines Ausschlussgrunds verworfen. Diskrepanzen hinsichtlich der Relevanz einzelner Publikationen oder Registereinträge wurden im Konsens durch Diskussion oder durch Hinzuziehen einer dritten Person gelöst. Nach weiteren Informationen zu identifizierten Studien wurde anschließend auch in den Studienregistern von EMA und AMIS sowie auf der Internetseite des G-BA gesucht.

#### 4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

##### A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (*bei randomisierten Studien*)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (*bei randomisierten Studien*)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

##### B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen. Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

*Beschreiben Sie die für die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.*

Zur Bewertung der Aussagekraft der in diesem Dossier vorliegenden RCT wurde das Verzerrungspotenzial sowohl endpunktübergreifend (auf Studienebene) als auch endpunktspezifisch untersucht. Die Bewertung der Studie erfolgte anhand der zur Verfügung stehenden Informationen aus dem CSP, SAP sowie dem CSR.

Die Vorgehensweise bei der Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene richtete sich nach den Angaben der Bewertungsbögen in Anhang 4-F. Somit wurden folgende Verzerrungsaspekte untersucht:

#### **Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene:**

- Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung



- Verblindung der PatientIn sowie des behandelnden Arztes
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte auf Studienebene

#### **Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene:**

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte auf Endpunktebene

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene wurde tabellarisch zusammengefasst. Gemäß VerFO wurde das Verzerrungspotenzial als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials als „niedrig“ lag vor, wenn eine relevante Verzerrung der Ergebnisse mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden konnte. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern. Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials als „hoch“ wurde in der Bewertung des Ergebnisses für den Endpunkt berücksichtigt. In diesem Fall wurden gegebenenfalls Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Die Klassifizierung diente zur Diskussion der Aussagesicherheit der vorliegenden Daten.

### **4.2.5 Informationssynthese und -analyse**

#### **4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien**

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)<sup>4</sup>. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-<sup>5</sup> bzw. STROBE-

---

<sup>4</sup> Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.

<sup>5</sup> Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.

Statements<sup>6</sup> folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

*Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.*

Auf Basis der Angaben im CSP, SAP und CSR wurden alle Detailinformationen zum Studiendesign und den Studienergebnissen extrahiert und in den vorgegebenen und erforderlichen Tabellen in Modul 4A des Dossiers dokumentiert.

Die Darstellung der RCT erfolgt analog den Anforderungen des CONSORT-Statements. Alle Items von 2b bis 14b werden separat für jede Studie, zusammen mit einem Flow-Chart, komplett im Anhang 4-E des Dossiers nach den Anforderungen des CONSORT-Statements ausgefüllt. Alle Studienergebnisse sind in Abschnitt 4.2.5.6 dargestellt.

#### **4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien**

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

*Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.*

*Sofern zur Berechnung von Ergebnissen von Standardverfahren und –software abgewichen wird (insbesondere beim Einsatz spezieller Software oder individueller Programmierung), sind die Berechnungsschritte und ggf. verwendete Software explizit abzubilden. Insbesondere der Programmcode ist in lesbarer Form anzugeben.*

---

<sup>6</sup> Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

Der Nutzenbewertung im vorliegenden Dossier liegen die Zulassungsstudien TULIP-1, TULIP-2, MUSE und TULIP SLE LTE zugrunde. Die Ergebnisse dieser RCT werden in Abschnitt 4.3.1 dargestellt.

### **Darstellung von zwei Populationen im Dossier**

Im vorliegenden Dossier werden die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT dargestellt (a):

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

Ergänzend wird, unter Berücksichtigung des tatsächlichen Versorgungsgeschehens, eine weitere Population ausgewertet (b):

- a) ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente;
- b) ITT-Population.

### **Umsetzung der zVT**

Die Studien TULIP-1, TULIP-2, MUSE und TULIP SLE LTE schlossen suffizient therapierte, stabile PatientInnen ein, die in den jeweiligen Vergleichsarmen bereits zur Baseline entsprechend der Anforderungen der zVT eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Organbefalls, der Vortherapie und der Krankheitsaktivität erhielten. Als *Add-on* wurden die PatientInnen auf Anifrolumab oder Placebo randomisiert. Zusätzlich zur patientenindividuell suffizienten Therapie war im Studienverlauf, im Falle einer klinisch messbaren Verstärkung der Krankheitsaktivität in Form eines Schubs die Behandlung mit Kortikosteroiden zulässig (siehe auch Abschnitt 4.3.1.2.1). Dies entspricht der etablierten, bewährten Versorgungspraxis. Die zVT wurde dementsprechend adäquat umgesetzt. Dies wird im Weiteren ausführlicher erläutert.

Beim SLE handelt es sich um eine heterogen verlaufende Erkrankung. Der patientenindividuell deutlich unterschiedliche Charakter der Erkrankung erschwert ein klares und einheitliches Therapieschema. Die EULAR hat 2019 eine aktualisierte Empfehlung für das Therapiemanagement von SLE veröffentlicht. Im Allgemeinen wird eine patientenindividuelle Vorgehensweise empfohlen, die z.B. das Alter der PatientInnen, die jeweilige Krankheitsmanifestation, die patientenindividuelle Organbeteiligung und einen möglichen Kinderwunsch berücksichtigt [5]. Die therapeutischen Optionen bestehen zum Teil aus indikationsfremden (wie z.B. Zytostatika) und nicht zugelassenen Wirkstoffen (z.B. MTX, MMF, CNI), was den hohen therapeutischen Bedarf verdeutlicht.

Gemäß europäischer Leitlinien werden Antimalariamittel, wie Hydroxychloroquin/Chloroquin, als Basistherapie in der Erstlinie empfohlen, sofern keine patientenindividuellen Gründe dagegensprechen (z.B. Unverträglichkeiten). Auch Kortikosteroide werden als

Erhaltungstherapie und zur Behandlung eines akuten Krankheitsschubs, trotz bekannter schwerwiegender Nebenwirkungen, bei diesen jungen PatientInnen auf patientenindividueller Basis eingesetzt. Weiterhin haben Immunsuppressiva (z.B. Azathioprin, MTX (*Off-label*), MMF (*Off-label*)) einen hohen Stellenwert in den Leitlinien zur Behandlung des SLE, wengleich der Einsatz auch Limitationen unterliegt. Das bisher einzige Biologikum zur Behandlung des SLE, Belimumab, wird auch bei einigen PatientInnen insbesondere bei hoher Krankheitsaktivität als zusätzliche Therapiemöglichkeit erwogen. Aufgrund der patientenindividuellen Therapieentscheidung, der eingeschränkten Zulassung bzw. Leitlinienempfehlung von Belimumab (auf PatientInnen mit hoher Krankheitsaktivität (z.B. positiver Test auf Anti-dsDNA-Antikörper und niedriges Komplement bzw. SLEDAI >10)) und Therapie-assoziierten Limitationen wird Belimumab in der Versorgungsrealität, trotz Marktverfügbarkeit seit einem Jahrzehnt, nur begrenzt eingesetzt. Wegen des breiteren Anwendungsgebiets, des möglichen schnelleren Wirkeintritts und der damit verbundenen, im indirekten Vergleich gezeigten rascheren Kortikosteroid-Reduktion, werden für Anifrolumab diese Beschränkungen voraussichtlich nicht in demselben Ausmaß zutreffen.

Gemäß den Einschlusskriterien der nutzenbewertungsrelevanten Anifrolumab-Studien mussten die PatientInnen eine stabile OCS-Dosis und/oder mindestens einen der folgenden Wirkstoffe, z.B. Hydroxychloroquin, Chloroquin, Azathioprin, MMF, in stabiler Dosis zum Studieneinschluss erhalten, und wiesen trotz dieser stabilen Therapie eine gesteigerte Krankheitsaktivität auf. Dementsprechend war die Voraussetzung für die Studienteilnahme ein stabiler Krankheitszustand. Deshalb wurden auch alle PatientInnen ausgeschlossen, die in den letzten 6 Wochen vor Baseline intraartikuläre, intramuskuläre oder intravenöse Kortikosteroide erhalten hatten. Diese Behandlungsanforderungen sind auch im Einklang mit der Definition einer suffizienten, stabilen SLE-(Vor-)Therapie durch den G-BA im Rahmen der Beratung zur Planung der klinischen Studien vom 18. September 2013 [6].

Im Median lag die SLE-Diagnose der eingeschlossenen PatientInnen über 6 Jahre zurück. Innerhalb dieser langjährigen Krankheitsgeschichte wurden bei PatientInnen mit unzureichendem Ansprechen und/oder weiterem Behandlungsbedarf auf die vorbestehenden medikamentösen Therapien bereits patientenindividuelle Anpassungen der Standardtherapie gemäß ihrer individuellen klinischen Krankheitsaktivität vorgenommen. Dementsprechend erhielten in den Vergleichsarmen der Anifrolumab-Studien 27% der PatientInnen zur Baseline eine „Dreifach-Therapie“, bestehend aus Antimalariamittel, Kortikosteroid und Immunsuppressivum. Circa 50% der PatientInnen erhielten eine „Zweifach-Therapie“. Beim Zuschnitt der Studienpopulation auf PatientInnen, die im Verlauf der Studien ausschließlich in Deutschland zugelassene Wirkstoffe erhalten haben, betrug der Anteil der PatientInnen mit „Dreifach-Therapie“ circa 13% und der PatientInnen mit „Zweifach-Therapie“ rund 56%. Nicht zugelassene Wirkstoffe (vor allem Immunsuppressiva) waren zur Kontrolle der SLE-Krankheitsaktivität sogar bei circa 31% der PatientInnen erforderlich.

Rund 18% der PatientInnen beider Behandlungsgruppen wurden vor Studieneinschluss bereits weiterführend immunmodulatorisch behandelt und hatten eine zeitlich begrenzte Zusatztherapie in Form eines Biologikums erhalten. Beim Zuschnitt der Studienpopulation auf

PatientInnen, die ausschließlich in Deutschland zugelassene Wirkstoffe erhalten haben, betrug der Anteil dieser PatientInnen 17%.

In der deutschen klinischen Versorgungsrealität beträgt der Anteil der PatientInnen, die mindestens eine „Dreifach-Therapie“ erhalten, maximal 13% [7]. Dies zeigt, dass die Gesamtstudienpopulation intensiver als in der deutschen Versorgungsrealität behandelt wurde. Auch bei der nutzenbewertungsrelevanten Patientenpopulation handelt es sich um intensiv, entsprechend der deutschen Versorgungsrealität, behandelte PatientInnen. Hinzu kommt, dass die meisten PatientInnen im Laufe ihrer langen SLE-Krankheitsgeschichte weitere zusätzliche Therapien (wie z.B. Biologika) erhalten haben.

Die geringe Anzahl erforderlicher Kortikosteroid-Stoßtherapien im Verlauf der Studien bestätigt die suffiziente Einstellung der PatientInnen. Im Vergleichsarm benötigten 66% der PatientInnen (versus 73% der PatientInnen unter Anifrolumab) keine Kortikosteroid-Stoßtherapie. Lediglich eine Kortikosteroid-Stoßtherapie benötigten 18% der PatientInnen in beiden Armen (siehe Anhang 4-G). Bei über längere Zeit stabilen SLE-PatientInnen, wie in den präsentierten Studien gegeben, wird bei einer ersten Verstärkung der Krankheitsaktivität in Form eines Schubs, unter Beibehaltung der bestehenden Basistherapie in der Regel zunächst die Kortikosteroid-Dosis angehoben. Im weiteren Krankheitsverlauf kann bei weiterhin erhöhtem Kortikosteroid-Bedarf eine Re-Evaluierung der Basistherapie erfolgen. In vielen Fällen besteht ein erhöhter Kortikosteroid-Bedarf jedoch nur temporär, sodass die bestehende Basistherapie in unveränderter Form beibehalten werden kann [8, 9]. Im Kollektiv der bereits zur Baseline suffizient therapierten, stabilen PatientInnen mit langjähriger Krankheitsgeschichte steht das Vorgehen in den Studien folglich im Einklang mit der etablierten, bewährten Versorgungspraxis und den Empfehlungen internationaler Leitlinien [5].

Folglich wurden die PatientInnen in den vorliegenden Anifrolumab-Studien in Bezug auf ihre Krankheitsaktivität (moderater bis schwerer SLE) patientenindividuell suffizient (das heißt: nach heutigem Stand, unter Berücksichtigung der zur Verfügung stehenden Therapieoptionen und deren Limitationen, sowie unter Berücksichtigung des Organbefalls, der Vortherapien, und der Krankheitsaktivität patientenindividuell bestmöglich) therapiert.

Aus den genannten Gründen wird die zVT in den diesem Nutzendossier zugrundeliegenden Studien adäquat umgesetzt. Dementsprechend wird die Vergleichsgruppe als zVT-Arm bezeichnet.

Zur Ableitung des Zusatznutzens gegenüber der zVT wird, der Position des G-BA folgend, die Population herangezogen, die in den Studien ausschließlich mit in Deutschland zugelassenen Wirkstoffen behandelt wurde. Die gesamte ITT-Population wird als ergänzende Evidenz im Dossier ebenfalls dargestellt, da entsprechend den Behandlungsempfehlungen weitere Wirkstoffe, *off-label*, im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie auch im deutschen Versorgungskontext einen hohen Stellenwert besitzen.

### Charakteristika der Studienpopulationen

Zur Beschreibung der Studienpopulation der Zulassungsstudien TULIP-1, TULIP-2, MUSE und TULIP SLE LTE werden folgende Baseline-Charakteristika berücksichtigt:

- Demografie (Alter, Geschlecht, Abstammung, Ethnie, geografische Region, Gewicht, Größe, *Body Mass Index* (BMI))
- Krankheitsspezifische Baseline-Charakteristika (Zeit von der SLE-Diagnose bis zur Randomisierung (Monate), SLEDAI-2K-Score, klinischer SLEDAI-2K-Score, *Adjudication Scoring* (BILAG), BILAG-2004-Globaler-Score, PGA-Score, CLASI-Aktivitäts-Score, CLASI-Schadens-Score, Gelenksbeschwerden (aktiv geschwollene, schmerzhafte Gelenke), SDI-Globaler-Score, cushingoide Erscheinungen, Resultat von Typ I Interferon (IFN)-Gensignatur-Test, Anti-dsDNA-Level, anti-nukleäre Antikörper (ANA), Komplement C3-Level, Komplement C4-Level, Komplement CH50-Level, OCS-Dosis, *Anti-drug Antibodies* (ADA)-Resultat, andere immunmodulatorische Medikation, Raucherstatus, Hintergrundmedikation (Kortikosteroide, Antimalariamittel, Immunsuppressiva).

### Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten

Folgende Endpunkte aus den Zulassungsstudien TULIP-1, TULIP-2, MUSE und TULIP SLE LTE werden bei der Nutzenbewertung im vorliegenden Dossier berücksichtigt:

- Mortalität
  - Gesamtüberleben
- Morbidität
  - *BILAG-based Composite Lupus Assessment* (BICLA)
  - *Systemic Lupus Erythematosus Responder Index* (SRI)
  - *British Isles Lupus Assessment Group* (BILAG)-2004
  - Systemischer Lupus Erythematosus Krankheitsaktivitäts-Index (SLEDAI)-2K
  - Globale Einschätzung des Gesundheitszustandes durch den Arzt (PGA)
  - Globale Einschätzung des Gesundheitszustandes durch die PatientIn (PtGA)
  - BILAG-2004 Krankheitsschübe
  - Kortikosteroid-Reduktion
  - Gelenkstatus
  - *Lupus Low Disease Activity State* (LLDAS)

- *Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index (CLASI)*
- *Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index (SDI)*
- *Fatigue (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue (FACIT-F))*
- Schmerzen
- EuroQol-5-Dimensionen-Fragebogen (EQ-5D) VAS
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
  - Lupus-Lebensqualität (QoL)
  - *Short Form 36 (SF-36)*
  - *Health Assessment Questionnaire (HAQ)*
- Verträglichkeit
  - Unerwünschte Ereignisse (UE)
  - Modifizierter *SELENA-Flare-Index*
  - *Columbia Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS)*
  - *Personal Health Questionnaire Depression Scale-8 (PHQ-8)*

## **Mortalität**

### ***Gesamtüberleben***

Zur Darstellung der Mortalität wird der Endpunkt Gesamtüberleben herangezogen.

### *Operationalisierung*

Das Gesamtüberleben war kein präspezifizierter Endpunkt. Alle Todesfälle wurden jedoch als SUE erfasst. Auf dieser Basis wurde eine *Post-hoc*-Analyse des Gesamtüberlebens durchgeführt.

### *Validität und Patientenrelevanz*

Das dem Endpunkt Tod der PatientIn zugrunde liegende Ereignis ist eindeutig und objektiv bewertbar. Der Endpunkt ist unbestritten patientenrelevant. Bei SLE handelt es sich um eine chronisch entzündliche Autoimmunerkrankung, die heutzutage durch medikamentöse Behandlung in der Regel nicht akut lebensbedrohlich ist [10].

## Morbidität

### *BILAG-based Composite Lupus Assessment (BICLA)*

Beim BICLA handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt zur Erfassung der Morbidität bei PatientInnen mit SLE, der sich aus den drei Messinstrumenten SLEDAI-2K, BILAG-2004 und PGA zusammensetzt (eine detaillierte Beschreibung der Einzelkomponenten wird bei den jeweiligen Endpunkten gegeben).

#### *Operationalisierung*

Ein Ansprechen gemäß BICLA ist vorliegend wie folgt definiert:

- Verbesserung aller Baseline BILAG-2004 A- und B- Organbewertungen UND
- keine Verschlechterung der Krankheitsaktivität in anderen Organsystemen (keine neuen BILAG-2004 A ( $\geq 1$ ) oder B ( $\geq 2$ )) UND
- keine Verschlechterung von Baseline in SLEDAI-2K (kein Anstieg  $>0$  Punkte) UND
- keine Verschlechterung im PGA (maximale Zunahme von  $<0,30$  Punkten vom Ausgangswert auf einer 3-Punktskala) UND
- kein dauerhaftes Abbrechen der Studienbehandlung UND
- keine Behandlung durch beschränkt einsetzbare Medikamente über die laut Protokoll erlaubten Dosis-Grenzwerte hinaus.

Zur Analyse des Endpunkts werden die Responderrate sowie die Zeit bis zum anhaltenden Ansprechen untersucht.

#### *Validität und Patientenrelevanz*

Der BICLA wurde in der klinischen Phase-II-Studie von Wallace et al. (2012) als Instrument zur Bewertung des Behandlungserfolgs bei PatientInnen mit SLE entwickelt. Dabei wurde gezeigt, dass der BICLA ein sensitives, klinisch aussagekräftiges zusammengesetztes Instrument für die Beurteilung der SLE-Krankheitsaktivität ist [11]. Aufgrund seiner klinischen Relevanz wurde und wird der BICLA als primärer Endpunkt in Phase-II- und Phase-III-Studien in der Indikation SLE eingesetzt [12-16]. Auch die EMA empfiehlt den BICLA als Instrument zur Beurteilung der Wirkung auf die Krankheitsaktivität vor dem Hintergrund, dass sich der therapeutische Effekt mit einzelnen Indizes bei einem so vielschichtigen Krankheitsbild nicht ausreichend beurteilen lässt [3].

Beim BICLA wird im Gegensatz zum SRI der BILAG stärker gewichtet. Die Stärke des BICLA besteht darin, dass sowohl partielle als auch vollständige Verbesserungen in verschiedenen Organsystemen erfasst werden können. Dabei werden alle Organsysteme gleichgewichtet bewertet [12, 17-19].

Ein durch den BICLA erfasstes Ansprechen resultiert in einer ganzen Reihe von SLE-spezifischen Faktoren, die für die PatientInnen und die klinische Praxis hoch relevant sind. Dazu zählen u.a. eine Verringerung von Krankheitsschüben, eine Reduktion der Kortikosteroid-



Dosis und der Krankheitsaktivität, positive Auswirkungen auf patientenbezogene Ergebnisse, wie schwere Erschöpfung (Fatigue) und den physischen/mentalenden Zustand, eine reduzierte Häufigkeit von Facharzt- und Notaufnahmebesuchen sowie von Hospitalisierungen [20]. Die dauerhafte Verringerung der Krankheitsaktivität ist das übergeordnete Therapieziel bei der Behandlung von PatientInnen mit SLE [21, 22]. Beispielsweise konnte in einer Kohortenstudie bei den PatientInnen, die für mindestens zwei aufeinanderfolgende Jahre einen Zustand niedriger Krankheitsaktivität erreichten, eine signifikant geringere Organschädigung im Vergleich zum Rest der Kohorte beobachtet werden [23]. Auch EULAR erklärt eine niedrige Krankheitsaktivität und die Verhinderung von Schüben als maßgebliche Behandlungsziele [5]. Darüber hinaus fordert die EMA als therapeutisches Ziel von jeder Dauertherapie eine klinisch relevante Verringerung der Krankheitsaktivität und empfiehlt den BICLA sowie den SRI zur Erhebung der Krankheitsaktivität als Endpunkte in klinischen Studien [3].

Im Verfahren zur frühen Nutzenbewertung von Belimumab wurde der Kombinationsendpunkt SRI und damit auch alle seine Einzelkomponenten (SLEDAI-2K, BILAG und PGA), die ebenfalls Teil des BICLA sind, als patientenrelevant erachtet [24].

Aus den vorgenannten Gründen ist der BICLA zur ganzheitlichen Erhebung der Krankheitsaktivität ein patientenrelevanter Endpunkt.

### ***Systemic Lupus Erythematosus Responder Index (SRI)***

Beim SRI handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt zur Erfassung der Morbidität bei PatientInnen mit SLE, der sich aus den drei Messinstrumenten SLEDAI-2K, BILAG-2004 und PGA zusammensetzt (eine detaillierte Beschreibung der Einzelkomponenten wird bei den jeweiligen Endpunkten gegeben).

#### *Operationalisierung*

Ein Ansprechen gemäß SRI(4)/SRI(8) ist wie folgt definiert:

- Reduktion des SLEDAI-2K  $\geq 4 / \geq 8$  Punkte vom Ausgangswert. Eine Reduktion um  $\geq 4$  Punkte gilt als erreicht, wenn die Abnahme des Scores im Vergleich zum Ausgangswert mindestens 4/8 Punkte beträgt UND
- keine neue BILAG A- oder höchstens eine neue BILAG B-Organbewertung im Vergleich zum Ausgangswert UND
- keine Verschlechterung im PGA (maximale Zunahme von  $< 0,30$  Punkten vom Ausgangswert auf einer 3-Punktskala) UND
- kein dauerhaftes Abbrechen der Studienbehandlung UND
- keine Behandlung durch beschränkt einsetzbare Medikamente über die laut Protokoll erlaubten Dosis-Grenzwerte hinaus.

Zur Analyse des Endpunkts wird die Responderrate gemäß SRI(4) und SRI(8) untersucht.

### *Validität und Patientenrelevanz*

Der SRI ist evidenzbasiert, beruht auf den Daten der Phase-II-Studie LBSL02 (NCT00071487) und wurde in Zusammenarbeit mit *Food and Drug Administration* (FDA) und EMA entwickelt [25]. Er wurde im vorliegenden Anwendungsgebiet als Endpunkt bereits in zahlreichen klinischen Studien erhoben, da er als kombinierter Endpunkt in der Lage ist, ein Ansprechen auf die Therapie unter Berücksichtigung der komplexen Symptomatik bei PatientInnen mit SLE sowie der vielfältigen Manifestationen der Erkrankung, zu erfassen [12, 26, 27]. Auch die EMA empfiehlt den SRI als validiertes Instrument zur Beurteilung der Wirkung auf die Krankheitsaktivität vor dem Hintergrund, dass einzelne Indizes nicht ausreichend sind, um den therapeutischen Effekt bei einem so vielschichtigen Krankheitsbild zu beurteilen [3].

Die Therapie des SLE zielt darauf ab, klinische Parameter positiv zu beeinflussen, Organschäden zu verhindern und die Lebensqualität der PatientInnen zu verbessern. Dazu zählt die Kontrolle der Krankheitsaktivität in allen Organsystemen und die Reduktion der Schubhäufigkeit, wodurch die Symptome des SLE abgemildert werden können [5]. Der SRI bewertet ähnlich wie der BICLA das Ausmaß der Krankheitsaktivität, das Ausmaß der Organbeteiligung und die Gesamtbeurteilung des Krankheitsschweregrads durch den Arzt. Nach dem SRI besteht eine Verbesserung der Erkrankung, wenn eine Reduktion der Krankheitsaktivität und keine Verschlechterung in den beteiligten Organen zu verzeichnen sind und sich die ärztliche Beurteilung des Krankheitsschweregrads nicht verschlechtert hat. Zudem besteht ein Zusammenhang von Krankheitsaktivität und Organschäden, die häufig auch auf eine Langzeitbehandlung mit Kortikosteroiden zurückzuführen ist. Daher wird im vorliegenden Dossier bei der Auswertung der SRI(4)/SRI(8)-Ansprechrate die Baseline-OCS-Dosis als Stratifizierungsfaktor berücksichtigt.

Der SRI stellt nach Einschätzung des G-BA einen patientenrelevanten Endpunkt zur Erfassung der Morbidität im vorliegenden Anwendungsgebiet dar [24].

### *Relevanz von SRI(8)*

Eine Reduktion des SRI von mindestens 4 Punkten im SLEDAI-2K-Score wird als klinisch relevant und bedeutsam für die Bestimmung einer geringeren Krankheitsaktivität angesehen [28]. Um eine Verbesserung der Krankheitsaktivität insbesondere bei PatientInnen mit schlechterem Gesundheitszustand noch umfassender zu beurteilen, wird in klinischen Studien auch ein modifizierter SRI mit höherem Schwellenwert für den SLEDAI-2K herangezogen [29, 30].

Gemäß Definition werden für den SRI(4) eine komplette Rückbildung der Symptome in einem Organsystem gefordert (4 Punkte Verbesserung). Ein SRI(8) wird nur erreicht, wenn sich zwei Organsysteme, die mit jeweils 4 Punkten bewertet werden oder eine sehr schwere, mit 8 Punkten bewertete, Organmanifestation komplett zurückbilden. Somit sind, neben dem etablierten SRI(4), die Ergebnisse zum – auf ein noch umfassenderes Ansprechen abzielenden – SRI(8) vor dem Hintergrund dieser sich patientenindividuell sehr unterschiedlich präsentierenden, progredienten Multiorganerkrankung von zusätzlichem Informationswert mit eigener Patientenrelevanz. Da eine Verbesserung um 8 Punkte zudem schwerer erreicht werden

kann, ermöglicht der SRI(8) auch eine deutlichere Differenzierung zwischen Respondern und Non-Respondern [29, 30].

Aus den vorgenannten Gründen ist der SRI zur ganzheitlichen Erhebung der Krankheitsaktivität ein patientenrelevanter Endpunkt.

### ***Gegenüberstellung von SRI und BICLA***

Sowohl der SRI als auch der BICLA sind kombinierte Endpunkte zur Erfassung einer Veränderung der Krankheitsaktivität, der Organbeteiligungen und der ärztlichen Beurteilung des Krankheitsschweregrads. Die Heterogenität der Erkrankung spiegelt sich auch in der Erfassung der Symptome, der Krankheitsaktivität und Organbeteiligungen bei der Verwendung komplexer Kombinationsendpunkte wider. Sowohl der SRI als auch der BICLA werden als definierte Endpunkte in multizentrischen Studien zum SLE verwendet und von der EMA zur Erfassung der Krankheitsaktivität empfohlen [3, 12-16, 29]. Der SRI legt seinen Schwerpunkt dabei auf die Reduktion im SLEDAI-2K-Score, der eine unterschiedliche Gewichtung der Organsysteme vorsieht. Im Gegensatz dazu stützt sich der BICLA verstärkt auf den BILAG, der die verschiedenen Organsysteme gleich gewichtet bewertet. Somit fordert der BICLA eine teilweise Verbesserung in allen Organen, wohingegen beim SRI die vollständige Verbesserung eines Organs, auch bei unveränderten Befunden in den übrigen Organen, ausreichend sein kann. Partielle Verbesserungen einzelner Organe werden im SRI nicht gewertet.

Diese Unterschiede können je nach verwendetem Instrument dazu führen, dass die Bewertung, ob eine PatientIn auf die Therapie anspricht, voneinander abweichen kann [19].

Aufgrund der Heterogenität der Erkrankung und der patientenindividuellen Therapieziele ist es zur Abbildung der Verbesserung des komplexen Krankheitsgeschehens essenziell, verschiedene Beurteilungsverfahren der Krankheitsaktivität anzuwenden. Folgerichtig sind beide Endpunkte in der vorliegenden Nutzenbewertung bewertungsrelevant.

Im Folgenden werden die Einzelkomponenten BILAG-2004, SLEDAI-2K und PGA beschrieben.

### ***British Isles Lupus Assessment Group (BILAG)-2004***

Der BILAG-2004 erfasst die Krankheitsaktivität nach Organsystemen bei PatientInnen mit SLE.

#### ***Operationalisierung***

Der BILAG-2004 wird in unterschiedlichen Operationalisierungen ausgewertet – als Index (Globaler Score) sowie nach *Major Clinical Response* (MCR) und *Partial Clinical Response* (PCR).

Der BILAG-2004 setzt sich aus 97 Items in neun definierten Organsystemen (allgemeine körperliche Verfassung, Haut und Schleimhäute, Gehirn und Nervensystem, Muskulatur und Skelett, Herz und Lunge, Verdauungstrakt, Augen, Nieren und Blut) zusammen. Jedes Item wird mit einem Score von 0-4 bewertet (0 Punkte: nicht vorhanden; 1 Punkt: verbessert;

2 Punkte: unverändert, 3 Punkte: schlechter und 4 Punkte: neu aufgetreten) und jedes der neun Systeme in A, B, C, D oder E kategorisiert:

- A: Sehr aktive Erkrankung, bei der eine Behandlung mittels Immunsuppressiva und/oder Prednison >20 mg/Tag oder vergleichbarem Medikament benötigt wird
- B: Moderate Erkrankung mit niedrigerer Dosis oraler Kortikosteroide, topischer Kortikosteroide, topischer Immunsuppressiva, Antimalariamittel und/oder NSAR
- C: Leichte, stabile Erkrankung
- D: Keine Krankheitsaktivität, aber das Organsystem war bereits früher betroffen
- E: Keine aktuelle oder frühere Krankheitsaktivität.

Durch das Zusammenaddieren der numerischen Score-Äquivalente für jedes Organsystem wird der BILAG-2004-Globaler-Score berechnet.

Zur Analyse des Endpunkts werden das erhebliche klinische Ansprechen (MCR) und das partielle klinische Ansprechen (PCR) anhand des BILAG-2004 analysiert. Ein MCR liegt für PatientInnen vor, die mit einer aktiven Erkrankung zu Baseline ( $\geq 1$  BILAG-2004 A- oder  $\geq 2$  BILAG-2004 B-Organbewertungen) nach 24 Wochen ein Ansprechen zeigen (BILAG-2004 C-Organbewertung oder besser, ohne neue BILAG-2004 A- oder BILAG-2004 B-Organbewertung) und das Ansprechen in den Wochen 24 bis 52 anhielt (keine neuen BILAG-2004-A/B-Bewertungen). Ein PCR ist definiert als höchstens eine BILAG-2004 B-Bewertung (oder besser) zu Woche 24 und ein anhaltendes Ansprechen ohne eine neue BILAG-2004 A-Bewertung oder mehr als eine neue BILAG-2004 B-Bewertung bis Woche 52.

Darüber hinaus wird mittels einer Responderanalyse die Rate der PatientInnen mit mindestens einer BILAG A- oder BILAG B-Organbewertung analysiert, sowie einer Responderanalyse mit einer 15%-Verbesserung durchgeführt. Zudem wird die Veränderung gegenüber Baseline untersucht.

#### *Validität und Patientenrelevanz*

Der verwendete BILAG-2004 wurde durch das BILAG entwickelt und ist ein weithin akzeptiertes und in SLE-Studien häufig eingesetztes Messinstrument [31]. Die Validierung des BILAG-2004 erfolgte in einer multizentrischen Querschnittsstudie mit 369 PatientInnen, die eine Korrelation zwischen einer, anhand des BILAG-2004 (Gesamtscore A und B), festgestellten aktiven Erkrankung und einer signifikant intensivierten Therapie (*Odds Ratio* (OR) 19,3,  $p < 0,01$ ) zeigte. Dabei lag sowohl die Sensitivität als auch die Spezifität bei über 80% [32]. Weiterhin wurde die Sensitivität zur Beurteilung einer Veränderung in der Krankheitsaktivität in einer longitudinalen Studie mit 347 PatientInnen mit SLE nachgewiesen. Dabei war die Verbesserung, also ein niedrigerer Score beim BILAG-2004, mit einer intensiveren Therapie assoziiert [32]. Der BILAG-2004 ist somit geeignet, die Veränderung der Krankheitsaktivität über die Organbeteiligung bei PatientInnen mit SLE zu erfassen [31, 33].

Die Auswertungen nach MCR und PCR werden von der EMA für die primäre Wirksamkeitsanalyse empfohlen [34]. Da bei einem Großteil der PatientInnen mit SLE eine komplette Remission (Abwesenheit von Krankheitsaktivität und keine SLE-spezifische Medikation notwendig) nicht erreicht werden kann, stellt bereits eine lang anhaltende Reduktion der Krankheitsaktivität einen bedeutsamen Nutzen bei SLE-PatientInnen mit aktiver Erkrankung zu Studienbeginn dar [3]. Es konnte zudem gezeigt werden, dass eine Verbesserung einer BILAG-A- oder -B-Organbewertung zu C oder D statistisch signifikant mit einer Reduktion der SLE-spezifischen Therapie wie Kortikosteroide assoziiert ist [35]. Das MCR und PCR wurden in zahlreichen klinischen Studien und Publikationen angewandt und validiert [36-41].

Im Verfahren zu Belimumab bewertete auch der G-BA den Kombinationsendpunkt SRI – und damit auch alle seine Einzelkomponenten wie z.B. den BILAG-2004 – als patientenrelevant [24].

Aus den vorgenannten Gründen ist der BILAG-2004 zur Erhebung der Krankheitsaktivität auf Basis der Organbewertung ein patientenrelevanter Endpunkt.

### ***Systemischer Lupus Erythematoses Krankheitsaktivitäts-Index – Revised Version (SLEDAI-2K)***

Der SLEDAI-2K ist ein Instrument zur Erfassung der Krankheitsaktivität.

#### *Operationalisierung*

Der SLEDAI-2K umfasst 24 SLE-bezogene Items und erhebt die Krankheitsaktivität während der vorangegangenen 28 Tage anhand eines Scoring-Systems von null bis maximal 105 Punkte. Er bewertet anhand von Einzelsymptomen acht Organsysteme (Gehirn und Nervensystem, Herz und Lunge, Blut und Fieber, Immunsystem, Haut und Schleimhäute, Muskulatur und Skelett, Nieren, Blutgefäße). Jedes Symptom wird auf einer Punkteskala von 1-8 bewertet. Basierend auf der Vergabe der Punkte erfolgt eine Einteilung in keine (SLEDAI-2K 0), milde (SLEDAI-2K 1-5), moderate (SLEDAI-2K 6-10), hohe (SLEDAI-2K 11-19) und sehr hohe (SLEDAI-2K  $\geq 20$ ) Krankheitsaktivität.

Zur Analyse des Endpunkts werden Ansprechraten (Verbesserung um  $\geq 4$  bzw.  $\geq 8$  Punkte) sowie die Veränderung gegenüber Baseline untersucht.

#### *Validität und Patientenrelevanz*

Der SLEDAI-2K ist ein validiertes Instrument zur Erfassung der Krankheitsaktivität bei SLE und findet – zusammen mit dem BILAG-2004 – auch Berücksichtigung in den europäischen Leitlinien [5, 32, 42]. Darüber hinaus wurde der SLEDAI-2K gegenüber dem SLEDAI im Rahmen einer Kohortenuntersuchung mit 960 PatientInnen in der Toronto-Datenbank validiert. Dabei ergab sich eine hohe Korrelation zwischen den beiden Versionen ( $r=0,97$ ,  $p=0,0001$ ) [32, 42]. Die Reliabilität des SLEDAI-2K wurde mit einer Übereinstimmung für jedes der Items zwischen 81,7% und 100% von Isenberg et al (2000) nachgewiesen [43]. Der SLEDAI-2K gehört neben dem BILAG-2004 zu den am häufigsten eingesetzten Instrumenten, um eine globale Bewertung der Erkrankung in klinischen Studien zum SLE durchzuführen [31].

Zur Erfassung der Krankheitsaktivität mit Hilfe des SLEDAI-2K werden Symptome und Befunde der ärztlichen Untersuchungen wie beispielsweise Sehstörungen, Fieber, entzündlicher Hautausschlag, Haarausfall, Schleimhautgeschwüre sowie Gelenkbeteiligung erfasst [44]. Die Stärken des SLEDAI-2K sind sein einfaches und praktikables Scoring-System und seine hohe Eignung eine klinisch bedeutsame Krankheitsaktivität zu bestimmen, um darauf basierend das notwendige patientenindividuelle therapeutische Vorgehen festzulegen. Gleichmaßen eignet sich der SLEDAI-2K zur Erfassung einer Krankheitsaktivitätsveränderung im Sinne einer Verbesserung oder auch einer Verschlechterung. Die klinische Relevanzschwelle ist definiert als eine Abnahme des Punktescores um mindestens 4 Punkte (Verbesserung des SLEDAI-2K-Score  $\geq 4$  Punkte) [3, 45].

Der SLEDAI-2K berücksichtigt eine persistierende aktive Erkrankung und ermöglicht eine Differenzierung von neuen und rezidiven Ereignissen [18, 32]. Da die Krankheitsaktivität, erhoben über den SLEDAI-2K vorrangig Symptome der SLE-Erkrankung erfasst, ist dieser Endpunkt per se patientenrelevant. Zudem ist die Krankheitsaktivität bei PatientInnen mit SLE mit der Entwicklung langfristiger irreversibler Organschäden verbunden. Die Patientenrelevanz ist auch vonseiten des G-BA anerkannt, da im Verfahren zu Belimumab, der Kombinationsendpunkt SRI – und damit auch all seine Einzelkomponenten – als patientenrelevant bewertet wurden [24, 46].

Aus den vorgenannten Gründen ist der SLEDAI-2K zur Erhebung der Krankheitsaktivität auf Basis der Einzelsymptome der beteiligten Organe ein patientenrelevanter Endpunkt.

### ***Physician Global Assessment (PGA)***

Beim PGA wird die Einschätzung des Schweregrads der SLE-Erkrankung durch den Arzt über eine VAS ermittelt.

#### *Operationalisierung*

Der Arzt bewertet auf einer VAS von 0 (keine Erkrankung) bis 3 (schwere Erkrankung) den Schweregrad der SLE-Erkrankung. Eine Abnahme des PGA-Wertes entspricht somit einer Verbesserung im ärztlichen Gesamturteil.

Zur Analyse des Endpunkts wird der Anteil an PatientInnen ohne Verschlechterung verglichen zu Baseline sowie die Veränderung gegenüber Baseline untersucht.

#### *Validität und Patientenrelevanz*

Die EULAR empfiehlt das PGA im Rahmen des Therapiemanagements zur Überwachung der Erkrankung bei PatientInnen mit SLE [5, 47]. Das PGA ist ein sensitiver und klinisch praktikabler Index, bei dem der behandelnde Arzt auf einer VAS von 0 bis 3 Punkten die Ausprägung der Erkrankung bei der PatientIn (0: nicht vorhanden, 1: mild, 2: moderat, 3: schwer) bewertet. Steigt der Wert um mindestens einen Punkt, wird dies als leichter/moderater Krankheitsschub eingestuft [47, 48]. Ein schwerer Schub besteht bei einer Zunahme von 2,5 Punkten [49, 50]. Eine klinisch bedeutsame Verschlechterung besteht bei einer Erhöhung im Vergleich zum Ausgangswert um mindestens 0,3 Punkte [51].

Eine systematische Übersichtsarbeit von Chessa et al (2020) bestätigt die Validität und Praktikabilität des PGA, welcher als Endpunkt in zahlreichen Studien mit PatientInnen mit SLE verwendet wurde [47].

Der vom Arzt bewertete Gesamtzustand der PatientIn mittels PGA ist als unmittelbar patientenrelevant anzusehen. Dies erkannte der G-BA auch im Verfahren zu Belimumab an, in dem er den Kombinationsendpunkt SRI – und damit auch all seine Einzelkomponenten – als patientenrelevant bewertete [24, 46].

Aus den vorgenannten Gründen ist das PGA zur Erhebung des Schweregrads der Erkrankung ein patientenrelevanter Endpunkt.

### ***Globale Einschätzung des Gesundheitszustandes durch die PatientIn (PtGA)***

Beim PtGA wird die patientenberichtete globale Einschätzung des Gesundheitszustandes über eine VAS ermittelt.

#### *Operationalisierung*

Der PtGA wird mittels einer VAS erfasst. Die PatientInnen wurden gebeten, ihre Verfassung unter Berücksichtigung des Gesundheitszustandes auf einer 100 mm VAS zu bewerten („*Considering all the ways in which illness and health conditions may affect you at this time, please make a mark below to show how you are doing*“). Wobei ein Wert von 0 mm „sehr gut (*very well*)“ und ein Wert von 100 mm „sehr schlecht (*very poorly*)“ bedeutet.

Zur Analyse des Endpunkts wird die Veränderung gegenüber Baseline untersucht.

#### *Validität und Patientenrelevanz*

Das PtGA gibt direkt wieder, wie die PatientIn selbst die Auswirkungen der Krankheit bzw. des Gesundheitszustandes auf ihre allgemeine Verfassung bewertet. Der patientenberichtete globale Gesundheitszustand stellt somit für die Nutzenbewertung einen patientenrelevanten Endpunkt dar. Die Erfassung über eine VAS ist in klinischen Studien etabliert und wird – beispielsweise beim EQ-5D – auch vom G-BA akzeptiert.

Aus den vorgenannten Gründen ist das PtGA zur Erhebung des patientenberichteten Gesundheitszustandes ein patientenrelevanter Endpunkt.

### ***BILAG-2004 Krankheitsschübe***

Der Endpunkt BILAG-2004 Krankheitsschübe erfasst mittels BILAG-2004 erhobene Krankheitsschübe.

#### *Operationalisierung*

Ein mittels BILAG-2004 erhobener Krankheitsschub ist definiert als entweder ein oder mehr neue A- oder zwei oder mehr neue B-Organbewertungen im Vergleich zur vorherigen Visite.

Zur Analyse des Endpunkts wird sowohl die Zeit bis zum ersten BILAG-2004 Krankheitsschub als auch die annualisierte Schubrate dargestellt.

### *Validität und Patientenrelevanz*

Die Validität des BILAG-2004 wurde bereits bei der Beschreibung des Endpunkts diskutiert. Mit dem BILAG-2004 kann neben der Krankheitsaktivität auch die Erfassung bzw. der Ausschluss von Krankheitsschüben während des Beobachtungszeitraums erfolgen [52]. Die hier verwendete Schubdefinition spiegelt sich auch in den EULAR-Empfehlungen wider: Ein Schub bedeutet eine messbare Zunahme der Krankheitsaktivität gemäß Organbewertungen nach BILAG-2004, die eine Änderung bzw. Anpassung der Behandlung notwendig macht [5]. Auch die EMA spezifiziert die Kriterien für einen Schub als das Hinzukommen einer neuen BILAG A- oder einer bzw. zwei neuer BILAG B-Organbewertungen. Einen Erhalt des Ansprechens definiert sie als Ausbleiben eines Krankheitsschubs über den Zeitraum von zwölf Monaten [3].

*Real-World*-Daten einer international durchgeführten Studie von Touma et al. (2020) zeigen, dass PatientInnen, die in den vorangegangenen zwölf Monaten einen Krankheitsschub erlitten, einen schlechteren Gesundheitszustand, verstärktes Auftreten von Fatigue sowie stärkere allgemeine Arbeitsbeeinträchtigungen aufwiesen im Vergleich zu PatientInnen, die keinen Krankheitsschub erfuhren [53]. Eine Untersuchung von Squance et al. (2014) beschreibt außerdem, dass PatientInnen mit Krankheitsschub insbesondere unter akuten Gelenksbeschwerden (70,0%) und Erschöpfungszuständen (67,5%) leiden. Darüber hinaus werden die PatientInnen oftmals von Kopfschmerzen (23,8%) und Fieber (13,8%) geplagt [54]. Zusätzlich zur verstärkten akuten SLE-Symptomatik sind Krankheitsschübe maßgeblich für die Entstehung irreversibler Organschäden verantwortlich. Jeder Krankheitsschub trägt zur Kumulation von Organschäden bei und ist jeweils mit einem deutlich verschlechterten Krankheitsverlauf assoziiert [5]. Jeder Krankheitsschub verlangt nach einer Intensivierung der medikamentösen Therapie sowie regelhaft der Erhöhung der Kortikosteroid-Dosierung [55].

Sowohl die akuten Beschwerden, die mit jedem Krankheitsschub einhergehen als auch die entstehenden zukünftigen Risiken durch Kumulation von Organschäden sowie möglichen Nebenwirkungen durch die Intensivierung der medikamentösen Therapie und insbesondere der Kortikosteroid-Dosis verdeutlichen die klinische Relevanz von Krankheitsschüben für die betroffenen PatientInnen. Deshalb ist die Verhinderung von Schüben ein wichtiges Therapieziel in den EULAR-Empfehlungen – jeder Schub (unabhängig vom Schweregrad) sollte verhindert werden, da jeder Schub zu weiterem Organschaden beiträgt.

In vergangenen Verfahren betrachtete auch der G-BA die Vermeidung von Schüben in der Behandlung von SLE mittels BILAG-2004 als patientenrelevanten Endpunkt [24, 46].

Aus den genannten Gründen stellen BILAG-2004 Krankheitsschübe einen patientenrelevanten Endpunkt dar.

### ***Kortikosteroid-Reduktion***

Der Endpunkt Kortikosteroid-Reduktion erfasst den Anteil der PatientInnen mit einer relevanten Kortikosteroid-Dosisreduktion auf  $\leq 7,5$  mg Prednison/Tag oder Äquivalent (im Folgenden ist auch ohne den Zusatz „oder Äquivalent“ immer auch eine dem Prednison äquivalente OCS-Gabe umfasst).



### *Operationalisierung*

Bei PatientInnen mit OCS-Dosis  $\geq 10$  mg Prednison (oder Äquivalent)/Tag zu Baseline wurde eine Kortikosteroid-Reduktion wie folgt definiert:

Studien TULIP-1 und TULIP-2:

- OCS  $\leq 7,5$  mg Prednison (oder Äquivalent)/Tag zu Woche 40 UND
- OCS-Dosis bleibt zwischen Woche 40 und Woche 52  $\leq 7,5$  mg Prednison (oder Äquivalent)

Studie MUSE:

- OCS-Dosis am Tag 281 ist kleiner oder gleich der OCS-Dosis am Tag 169 UND
- OCS-Dosis wurde nicht erhöht zwischen Tag 309 und Tag 365 UND
- OCS  $\leq 7,5$  mg Prednison/Tag zu Tag 365

PatientInnen, die die Studienbehandlung dauerhaft abgebrochen oder eine Behandlung durch beschränkt einsetzbare Medikamente über die laut Protokoll erlaubten Dosis-Grenzwerte hinaus erhalten haben, wurden als Non-Responder gewertet.

Zur Analyse des Endpunkts wird die Ansprechrate (Kortikosteroid-Reduktion auf  $\leq 7,5$  mg Prednison/Tag) sowie die Zeit bis zur Kortikosteroid-Reduktion  $\leq 7,5$  mg/Tag untersucht.

### *Validität und Patientenrelevanz*

Die Reduktion der OCS-Dosierung auf  $\leq 7,5$  mg Prednison/Tag oder die geringst mögliche Dosierung bzw. das gemäß Leitlinie anzustrebende Absetzen der Kortikosteroidtherapie ist aufgrund der erheblichen, häufig irreversiblen Nebenwirkungen einer langfristigen Kortikosteroidtherapie ein zentrales und anerkanntes Behandlungsziel bei SLE [3, 5, 55-57]. In klinischen Studien wird daher häufig untersucht, inwieweit neue SLE-Therapien die Reduktion der Kortikosteroid-Dosis ermöglichen [58].

In der Therapie des SLE ist es von zentraler Bedeutung, eine niedrige Krankheitsaktivität zu erreichen, Krankheitsschübe zu vermeiden und eine Verschlechterung der Erkrankung bzw. die Krankheitsprogression so weit wie möglich zu verhindern, da daraus starke Beeinträchtigungen für die PatientInnen, beispielsweise durch schmerzhafte Gelenkentzündungen bis hin zu lebensbedrohlichen Organschädigungen (z.B. Nierenversagen), resultieren können [59, 60]. Zur Vermeidung und vor allem zur Behandlung von akuten Krankheitsschüben werden standardmäßig Kortikosteroide eingesetzt, die abhängig vom Schweregrad des Krankheitsschubs auch hochdosiert zum Einsatz kommen und die effektivste Behandlung darstellen, um eine schnelle Kontrolle der Krankheitsaktivität zu erreichen [55].

Allerdings verursachen Kortikosteroide, insbesondere in der Langzeittherapie, eine große Bandbreite an klinisch bedeutsamen Nebenwirkungen wie beispielsweise Osteoporose,

Cushing, Psychosen oder Infektionen [61]. Bei einer dauerhaften Einnahme auch niedrig dosierter Kortikosteroide steigt das Risiko v.a. für die Entwicklung von Grauem Star, Osteoporose mit erhöhtem Frakturrisiko und Herz-Kreislaufkrankungen [62]. Eine Dosierung von 7,5 mg Prednison/Tag gilt als sogenannte Cushing-Schwelle. Ein Überschreiten dieser Schwelle ist die häufigste Ursache für die Entwicklung eines iatrogenen Cushing-Syndroms, welches weitreichende Konsequenzen nicht nur für den Stoffwechsel mit sich bringt. Der charakteristische Symptomkomplex reicht von der Stammfettsucht und Hautveränderungen (z.B. Akne und/oder Hautatrophie) bis zur Entwicklung von sekundärem Diabetes mellitus, Hypertonie, einem erhöhten Thrombose- und Infektionsrisiko sowie strukturellen Veränderungen der Skelettmuskulatur und der Knochen [63].

Mehrere Beobachtungsstudien belegen, dass die Kortikosteroid-verursachten Toxizitäten u.a. abhängig von der Dosierung sind [55, 64, 65]. Beispielsweise berichteten Gladman et al (2003), dass die innerhalb von zehn Jahren entwickelte Atherosklerose und dem daraus resultierenden Risiko für Herz-Kreislaufkrankungen sowie neuropsychiatrische Schäden bei PatientInnen mit SLE höchstwahrscheinlich auf eine anhaltende Kortikosteroidtherapie zurückzuführen sind [65]. Trotz der bekannten schwerwiegenden Nebenwirkungen, kommen für eine anhaltende Kontrolle der Krankheitsaktivität trotzdem immer noch Kortikosteroide als Erhaltungstherapie – oft auch über einen langen Zeitraum – zum Einsatz [66]. Aber das konkrete und von den Behandlungsempfehlungen formulierte Ziel bei der Behandlung von PatientInnen mit SLE ist, die Dosis an Kortikosteroiden soweit wie möglich zu reduzieren und bestenfalls abzusetzen, um die damit verursachten Nebenwirkungen, die auch mit einer erhöhten Sterblichkeit verbunden sind, zu verringern [55, 67].

Die Reduktion der Dosierung von Kortikosteroiden auf  $\leq 7,5$  mg Prednison/Tag wurde als ein relevantes Surrogat zur Vermeidung von Kortikosteroid-induzierten Nebenwirkungen vom G-BA bereits anerkannt [24].

Aus den vorgenannten Gründen ist die Kortikosteroid-Reduktion patientenrelevant.

### ***Gelenkstatus***

Der Endpunkt Gelenkstatus erfasst die Anzahl an aktiv schmerzhaften und geschwollenen Gelenken.

### ***Operationalisierung***

Zur Bewertung des Gelenkstatus wurden 28 Gelenke, in Anlehnung an den *Disease Activity Score 28 (DAS28)* aus dem Indikationsgebiet der rheumatoiden Arthritis, herangezogen.

Zur Analyse des Endpunkts wird die Ansprechrate für eine Reduktion  $\geq 50\%$  der schmerzhaften und geschwollenen Gelenke bei PatientInnen mit mindestens 6 bzw. 8 schmerzhaften und geschwollenen Gelenken zu Baseline dargestellt. Außerdem wird die Veränderung der Anzahl der schmerzhaften und geschwollenen Gelenke gegenüber Baseline untersucht.

### *Validität und Patientenrelevanz*

Die Erfassung des Gelenkstatus zur Bewertung der Morbidität ist regelhafter Bestandteil in Nutzenbewertungsverfahren bei entzündlich rheumatischen Erkrankungen wie dem SLE. Beispielsweise wurde im Verfahren zu Upadacitinib in der Indikation Rheumatoide Arthritis (RA), die wie der SLE zu den entzündlich rheumatischen Erkrankungen zählt, die Anzahl an schmerzhaften und geschwollenen Gelenken zu den patientenrelevanten und validen Endpunkten gerechnet [68].

Hinsichtlich einer für die PatientInnen relevanten Verbesserung der Gelenkbeteiligung wurden in der Indikation RA in klinischen Studien unterschiedliche Schwellenwerte herangezogen, die eine Reduktion der betroffenen Gelenke um 20%, 50% oder 70% vorsehen [69]. Aus medizinischer Sicht ist eine Reduktion  $\geq 50\%$  der schmerzhaften und geschwollenen Gelenke für die PatientInnen von klinisch bedeutsamer Relevanz, eine Reduktion  $\geq 20\%$  wird von Rheumatologen hingegen nicht als bedeutsame klinische Verbesserung angesehen [69, 70]. Eine 20%ige Verbesserung, selbst wenn statistisch signifikant, scheint in klinischen Studien mehr auf den Nachweis einer kurzfristigen Wirksamkeit abzielen und sollte nicht als Beleg für eine optimale oder sogar klinisch bedeutsame langfristige klinische Wirksamkeit, mit dem Ziel Gelenkschäden zu vermeiden, herangezogen werden [70]. Ein 20%iges Ansprechen ist eher als eine Messgröße bei *Head-to-Head*-Studien zu verstehen, das jedoch das Ansprechen bezogen auf die Krankheitsaktivität nicht adäquat abbildet. Der Einsatz immunsuppressiver Medikamente bei entzündlich rheumatischen Erkrankungen ist mit einem potenziell höheren Nebenwirkungsrisiko assoziiert, sodass eine 20%ige Verbesserung im Sinne eines Wirksamkeitsnachweises als unzureichend zu definieren und mindestens eine 50%ige Verbesserung anzustreben ist [71]. Für die PatientInnen stellt eine Reduktion  $\geq 50\%$  das wünschenswertere Ziel dar und impliziert zum einen eine stringenter Definition des Ansprechens und zum anderen einen präventiven therapeutischen Ansatz zur Vermeidung von Gelenkschäden über eine langfristige Wirksamkeit [69, 72]. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass eine Reduktion  $\geq 50\%$  eine sensitive Unterscheidung zwischen den Behandlungsarmen in klinischen Studien ermöglicht und somit als bevorzugter Endpunkt in klinischen Studien zu entzündlich rheumatischen Erkrankungen in Betracht gezogen wird und zu ziehen ist [73].

Gelenkbeschwerden zählen mit zu den häufigsten Symptomen bei PatientInnen mit SLE – nahezu 90% der meist noch jungen PatientInnen leiden darunter. Sie treten oft schon früh im Krankheitsverlauf auf [74]. Schwellungen und Schmerzhaftigkeit der involvierten Gelenke führen zu Bewegungseinschränkungen und stellen somit spürbare und den Alltag massiv beeinträchtigende Symptome der noch jungen PatientInnen dar.

Aus den vorgenannten Gründen ist der Gelenkstatus patientenrelevant.

### ***Lupus Low Disease Activity State (LLDAS)***

Der LLDAS beschreibt den Zustand einer definierten niedrigen Krankheitsaktivität – eines der wichtigsten Therapieziele in der Behandlung des SLE – in dem Krankheitsschübe und somit die Kumulation von Organschäden verhindert werden können [5]. Eine niedrige Krankheitsaktivität nach LLDAS wird definiert als SLEDAI-2K  $\leq 4$ , PGA  $\leq 1$ , eine

Kortikosteroid-Dosis von  $\leq 7,5$  mg Prednison/Tag plus Einsatz einer gut verträglichen immunsuppressiven Therapie [5].

### *Operationalisierung*

Ein Ansprechen nach LLDAS ist wie folgt definiert:

- SLEDAI-2K  $\leq 4$  Punkte, ohne Aktivität in Hauptorgansystemen (Nieren, zentrales Nervensystem, Herz und Lunge (kardiopulmonal), Vaskulitis, Fieber) und ohne hämolytische Anämie (bewertet nach BILAG-2004); UND
- keine neue Lupus-Aktivität verglichen mit der vorherigen Visite (SLEDAI-2K-Punkte-Score 0); UND
- PGA  $\leq 1$ ; UND
- Prednison-Dosis  $\leq 7,5$  mg/Tag; UND
- gut verträgliche Standard-Erhaltungsdosen von Immunsuppressiva und zugelassenen biologischen Wirkstoffen.

Zur Analyse des Endpunkts wird die Responderrate untersucht.

### *Validität und Patientenrelevanz*

Da eine Remission bei PatientInnen mit SLE, aufgrund der Komplexität der Erkrankung und des individuellen Krankheitsverlaufs und somit das komplette Absetzen der Kortikosteroide, schwierig zu erreichen ist, entwickelte die *Asia-Pacific Lupus Collaboration Group* zur Definition eines geeigneten therapeutischen Ziels den „*Lupus Low Disease Activity State*“ [75, 76]. Der LLDAS entspricht im Wesentlichen dem definierten Therapieziel der niedrigen Krankheitsaktivität der EULAR-Leitlinie mit dem Unterschied, dass im LLDAS noch zusätzlich der PGA einfließt [5]. Das Erreichen einer niedrigen Krankheitsaktivität (LLDAS) verläuft konkordant mit der Reduktion von Krankheitschüben und sukzessivem Organschaden [77, 78]. Der LLDAS wurde seitdem bereits in einer Reihe von randomisierten Phase-II-Studien und Phase-III-Studien als Endpunkt erhoben [79-81]. Eine *Post-hoc*-Analyse zum Erreichen des LLDAS im Rahmen der Studie MUSE (NCT01438489) bestätigte die Validität des LLDAS. Analysen zum LLDAS aus mehreren RCT zeigen, dass der LLDAS ein validierter Endpunkt zur Bewertung des Therapieerfolgs bei PatientInnen mit SLE darstellt [80, 81].

Beim SLE kann die Erkrankung selbst schwere und irreversible Organschäden verursachen, aber auch die eingesetzten Therapeutika wie Kortikosteroide sowie sämtliche Immunsuppressiva und deren Kombinationen bergen Medikamenten-assoziierte Risiken, in dem sie das Risiko für kardiovaskuläre Folgeerkrankungen sowie Malignome und Infektionen erhöhen und zusätzlich mit erheblichen unmittelbaren Nebenwirkungen assoziiert sind. Daher zielt die individuelle Behandlungsstrategie beim SLE darauf ab, die Krankheitsaktivität zu reduzieren und somit die Entstehung von Organschäden zu verhindern, die durch die Krankheit oder ihre Behandlung verursacht werden. Daher zielt die individuelle Behandlungsstrategie beim SLE

darauf ab, einen LLDAS zu erreichen, mittel- bis langfristig aufrecht zu erhalten und damit die Entstehung von Organschäden, bedingt durch eine unkontrollierte Krankheitsprogression und Medikamenten-assoziierte Risiken, zu verringern. Es handelt sich hier um ein Maß, mit dem das in den Leitlinien geforderte Prinzip der multi-ziel(wert)-orientierten Therapie von PatientInnen mit moderatem bis schwerem SLE, bei denen das Idealziel der Erreichung einer vollständigen Remission ohne Kortikosteroide bis auf Weiteres eher unrealistisch ist, operationalisiert wird. Insofern beleuchtet das Erreichen von LLDAS eine besonders versorgungsnahe Facette der Therapie des SLE und hat damit eine erhebliche Patientenrelevanz. Dieses Prinzip des „*Treat-to-Target*“ wird erfolgreich bei der RA, Psoriasis Arthritis (PsA) und Spondyloarthritis (SpA) angewandt, aber auch bei vielen Erkrankungen außerhalb der Rheumatologie [57, 82-84]. Auch für den SLE konnte gezeigt werden, dass eine niedrige Krankheitsaktivität das hohe Risiko potenzieller Organschäden und Schübe günstig beeinflusst und das Ausmaß nahezu vergleichbar ist mit einem sich in Remission befindlichen Patienten [5].

In mehreren prospektiven Studien mit SLE-PatientInnen war das Erreichen eines LLDAS und somit auch des Therapieziels einer niedrigen Krankheitsaktivität mit einer Reduzierung der Progression von Organschädigungen und der daraus resultierenden Langzeitfolgen verbunden [75, 85, 86]. Zen et al. (2018) untersuchten in einer Kohortenstudie mit 293 PatientInnen mit SLE und einer *Follow-up*-Zeit von 7 Jahren den Effekt des LLDAS auf die Entstehung von Organschädigungen. Demnach war bei PatientInnen, die zwei aufeinanderfolgende Jahre eine niedrige Krankheitsaktivität gemäß LLDAS aufwiesen, die Wahrscheinlichkeit einer Zunahme des Organschadens gemäß SDI deutlich erniedrigt (OR [95%-KI]: 0,160 [0,060;0,426];  $p < 0,001$ ) [85]. Die prospektive Beobachtungsstudie von Tsang-A-Sjoe et al. (2017) mit 183 SLE-PatientInnen und einem *Follow-up* von 5 Jahren zeigte ebenfalls, dass ein Erreichen des LLDAS die Wahrscheinlichkeit von Organschädigungen (gemessen mittels SDI) verringert (OR [95%-KI]: 0,52 [0,28;0,99];  $p = 0,046$ ) [86].

Darüber hinaus ist eine niedrige Krankheitsaktivität gemäß LLDAS auch mit einer besseren gesundheitsbezogenen Lebensqualität assoziiert [81]. In einer prospektiven Studie mit 1.422 PatientInnen mit SLE, konnte für PatientInnen, die die Kriterien für den LLDAS erfüllten, eine statistisch signifikant verbesserte Lebensqualität (gemessen mittels SF-36) gezeigt werden, sowohl im Hinblick auf die einzelnen Domänen des SF-36, allgemeine Gesundheit, körperliche Schmerzen, Vitalität, soziale und emotionale Rollenfunktion, psychische Gesundheit, als auch hinsichtlich der Summenscores Körperliche Gesundheit (*Physical Component Score*, PCS) und Psychische Gesundheit (*Mental Component Score*, MCS). Diese Ergebnisse unterstreichen die Validität des LLDAS sowie dessen Eignung für klinische Studien [87].

Das Erreichen einer niedrigen Krankheitsaktivität ist auch in den EULAR-Empfehlungen ein erklärtes Therapieziel bei der Behandlung von PatientInnen mit SLE [5]. Der LLDAS beschreibt zusammenfassend einen Zustand vergleichbar mit der Definition der durch die Behandlung vorgegebenen und zu erreichenden niedrigen Krankheitsaktivität gemäß EULAR-Leitlinie, indem die PatientInnen hinsichtlich der unmittelbar patientenrelevanten Endpunkte

SLEDAI-2K, PGA und OCS-Dosis zufriedenstellend therapiert sind und in dem die Anhäufung von Organschädigungen deutlich reduziert wird.

Das Erreichen eines LLDAS stellt somit einen validierten und patientenrelevanten Endpunkt dar. Die Patientenrelevanz der einzelnen Komponenten des LLDAS (SLEDAI-2K, PGA, Kortikosteroid-Reduktion) wurde bei der Beschreibung der jeweiligen Endpunkte dargelegt.

Aus den vorgenannten Gründen ist der LLDAS zur Erhebung des Erreichens eines Zustandes niedriger Krankheitsaktivität ein patientenrelevanter Endpunkt.

### ***Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index (CLASI)***

Der CLASI erfasst das Ausmaß der Hautbeteiligungen bei PatientInnen mit SLE.

#### *Operationalisierung*

Das Ausmaß jedes Hautsymptoms (Erythem, Schuppung/Hypertrophie, Dyspigmentation, Vernarbung/Atrophie) wird nach 13 anatomischen Bereichen dokumentiert und entsprechend der stärksten Läsion innerhalb eines Bereichs mit Punkten bewertet. Der CLASI sieht dabei eine separate Bewertung von Krankheitsaktivität und Hautschädigungen vor und liefert zwei unabhängige Gesamtscores (Aktivitäts-Score und Schadens-Score). Zur Bestimmung der Krankheitsaktivität (Aktivitäts-Score) werden Erytheme, Schuppung/Hypertrophie, kürzliches Auftreten von Haarausfall und Schleimhautveränderungen hinsichtlich Vorkommen und Ausprägung bewertet. Hautschädigungen werden anhand von Dyspigmentierung und Narbenbildung, einschließlich narbiger Alopezie, bewertet. Die PatientInnen werden gefragt, ob die Dyspigmentierung aufgrund von Hautläsionen gewöhnlich länger als 12 Monate sichtbar bleibt, was als dauerhaft angesehen wird. Ist dies der Fall, wird der Dyspigmentierungs-Score verdoppelt. Der CLASI-Aktivitäts-Score wie auch der CLASI-Schadens-Score können Werte von 0 bis 70 einnehmen.

Bei PatientInnen mit Baseline-CLASI-Aktivitäts-Score  $\geq 10$  wird ein Ansprechen mit einer CLASI-Aktivitäts-Score-Reduktion  $\geq 50\%$  ausgewertet. Ferner wird für beide Scores die Veränderung gegenüber Baseline untersucht.

#### *Validität und Patientenrelevanz*

Der CLASI erfasst mittels visueller Beurteilung des Arztes das Ausmaß bzw. die Intensität der Hautbeteiligung (v.a. Erytheme). Entwickelt wurde der CLASI, um Hautsymptome beim Lupus erythematoses systematisch und detailliert zu erfassen [88, 89]. Die Entwicklung des Fragebogens erfolgte auf Basis eines Literaturreviews zum Lupus erythematoses und in der Dermatologie eingesetzten Instrumenten zur Messung der Hautbeteiligung. Zur Bestimmung des CLASI wird dabei auch die von den PatientInnen berichtete Symptomatik hinsichtlich Haarausfall, Schleimhautbeteiligung und Dispigmentierung abgefragt. Nach einer Bewertung des „*American College of Rheumatology (ACR) Response Criteria Committee on SLE*“ wird der CLASI als Instrument zur vollständigen Erfassung von Hautbeteiligungen empfohlen [90].

Die Validität und Reliabilität des CLASI sowie dessen Sensitivität im Hinblick auf eine veränderte Krankheitsaktivität bzw. des Schadens wurde in verschiedenen Studien gezeigt [88,

91, 92]. Im Rahmen der initialen Validierung des CLASI von Albrecht et al. (2005), konnte eine hohe Inter-Rater-Validität und Intra-Rater-Validität demonstriert werden. Die Inhaltsvalidität des CLASI wurde vom „ACR Response Criteria Committee on SLE“ bestätigt [90]. In einer Reihe von weiteren Studien zur Validierung des CLASI zeigten sich übereinstimmende Ergebnisse zur konvergenten Validität mit anderen Instrumenten zur Beurteilung der Hautbeteiligungen (z.B. SLEDAI, SDI, *Physician's Subjective Assessment of Severity* (PSAS), Skindex-29). In einer Querschnittsstudie von Jolly et al. (2013) [91] mit 31 PatientInnen mit kutanem SLE ergaben sich beispielsweise, trotz einer vergleichsweise geringen Stichprobe, statistisch signifikante Korrelationen mit diversen Items des SLEDAI (u.a. Beteiligung der Schleimhäute, Alopezie) sowie des SDI (u.a. Vernarbung, Alopezie).

Die Validität des CLASI wurde auch in den prospektiven Studien von Klein et al. (2011) [92] und Bonilla-Martinez et al. (2008) [93] untersucht. In der Studie von Klein et al. (2011) waren 75 PatientInnen mit CLE oder SLE eingeschlossen, für die bei 45 Visiten der CLASI, die PSAS, die „*Physician's Subjective Assessment of Improvement*“ und der Skindex-29 erhoben wurden. Die Ergebnisse der Studie zeigen, dass der CLASI auch ein geeignetes Instrument ist, um festzustellen, ob PatientInnen auf die Behandlung ansprechen oder nicht. PatientInnen, bei denen sich die klinische Situation verbessert hat, wiesen auch einen Rückgang des CLASI-Aktivitäts-Scores auf.

Die Sensitivität des CLASI für Veränderungen der Hautbeteiligungen bestätigte sich auch in der Studie von Bonilla-Martinez et al. (2008) mit 11 PatientInnen, bei denen die Einschätzungen der Ärzte und der PatientInnen zum allgemeinen Gesundheitszustand der Haut sowie die Einschätzungen der PatientInnen zu Schmerzen und Juckreiz sowie der Skindex-29 erhoben wurde. Die vergleichsweise kleine Stichprobe wurde auf Basis einer Fallzahlplanung bestimmt. Für den Aktivitäts-Score des CLASI konnte gezeigt werden, dass er ein änderungssensibles Instrument ist, das gut mit der globalen Bewertung der Krankheitsaktivität durch den Arzt und die PatientIn auf einer VAS von 0 bis 10 korreliert.

Hinsichtlich der Schwellenwerte für eine patientenrelevante Veränderung des CLASI zeigen neuere Untersuchungen in größeren Patientenkollektiven, dass eine Reduktion  $\geq 50\%$  des CLASI-Aktivitäts-Scores bei PatientInnen mit einem Baseline-Score von  $\geq 10$  nachweislich mit klinischen Verbesserungen und insbesondere auch mit einer relevanten Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität assoziiert ist [94, 95]. Demnach erweist sich die Reduktion des CLASI-Aktivitäts-Scores als ein Prädiktor für eine deutliche Verbesserung in den Subskalen des patientenberichteten Skindex-29 „Emotionen“ und „Symptome“ [95]. Da es sich beim Skindex-29 um einen validierten patientenberichteten Endpunkt handelt, der bereits in anderen Verfahren vom G-BA als patientenrelevant bewertet wurde [96], ergibt sich für den daraus abgeleiteten Schwellenwert für den CLASI-Aktivitäts-Score von  $\geq 50\%$  eine unmittelbare Patientenrelevanz.

Die psychometrischen Eigenschaften des CLASI wurden auch in Patientenpopulationen untersucht, in denen PatientInnen mit CLE eingeschlossen waren. Auch beim SLE sind circa 75% der PatientInnen von sichtbaren Hautveränderungen betroffen [97, 98]. In den Auswertungen zur Reduktion  $\geq 50\%$  werden in der vorliegenden Nutzenbewertung dabei

ohnehin nur PatientInnen mit einer erheblichen Hautbeteiligung zu Baseline (CLASI  $\geq 10$ ) eingeschlossen.

Eine Verbesserung der für den SLE typischen Hautbeteiligung, die nicht ausschließlich vom Arzt beurteilt, sondern auch von den PatientInnen berichtet wird, stellt „per se“ einen patientenrelevanten Endpunkt dar. Darüber hinaus leiden die betroffenen PatientInnen aufgrund von schuppigen roten Hautstellen, die oftmals gut sichtbar im Gesicht (Schmetterlingserythem, Schuppung und ggf. Geschwür) auftreten, und/oder kahlen Stellen am Kopf (Alopezie) häufig unter einer starken psychosozialen Belastung durch Schamgefühle, Vorurteile bis hin zur sozialen Ausgrenzung [99].

Aus den vorgenannten Gründen ist der CLASI zur Erhebung des Ausmaßes der Hautbeteiligung ein patientenrelevanter Endpunkt.

### ***Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC)/American College of Rheumatology Damage Index (SDI)***

Der SLICC/ACR Damage Index (SDI) erfasst irreversible Organschäden bei PatientInnen mit SLE, die nach Krankheitsbeginn auftreten. Die Schäden werden dabei einem von zwölf Organsystemen zugeordnet (peripheres Gefäßsystem, Augensystem, neuropsychiatrisches System, Nierensystem, Lungensystem, kardiovaskuläres System, gastrointestinales System, muskuloskelettales System, Hautsystem, endokrines System, gonadales System und malignes System) [100, 101].

#### *Operationalisierung*

Der SDI-Score wird als die Summe der einzelnen Schaden-Scores für alle zwölf Organsysteme (jeweils 0 bis maximal 7) berechnet und reicht von 0 bis 47 Punkte.

Zur Analyse des Endpunkts wird die Veränderung gegenüber Baseline untersucht.

#### *Validität und Patientenrelevanz*

Der SDI wurde 1996 in Zusammenarbeit der *Systemic Lupus International Collaborating Clinics* (SLICC) und *American College of Rheumatology* (ACR) entwickelt und initial validiert [100]. Der Index bewertet dabei irreversible und kumulierte Organschäden, die nach Krankheitsbeginn auftreten, unabhängig von deren Ursache. Eine Schädigung wird als eine nicht-reversible Veränderung definiert, die sich als Folge einer vorangegangenen Krankheitsaktivität oder der zugrunde liegenden Medikation, einer interkurrenten Erkrankung, einer Tumorerkrankung oder als Folge einer erforderlichen Operation manifestiert hat. Die Beurteilung eines Organschadens erfolgt klinisch und der Organschaden muss mindestens sechs Monate lang vorhanden sein [100]. Die Reliabilität und die Validität des Instruments wurden in weiteren Untersuchungen bestätigt [101, 102].

Für den SDI konnte in zahlreichen Studien gezeigt werden, dass er einen aussagekräftigen Prädiktor für die Mortalität bei SLE darstellt [103, 104]. Eine Zunahme der Schädigungen erhöht demnach auch die Wahrscheinlichkeit, dass weitere Organschädigungen auftreten [64]. Die über den SDI erfassten Organschädigungen haben zudem einen signifikanten Einfluss auf



die körperliche Funktionsfähigkeit. Da alle Organsysteme vom SLE betroffen sein können, reichen die Schädigungen vom Grauen Star, einer Knochennekrose bis hin zum Schlaganfall [105].

Aufgrund der weitreichenden Konsequenzen von Organschädigungen für die betroffenen PatientInnen, stellt deren Verhinderung ein zentrales Therapieziel in der Behandlung von PatientInnen mit SLE dar und somit handelt es sich beim SDI um einen patientenrelevanten Endpunkt. Da über den SDI dauerhafte Organschädigungen erfasst werden, eignet sich der SDI insbesondere als Endpunkt in klinischen Langzeitstudien [32].

Aus den vorgenannten Gründen ist der SDI zur Erhebung von langfristigen Organschäden ein patientenrelevanter Endpunkt.

### ***Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue (FACIT-F)***

Der FACIT-F ist ein validierter Fragebogen zur Erfassung der Fatigue.

#### *Operationalisierung*

Der FACIT-F ermittelt mithilfe einer 5-Punkte-Likert-Skala über 13 Fragen einen Gesamtscore, der das Ausmaß der Fatigue beschreibt [106]. Der Gesamtscore kann Werte zwischen 0 und 52 Punkten annehmen, wobei höhere Werte eine geringere Fatigue bedeuten.

Zur Analyse des Endpunkts wird die Veränderung gegenüber Baseline untersucht.

#### *Validität und Patientenrelevanz*

Die Validität des FACIT-F, der ursprünglich zur Erfassung der Fatigue bei KrebspatientInnen entwickelt wurde, wurde auch für PatientInnen mit SLE bestätigt [107-109] und kommt auch bei anderen Indikationen aus dem rheumatologischen Formenkreis zum Einsatz. Dabei zeigt der FACIT-F unter den verfügbaren Instrumenten zur Erfassung der Fatigue bei PatientInnen mit SLE die stärkste Evidenz für seine Validität [110]. Dementsprechend wurde der FACIT-F zur Erfassung der Fatigue in zahlreichen klinischen Studien zum SLE erhoben [111-113]. Der FACIT-F ist auch geeignet, um in klinischen Studien eine Veränderung über die Zeit zu erfassen [110, 112].

Die meisten PatientInnen mit SLE leiden unter Fatigue. Da Fatigue für Außenstehende kein sichtbares Symptom ist, steigt auch die Frustration der PatientInnen, da sie sich nicht verstanden fühlen. Des Weiteren können Konflikte im alltäglichen Leben zu vermeintlich einfachen Dingen wie Aufgabenteilung im Haushalt oder auch die Teilnahme am gesellschaftlichen Leben entstehen [99]. Fatigue ist für PatientInnen mit SLE somit ein bedeutendes Symptom, das mit Einschränkungen der Funktionalität einhergehen kann und erheblichen Einfluss auf Arbeitsfähigkeit und Lebensqualität der PatientInnen hat. Somit ist eine Verbesserung der Fatigue ein bedeutendes Therapieziel beim SLE.

Aus den vorgenannten Gründen ist die Fatigue ein patientenrelevanter Endpunkt.

### **Schmerzen**

Schmerzen wurden mittels einer numerischen Bewertungsskala (NRS) und einer VAS erhoben. Die Schmerz-NRS ist eine 11-Punkteskala zur Schmerzbeurteilung durch die PatientInnen. Die Schmerz-VAS ist eine 100 mm-Skala zur Schmerzbeurteilung.

#### *Operationalisierung*

In den TULIP-Studien wurden Schmerzen mittels einer NRS erhoben. Der angegebene Gesamtschmerz wird mit einer 11-stufigen NRS erfasst (0=kein Schmerz; 10=schlimmster vorstellbarer Schmerz).

In der Studie MUSE wurde die Schmerz-VAS im Rahmen des HAQ erhoben. Die Antworten reichen von keine bis starke Schmerzen auf einer 100 mm VAS.

Zur Analyse des Endpunkts wird die Veränderung gegenüber Baseline untersucht.

#### *Validität und Patientenrelevanz*

Die Schmerz-NRS und Schmerz-VAS sind valide und verlässliche Skalen zur Messung der Schmerzintensität [114]. Allgemein wird die Erfassung von Schmerzen mittels einfacher linearer Skalen, wie beispielsweise der häufig eingesetzten Schmerz-NRS oder -VAS als valide und reliabel bewertet [115]. Auch in der Indikation SLE werden Schmerzen häufig mittels NRS oder VAS erfasst [116-118]. Die NRS und die Schmerz-VAS können somit als valides Instrument zur Erfassung von Schmerzen bei PatientInnen mit SLE angesehen werden.

Bei der Schmerz-NRS und der Schmerz-VAS werden die Schmerzen von den PatientInnen selbst berichtet. Schmerzen sind generell als patientenrelevant zu betrachten, da sie direkt das Wohlbefinden und die Lebensqualität der PatientInnen beeinträchtigen. In anderen Verfahren zur frühen Nutzenbewertung bei chronischen Erkrankungen wie beispielsweise der RA oder der PsA, wurde der Endpunkt Schmerz, erhoben mittels NRS oder VAS, vom G-BA als patientenrelevant anerkannt [24, 68, 119].

Aus den vorgenannten Gründen sind die Schmerz-NRS und die Schmerz-VAS zur Schmerzbeurteilung durch die PatientInnen ein patientenrelevanter Endpunkt.

#### **Visuelle Analogskala des EuroQol-5-Dimensionen-Fragebogens (EQ-5D VAS)**

Die EQ-5D VAS ist ein standardisiertes Instrument zur Erfassung des patientenberichteten Gesundheitszustandes.

#### *Operationalisierung*

Der EQ-5D wurde als standardisiertes Instrument zur Erfassung des patientenberichteten Gesundheitszustandes entwickelt. Er besteht zum einen aus einem Fragebogen, mit dem die gesundheitsrelevanten Aspekte Mobilität, Selbstversorgung, alltägliche Aktivitäten, Schmerzen und Ängste oder Depressionen abgefragt werden, zum anderen aus einer VAS zur Selbstbewertung des aktuellen Gesundheitszustandes. Die Antworten reichen von sehr gut bis sehr schlecht auf einer 100 mm VAS.

Zur Analyse des Endpunkts wird die Veränderung gegenüber Baseline untersucht.

#### *Validität und Patientenrelevanz*

Der EQ-5D ist ein allgemein anerkanntes, weitverbreitetes, standardisiertes und validiertes Instrument zur Erhebung des Gesundheitszustandes bzw. der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (HRQoL) mit nur fünf Fragen verschiedener Funktionsbereiche (deskriptives System) und einer visuellen Analogskala (VAS). Mittels des EQ-5D kann der aktuell selbstberichtete Gesundheitszustand der PatientIn abgebildet werden.

Der EQ-5D wurde nicht für einzelne Indikationen validiert, kann jedoch als generischer Fragebogen universell für klinische Erhebungen zum Gesundheitsstatus verwendet werden. Als einer der weltweit am häufigsten eingesetzten Fragebögen ist der EQ-5D in zahlreichen Sprachen validiert. In einer vergleichenden Analyse wurde die Validität und die Verlässlichkeit der EQ-5D VAS bei PatientInnen mit SLE untersucht und bestätigt [120].

Der auf den fünf Dimensionen basierende EQ-5D-Indexscore wird vom G-BA im Rahmen der frühen Nutzenbewertung als Nutzwert interpretiert und daher nicht berücksichtigt. Die EQ-5D VAS bildet dagegen den derzeitigen patientenberichteten Gesundheitszustand ab und ist somit patientenrelevant. Dementsprechend akzeptierte der G-BA die EQ-5D VAS bereits in zahlreichen früheren Verfahren. In diesem Verfahren wird der Endpunkt EQ-5D VAS der Endpunktkategorie Morbidität zugeordnet.

Aus den vorgenannten Gründen ist die EQ-5D VAS zur Erhebung des patientenberichteten Gesundheitszustandes ein patientenrelevanter Endpunkt.

### **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

#### ***Lupus-Lebensqualität (QoL)***

Der Lupus-QoL ist ein 34 Items umfassender Fragebogen zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei PatientInnen mit SLE.

#### *Operationalisierung*

Der Lupus-QoL besteht aus acht Domänen (Körperbild (5 Items), Belastung für andere (3 Items), emotionale Gesundheit (6 Items), Fatigue (4 Items), intime Beziehungen (2 Items), Schmerzen (3 Items), körperliche Gesundheit (8 Items) und Planung (3 Items)).

Zur Analyse des Endpunkts wird die Veränderung gegenüber Baseline untersucht.

#### *Validität und Patientenrelevanz*

Der Lupus-QoL wurde zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Erwachsenen mit SLE entwickelt und validiert [121-125]. Als indikationsspezifischer Fragebogen wurde der Lupus-QoL bereits in zahlreichen Untersuchungen zum SLE sowie in RCT eingesetzt [110, 121, 126]. Für den Lupus-QoL zeigte sich eine gute interne Reliabilität, Retest-Reliabilität, eine hohe Übereinstimmung mit den Ergebnissen der vergleichbaren Bereiche des SF-36, sowie für verschiedene Stufen der Krankheitsaktivität, gemessen mit dem

BILAG-2004 und dem SDI. Im Vergleich zum SF-36 scheint der Lupus-QoL zur Messung von Verbesserungen der Lebensqualität besser geeignet zu sein [127].

Aus den vorgenannten Gründen ist der Lupus-QoL als indikationsspezifischer Fragebogen zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ein patientenrelevanter Endpunkt.

### ***Short Form 36 (SF-36)***

Der SF-36 ist ein generischer Fragebogen zur Selbstbeurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität durch die PatientInnen, bestehend aus acht Domänen und insgesamt 36 Fragen [128].

### ***Operationalisierung***

Für die Auswertung des SF-36 Version 2 wurden die folgenden acht Domänen jeweils nach dem SF-36-Scoring-Algorithmus berechnet: Körperliche Funktion, Körperliche Rollenfunktion, Körperliche Schmerzen, Allgemeine Gesundheit, Vitalität, Soziale Funktionsfähigkeit, Emotionale Rollenfunktion, Psychische Gesundheit. Die SF-36 Summenscores sind: Körperliche Gesundheit (PCS) und Psychische Gesundheit (MCS).

Zur Analyse des Endpunkts wird die Veränderung der Summenscores PCS und MCS gegenüber Baseline sowie die Ansprechraten untersucht.

### ***Validität und Patientenrelevanz***

Der SF-36 ist zur Erfassung der Lebensqualität in zahlreichen Indikationen validiert und einer der am häufigsten eingesetzten Fragebögen in klinischen Studien. Auch für die Indikation SLE wurde die Validität des Fragebogens in mehreren Studien bestätigt [121, 126]. Der SF-36 galt dabei lange als das bestverfügbare unter den generischen Instrumenten und wurde sowohl beim *Systemic Lupus International Collaborating Clinics Workshop 1995* als auch von der „*Outcome Measures in Rheumatology IV*“-Konferenz (OMERACT IV) 1999 zur Erfassung der Lebensqualität bei PatientInnen mit SLE empfohlen [126, 129]. In der Folge entwickelte sich der SF-36 zu einem standardmäßig eingesetzten Instrument bei Untersuchungen von PatientInnen mit SLE und wird auch regelhaft in RCT erhoben [121, 126].

PatientInnen mit SLE sind häufig von einer erheblichen Einschränkung ihrer Lebensqualität betroffen. Mithilfe des SF-36 kann das Ausmaß dieser Einschränkung durch die PatientInnen subjektiv eingeschätzt werden. Der SF-36 ermöglicht somit Aussagen in der patientenrelevanten Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität und wird vom G-BA als „bevorzugter“ generischer Fragebogen im vorliegenden Anwendungsgebiet zur Bewertung der Lebensqualität als geeignet anerkannt [2].

Aus den vorgenannten Gründen ist der SF-36 zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ein patientenrelevanter Endpunkt.

### ***Health Assessment Questionnaire (HAQ)***

Der HAQ ist ein generisches und allgemein akzeptiertes Instrument in einer Vielzahl von Indikationen zur Erfassung des körperlichen Funktionsstatus.

### *Operationalisierung*

Der HAQ setzt sich aus acht Items zusammen und wurde entwickelt, um die Schwierigkeiten in der Bewältigung von Aktivitäten des täglichen Lebens (sich Anziehen, Aufstehen, Essen, Hygiene, Gehen, Erreichen, Greifen, und Aktivitäten draußen) in der letzten Woche zu bewerten. Jedes Item wird mit einem Score von 0 (ohne jegliche Schwierigkeit) bis 3 (nicht fähig etwas auszuführen) bewertet. Je höher der Wert, desto höher die funktionale Beeinträchtigung.

Zur Analyse des Endpunkts wird die Veränderung gegenüber Baseline sowie der Anteil an PatientInnen mit einer Verbesserung untersucht.

### *Validität und Patientenrelevanz*

Ursprünglich wurde der HAQ für PatientInnen mit RA entwickelt [130], in der Folge kam der Fragebogen aber auch in zahlreichen anderen Indikationen zur Anwendung und wurde für viele Sprachen sowohl für Erwachsene als auch für Kinder adaptiert [131, 132]. Der HAQ wird auch zur Beurteilung des Funktionsstatus bei PatientInnen mit SLE herangezogen [133].

Da beim SLE alle Organsysteme betroffen sein können, leiden PatientInnen mit SLE häufig auch an muskuloskelettalen Beschwerden. Der HAQ wird verwendet, um den körperlichen Funktionsstatus von PatientInnen zu beurteilen und erfasst die Beweglichkeit der oberen und unteren Extremitäten und bewertet die Probleme, die eine Person bei der Bewältigung von Aufgaben des täglichen Lebens hat. Die physische Funktionsfähigkeit, gemessen über den HAQ, stellt somit einen patientenrelevanten Endpunkt der Kategorie Morbidität dar. Der HAQ wurde bereits in diversen Verfahren bei anderen entzündlich rheumatischen Erkrankungen als Endpunkt im Rahmen der Nutzenbewertung anerkannt [68, 134, 135].

Aus den vorgenannten Gründen ist der HAQ zur Erhebung des körperlichen Funktionsstatus ein patientenrelevanter Endpunkt.

## **Verträglichkeit**

### *Unerwünschte Ereignisse*

Unerwünschte Ereignisse ermöglichen Aussagen über die Verträglichkeit der Behandlung und wurden in den Anifrolumab-Studien standardmäßig und gemäß „*Good Clinical Practice*“ erhoben.

### *Operationalisierung*

Zur Bewertung der Verträglichkeit von Anifrolumab werden folgende unerwünschte Ereignisse im vorliegenden Dossier dargestellt:

- Gesamtraten UE
- UE von speziellem Interesse
- UE eingeteilt nach *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA) *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Term* (PT)

Weitere Details zur Operationalisierung und Auswertung der unerwünschten Ereignisse sind in Abschnitt 4.3.1.3.1.4 gegeben.

#### *Validität und Patientenrelevanz*

Das Verträglichkeitsprofil wird nach verbindlichen internationalen Standards erstellt und berichtet [136]. Alle von PatientInnen berichteten unerwünschten Ereignisse wurden erfasst und dokumentiert, in einem einheitlichen und international verbindlichen Vokabular (MedDRA) kodiert und damit wissenschaftlich auswertbar gemacht.

Die Relevanz von unerwünschten Ereignissen wird bereits durch die Anforderungen an das Design, die Durchführung und Berichterstattung klinischer Studien gemäß *International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use* (ICH) unterstrichen [136, 137]. Auch im Kontext der Nutzenbewertung von Arzneimitteln werden unerwünschte Ereignisse als patientenrelevant erachtet [138]. Unerwünschte Ereignisse werden neben der Wirksamkeit eines Arzneimittels als ein essentieller Bestandteil in der klinischen Prüfung untersucht. Grundsätzlich stellt die Reduktion von unerwünschten Ereignissen ein patientenrelevantes Therapieziel dar. Allerdings ist zu beachten, dass nicht alle auftretenden unerwünschten Ereignisse direkt patientenrelevant sind, wie z.B. die für die PatientInnen nicht spürbaren Veränderungen in Laborparametern.

#### ***Modifizierter Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus – National Assessment (SELENA)-Flare-Index***

Der modifizierte SELENA-*Flare*-Index ermittelt symptomorientiert *Flares*. Da sich der Index am Auftreten einzelner unerwünschter Krankheitserscheinungen orientiert, wird der modifizierte SELENA-*Flare*-Index, gemäß Studienprotokoll, als Verträglichkeits-Endpunkt dargestellt.

#### *Operationalisierung*

Ein mittels modifiziertem SELENA-*Flare*-Index erhobener Flare ist definiert über das Auftreten oder die Verschlechterung mindestens eines SLE-spezifischen Symptoms (wie z.B. Vaskulitis, Arthritis, Fieber, Nephritis) oder die Verschlechterung des Gesundheitszustandes (gemessen mittels SLEDAI-2K oder PGA) und ermöglicht somit eine Beurteilung der Verträglichkeit und Sicherheit der Behandlung. Ein *Flare* wird nach den zwei Schweregrad-Definitionen „milder/moderater“ oder „schwerer *Flare*“ im Vergleich zur vorherigen Visite definiert.

Ein milder/moderater *Flare* liegt vor, wenn einer der folgenden Punkte erfüllt ist:

- Änderung des SLEDAI-2K-Index von  $\geq 3$  aber  $< 7$  verglichen zur letzten Visite ODER
- hinzugekommene oder verschlechterte Symptome (mindestens ein Symptom):
  - diskoider-, photosensitiver-, bullöser Lupus, kutane Vaskulitis
  - nasopharyngeale Geschwüre (Ulzera)
  - Pleuritis

- Perikarditis
- Arthritis
- Fieber (SLE-assoziiert) ODER
- Erhöhung von  $\geq 1,0$  Punkt im PGA, aber Gesamtwert  $\leq 2,5$  Punkte im PGA.

Ein schwerer *Flare* liegt vor, wenn einer der folgenden Punkte erfüllt ist:

- Änderung des SLEDAI-2K-Index von  $\geq 7$  verglichen zur letzten Visite ODER
- hinzugekommene oder verschlechterte Symptome (mindestens ein Symptom):
  - Zentralnervensystem (ZNS) (SLE-assoziiert)
  - Vaskulitis
  - Nephritis
  - Myositis
  - Hämolytische Anämie: Hämoglobin (Hb)  $< 70$  g/l oder Abnahme des Hb  $> 30$  g/l mit positivem Coombs UND mindestens einer der folgenden Punkte: erniedrigtes Haptoglobin, erhöhtes Gesamtbilirubin, das nicht auf die Gilbert-Krankheit zurückzuführen ist, erhöhte Retikulozytenzahl ODER
- Hospitalisierung aufgrund der Krankheitsaktivität (beurteilt durch den Prüfarzt) ODER
- Erhöhung von  $\geq 2,5$  Punkten im PGA.

Zur Analyse des Endpunkts wird die Zeit bis zum ersten *Flare* als auch die jährliche *Flarerate* dargestellt.

#### *Validität und Patientenrelevanz*

Der modifizierte SELENA-*Flare*-Index ermöglicht aufgrund der niedrigschwelligen Erfassung eines *Flares* eine Beurteilung der Verträglichkeit der Therapie. Bereits das Auftreten eines einzelnen unerwünschten Ereignisses wie beispielsweise Vaskulitis, Arthritis, Fieber oder Nephritis führt zu einer Erfassung durch den modifizierten SELENA-*Flare*-Index. Der modifizierte SELENA-*Flare*-Index erfasst unter anderem auch Hospitalisierung aufgrund der Krankheitsaktivität. Zur Beurteilung des Verträglichkeitsprofils ist auch zu prüfen, ob unter der Behandlung in Kombination mit den verwendeten Immunsuppressiva neue Organschäden bzw. Symptome auftreten, welche sich mit einer stringenten Bewertung über den modifizierten SELENA-*Flare*-Index feststellen lassen.

Aus den vorgenannten Gründen sind Krankheitsschübe erhoben mittels modifiziertem SELENA-*Flare*-Index ein patientenrelevanter Endpunkt zur Beurteilung der Verträglichkeit.

### ***Columbia Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS)***

Da PatientInnen mit SLE häufig auch Depressionen aufweisen, wurde in den Studien zu Anifrolumab die C-SSRS als Verträglichkeitsendpunkt erhoben [139-141]. Die C-SSRS ist ein standardisiertes semi-strukturiertes Interview zur systematischen Erfassung von Suizidgedanken und suizidalem Verhalten. Die C-SSRS erfasst jegliche Suizidalität (vollzogener Suizid, Suizidversuche, vorbereitende Handlungen oder vorbereitendes Verhalten für suizidale Handlungen, Suizidgedanken und selbstverletzendes Verhalten ohne suizidale Absicht) [142].

#### *Operationalisierung*

Die Auswertung erfolgt anhand der folgenden zehn Kategorien der C-SSRS, für die binäre Ja/Nein-Ausprägungen zu Suizidgedanken und suizidalem Verhalten auf Basis der Beantwortung der C-SSRS erfasst werden.

- Suizidgedanken:
  - Kategorie 1: Wunsch tot zu sein
  - Kategorie 2: Unspezifische, aktive Suizidgedanken
  - Kategorie 3: Aktive Suizidgedanken mit Überlegungen zur Methode (nicht zu einem Plan), aber ohne Vorsatz zu handeln
  - Kategorie 4: Aktive Suizidgedanken mit einem gewissen Vorsatz zu handeln, aber ohne spezifischen Plan
  - Kategorie 5: Aktive Suizidgedanken mit spezifischem Plan und Vorsatz
- Suizidales Verhalten:
  - Kategorie 6: Vorbereitende Handlungen oder vorbereitendes Verhalten
  - Kategorie 7: Abgebrochener Suizidversuch (selbst eingestellt)
  - Kategorie 8: Unterbrochener Suizidversuch (durch äußere Umstände)
  - Kategorie 9: Tatsächlicher Suizidversuch
  - Kategorie 10: Tatsächliche Letalität

Zur Analyse des Endpunkts werden für den Anteil an PatientInnen mit mindestens einer „Ja“-Antwort die adjustierten Raten dargestellt.

#### *Validität und Patientenrelevanz*

Die C-SSRS ist ein standardisiertes Instrument zur Bewertung von Suizidgedanken und suizidalem Verhalten. Im Rahmen einer vom *National Institute of Mental Health* geförderten



Studie wurde die C-SSRS als Screening-Instrument für Jugendliche mit einem Suizidrisiko entwickelt [142]. In der Folge hat sich die C-SSRS als „Goldstandard“ zur Erfassung des suizidalen Risikos etabliert und wurde in zahlreichen klinischen Studien erhoben [143]. Die Validität und Reliabilität der C-SSRS wurden in drei multizentrischen Studien bestätigt [144].

Aus den vorgenannten Gründen ist der C-SSRS zur Erhebung von Suizidgedanken und suizidalem Verhalten ein patientenrelevanter Endpunkt.

### ***Personal Health Questionnaire Depression Scale-8 (PHQ-8)***

Die PHQ-8 ist ein Patientenfragebogen zur Diagnose und zur Bestimmung des Schweregrads von Depressionen und depressiven Störungen.

#### *Operationalisierung*

Die PHQ-8 besteht aus acht der neun Kriterien auf welchen die *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM)-IV-Diagnose für depressive Erkrankungen basiert. [145]. Die Skala für Einzelkriterien reicht von 0 bis 3, der Gesamtscore wird als Summe der einzelnen Werte berechnet und reicht von 0 bis 24.

Zur Analyse des Endpunkts wird die Veränderung gegenüber Baseline untersucht.

#### *Patientenrelevanz und Validität*

Die PHQ wurde als ein Instrument zur Erstellung Kriterien-basierter Diagnosen von depressiven und anderen psychischen Störungen entwickelt, die häufig in der Primärversorgung auftreten und die diagnostische Validität in umfangreichen Studien in Primärversorgungskliniken und Kliniken für Geburtshilfe und Gynäkologie nachgewiesen [146, 147]. Neben der Diagnose depressiver Störungen ist die PHQ auch ein zuverlässiges und valides Maß zur Bestimmung des Schweregrads der Depression. Die Validität der PHQ wird durch weitere Untersuchungen gestützt. Sie wird nicht nur als Instrument zur Erkennung von Depressionen, sondern auch von unterschwellig depressiven Störungen in der Allgemeinbevölkerung verwendet [148]. Zudem macht der geringe Umfang, im Vergleich zu anderen Instrumenten zur Erfassung von Depressionen, die PHQ zu einem nützlichen Endpunkt in klinischen Studien [149]. Die PHQ hat sich dadurch in großen klinischen Studien als valides Diagnose- und Schweregradmaß für depressive Störungen etabliert [145]. Die PHQ besteht in seiner Grundaufführung aus neun Kriterien, auf denen die DSM-IV-Diagnose von depressiven Störungen basiert [145]. Da die PHQ-8 in den TULIP-Studien von den PatientInnen selbst ausgefüllt wurde, wurde die Frage nach suizidalen Gedanken (Frage 9) gestrichen. Suizidale Gedanken wurden in den Studien bereits über die C-SSRS erfasst.

Die Prävalenz von Depressionen und Angstzuständen ist bei PatientInnen mit SLE hoch [141]. Die Ursachen dafür liegen zum einen an der vielfältigen Symptomatik des SLE, wie beispielsweise dem häufigen Auftreten von Fatigue oder stigmatisierenden Hautrötungen, aber auch an dem relativ frühen Ausbruch der Erkrankung bei insbesondere jungen Frauen. Bereits die häufig verspätete Diagnosestellung stellt eine mentale Belastung dar und mit der Diagnose einer nicht-heilbaren systemischen Erkrankung sehen viele PatientInnen ihre Lebensplanung in Gefahr [150, 151]. In den TULIP-Studien wurde untersucht, inwieweit Anifrolumab mit der

Neigung zu Depressionen interferiert. Daher wurde der PHQ-8 als Verträglichkeits-Endpunkt erhoben.

Aus den vorgenannten Gründen ist der PHQ-8 zur Erhebung von Depressionen und depressiven Störungen ein patientenrelevanter Endpunkt.

#### 4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z.B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung<sup>7</sup> erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet<sup>8</sup> werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von

<sup>7</sup> Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: 25-27.

<sup>8</sup> Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

Heterogenität<sup>9, 7</sup> erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik  $\geq 0,05$ ), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4).

*Beschreiben Sie die für Meta-Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.*

Die zulassungs- und nutzenbewertungsrelevanten Studien sind die Phase-III-Studien TULIP-1 und TULIP-2 und die Phase-II-Studie MUSE.

Bevor eine Meta-Analyse durchgeführt wird, muss zunächst entschieden werden, ob eine meta-analytische Zusammenfassung der betrachteten Studien sinnvoll ist. Die Studien müssen sowohl bezüglich der Patientenpopulation und der Intervention als auch hinsichtlich der zu kombinierenden Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte und des Studiendesigns hinreichend homogen sein.

#### **Patientenpopulation:**

Alle Studien schlossen erwachsene PatientInnen mit moderatem bis schwerem SLE ein, die für eine Therapie mit Anifrolumab geeignet waren. In die Studien wurden leitliniengerecht behandelte PatientInnen eingeschlossen. Da in der Versorgungsrealität beim SLE auch Wirkstoffe eingesetzt werden, die in Deutschland nicht zugelassen sind, wurden PatientInnen im Rahmen der Studien u.U. auch mit Wirkstoffen behandelt, die in Deutschland nicht zugelassen sind. Deshalb wurde im Rahmen des vorliegenden Dossiers in allen Studien eine Population der Studienpopulation gebildet, die PatientInnen umfasste, die ausschließlich mit in Deutschland zugelassenen Medikamenten behandelt wurden („ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente“). Ergänzend wird, unter Berücksichtigung des tatsächlichen Versorgungsgeschehens, eine weitere Population („ITT-Population“) dargestellt.

Aufgrund der deckungsgleichen Ein- und Ausschlusskriterien und dem identischen Vorgehen bei der Definition der dargestellten Populationen ist davon auszugehen, dass alle Studien hinsichtlich der Patientenpopulation homogen sind.

#### **Fragestellung, Intervention und Vergleichstherapie:**

Sowohl TULIP-1, TULIP-2 als auch MUSE untersuchten die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Anifrolumab (300 mg) im Vergleich zu Placebo, jeweils zusätzlich zu einer patientenindividuellen Standardtherapie. In der Studie MUSE unterscheiden sich die Vorgaben

---

<sup>9</sup> Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

zur OCS-Begleittherapie geringfügig vom Vorgehen in den Studien TULIP-1 und TULIP-2. Es ist jedoch davon auszugehen, dass dies die Analyse der Endpunkte nicht in relevantem Ausmaß beeinflusst. Die Studien sind hinsichtlich der Begleittherapie als vergleichbar anzusehen.

**Endpunkte:**

Ausgehend von den weitgehend deckungsgleichen Studienprotokollen wurden auch die Endpunkte vergleichbar operationalisiert.

**Studientypen:**

Bei allen drei nutzenbewertungsrelevanten Studien handelt es sich um multizentrische, doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte, parallele Phase-II- bzw. Phase-III-Studien.

**Studiendauer:**

Die Studiendauer betrug für alle drei nutzenbewertungsrelevanten Studien 52 Wochen. Die Nachbeobachtungszeit, in der UE erhoben wurden, betrug bei den Studien TULIP-1 und TULIP-2 jeweils 84 Tage, bei der Studie MUSE 28 Tage. Um eine Vergleichbarkeit der Studien bezüglich des Erhebungszeitraums zu gewährleisten werden für die Meta-Analyse nur UE bis 28 Tage nach Studienende für alle drei Studien betrachtet. Um die Ergebnisse nachvollziehbar zu machen werden auch bei der Darstellung der Einzelstudien nur die UE bis Tag 28 nach Studienende angegeben. Die Analysen zu den UE für die Studien TULIP-1 und TULIP-2 mit 84 Tagen Nachbeobachtungszeit finden sich in Anhang 4-G.

Schlussfolgernd kann davon ausgegangen werden, dass die drei nutzenbewertungsrelevanten Studien hinsichtlich ihrer Studiendesigns homogen sind.

Im nächsten Schritt wird diese Homogenität weiter untersucht, in dem die Baseline-Daten verglichen werden. Um dies zu verifizieren, werden für die oben beschriebene ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente sowohl die demografischen als auch die krankheitsspezifischen Charakteristika, sowie die Vorbehandlungen, die zu Studienbeginn erhoben wurden, dargestellt und es wird auf Unterschiede zwischen den Studien eingegangen (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

**Methodik der Meta-Analysen**

Für das vorliegende Dossier werden die Daten der drei nutzenbewertungsrelevanten Studien kombiniert analysiert. Falls ein Endpunkt in der Studie MUSE nicht erhoben wurde, wird eine kombinierte Analyse der Studien TULIP-1 und TULIP-2 durchgeführt. Hierfür wird eine Meta-Analyse mit individuellen Patientendaten, wie im Methodenpapier 6.1 des IQWiG beschrieben, [138] verwendet. Dafür werden die Daten auf Patientenebene im Rahmen eines statistischen Modells mit festen oder zufälligen Effekten analysiert, in das die Studie als Effekt und nicht als Beobachtungseinheit eingeht.

Da die relevanten Studien weitgehend identische Protokolle hatten, sind, aus klinischer und methodischer Sicht, systematische Unterschiede in den Patientencharakteristika, Interventionen oder Endpunkten zwischen den Studien als mögliche Ursachen für Heterogenität auszuschließen.

Um die Heterogenität zwischen den Studien dennoch beurteilen zu können, wird das Ergebnis des Interaktionstests berichtet. Dabei wird in die entsprechenden Modelle der Interaktionsterm *Behandlung\*Studie* eingefügt und der p-Wert dieser Interaktion berichtet.

In der in diesem Dossier vorgelegten Meta-Analyse wird eine Individuelle Patientendaten (IPD)-Meta-Analyse mit festen Effekten verwendet, da sowohl von einer homogenen Studienlage ausgegangen werden kann, als auch die Anwendung einer Meta-Analyse mit zufälligen Effekten im Fall sehr weniger Studien (weniger als fünf) an ihre Grenzen stößt und die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar ist [138].

Für stetige Variablen werden ANCOVA verwendet. Die ANCOVA schließt Behandlung, Studie und gemäß den Studien-SAP den Ausgangswert der stetigen Variablen sowie die Stratifizierungsvariablen in das Modell ein. Bei *Time-to-Event*-Analysen werden Behandlung, Studie und die Stratifizierungsvariablen in das Cox-Proportional-Hazard-Modell aufgenommen. Der Behandlungsunterschied wird mittels stratifizierten Log-Rank-Tests untersucht. Für dichotome Variablen (Responderanalysen) werden generalisierte lineare Modelle mit Behandlung, Studie und den Stratifizierungsvariablen als Kovariablen verwendet. Die Analyse der UE wird ausschließlich stratifiziert nach Studie mit dem generalisierten linearen Modell durchgeführt.

Die Analyse aller Endpunkte wird für die Einzelstudien und im Rahmen der beschriebenen Meta-Analyse mit individuellen Patientendaten berichtet. Bei einer signifikanten Interaktion ( $p < 0,05$ ) werden nur Einzelergebnisse der Studien ohne die gepoolten Analysen interpretiert. Falls der p-Wert des Interaktionstests  $\geq 0,05$  ist, werden die Ergebnisse der Modelle ohne den Interaktionsterm präsentiert.

Von der *Cochrane Collaboration* werden IPD-Meta-Analysen als Goldstandard für die Zusammenfassung klinischer Daten angesehen [152]. Auch das IQWiG gibt an, dass Meta-Analysen, die auf Basis der IPD der relevanten Studien durchgeführt werden, eine höhere Aussagekraft haben [138]. Auch die zusätzliche Bestimmung von weiteren, in der klassischen Meta-Analyse üblichen Heterogenitätsmaßen (z.B.  $I^2$ , *Cochran's Q*), wird in der IPD-Meta-Analyse nicht als sinnvoll erachtet. Um aber die Ergebnisse zu visualisieren, werden für die einzelnen Endpunkte die Effektschätzer und die dazugehörigen Konfidenzintervalle in Form von Forest-Plots dargestellt.

#### 4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

*Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.*

Sensitivitätsanalysen dienen zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse sowie der Schlussfolgerung gegenüber der Variation methodischer Faktoren. Sofern relevante Sensitivitätsanalysen in den Studienberichten verfügbar waren, werden diese auch im Dossier dargestellt. Die Sensitivitätsanalysen werden in Anhang 4-G dargestellt.

### **Präspezifizierte Sensitivitätsanalysen**

Folgende präspezifizierte Sensitivitätsanalysen wurden durchgeführt:

- BICLA
  - Einfluss eines vorzeitigen Abbruchs der Behandlung (*tipping point analysis*)
  - Einfluss von mittleren fehlenden Werten
  - Modifizierter BILAG
  - Exklusive PatientInnen ohne Baseline BILAG A- oder BILAG B-Organbewertungen oder Baseline PGA VAS >2,7
  - Ohne Kriterium von eingeschränkter Medikation
- SRI(4)
  - Einfluss eines vorzeitigen Abbruchs der Behandlung (*tipping point analysis*)
  - Einfluss von mittleren fehlenden Werten
- BILAG-2004 Krankheitsschübe
  - Multiple Imputation
  - *Tipping Point* Analyse
  - Schübe während der Behandlung
  - Schübe mit modifiziertem BILAG

In der Studie TULIP SLE LTE gab es keine präspezifizierten Sensitivitätsanalysen. Die Sensitivitätsanalyse für die PP (per Protokoll)-Population für die Studie MUSE wurde als nicht relevant erachtet.

***SRI(4) und BICLA***

Die Sensitivitätsanalysen zum Endpunkt SRI(4) waren nur in der Studie TULIP-1 präspezifiziert, die Analysen zum Endpunkt BICLA nur für die Studie TULIP-2. Zur Vollständigkeit werden die Analysen auch für die jeweils anderen Studien dargestellt, sofern der Endpunkt statistisch signifikant ist.

***Einfluss eines vorzeitigen Abbruchs der Behandlung***

Für die Sensitivitätsanalysen zum Einfluss eines vorzeitigen Abbruchs der Behandlung wurden folgende Annahmen getroffen:

- PatientInnen, die den Endpunkt erreichen, werden mittels Pearsons Chi-Quadrat-Test ausgewertet, wodurch die Stratifizierungsvariablen, die in der Hauptanalyse benutzt werden, nicht beachtet werden.
- PatientInnen, die vorzeitig die Studienmedikation abbrechen und nicht gegen die eingeschränkte Medikation verstoßen haben, werden iterativ als Responder gewertet.
- In jedem Schritt der Analyse wird eine/r der PatientInnen, die aufgrund des obigen Punkts in der Hauptanalyse als Non-Responder gewertet wurde, als Responder gewertet und der Pearsons Chi-Quadrat-Test durchgeführt. Die Ergebnisse werden in ein Koordinatenfeld eingetragen, in dem die X-Achse angibt wie viele PatientInnen den Endpunkt im Vergleichsarm erreichen und die Y-Achse entsprechend, wie viele PatientInnen den Endpunkt im Behandlungsarm erreichen. Die Region, in der sich die Schlussfolgerung ändert, wird als *Tipping Point* angenommen.
- Das Koordinatenfeld wird dann in Regionen eingeteilt:
  - Wahrscheinlich Der rechte Rand wird gebildet durch die erwartete Anzahl an PatientInnen mit fehlenden Werten im Vergleichsarm, welche den Endpunkt erreicht hätten, falls sie die Behandlung nicht vorzeitig abgebrochen hätten (basierend auf dem Verhältnis von PatientInnen im Vergleichsarm, die den Endpunkt erreicht hatten und die Behandlung tatsächlich nicht abgebrochen haben).
  - Unsicher Der rechte Rand wird gebildet durch die erwartete Anzahl an PatientInnen mit fehlenden Werten im Vergleichsarm, welche den Endpunkt erreicht hätten, falls sie die Behandlung nicht vorzeitig abgebrochen hätten (basierend auf dem Verhältnis von PatientInnen im Behandlungsarm, die den Endpunkt erreicht hatten und die Behandlung tatsächlich nicht abgebrochen haben).
  - Unwahrscheinlich Diese Region befindet sich rechts der unsicheren Region.

### *Einfluss von mittleren fehlenden Werten*

Für die Sensitivitätsanalysen zum Einfluss von mittleren fehlenden Werten für SRI(4) und BICLA werden mittlere fehlende Werte von SLEDAI-2K, BILAG-2004 und PGA separat imputiert. Die fehlenden Werte für SRI(4) und BICLA werden dann aus den imputierten Werten der Einzelkomponenten imputiert. Für jedes Ergebnis und jede Visite werden 100 Imputationen mit randomisierten Behandlungsgruppen generiert. Jeder imputierte Datensatz wird separat analysiert und die einzelnen Schätzer werden mittels PROC MIANALYZE kombiniert. Die einzelnen Komponenten werden wie folgt imputiert:

- Der SLEDAI-2K-Gesamtscore wird via PROC MI imputiert, wobei die MCMC IMPUTE=FULL Spezifikation verwendet wird und das VAR Statement die Variablen in der Reihenfolge der Visiten spezifiziert. Weiterhin gilt MINIMUM=0, um sicherzustellen, dass die imputierten Werte nicht negativ sind und MAXIMUM=105, um zu vermeiden, dass Werte, die größer als maximal möglich imputiert werden.
- Der BILAG-2004 wird als binäre Variable entsprechend den Kriterien des jeweiligen Endpunkts imputiert. Diese binäre BILAG Variable für Patient  $i$  zu Visite  $t$  wird modelliert als  $BILAG_{i(t)} \sim Bin(\pi_{i(t)})$ , wobei  $\pi_{i(t)} = \theta_1 BILAG_{i(t-1)} + \theta_0 (1 - BILAG_{i(t-1)})$  für  $t < 4$  und  $\pi_{i(t)} = \theta_2$  für  $t = 4$  (Woche 4). Für  $\theta_0$ ,  $\theta_1$  und  $\theta_2$  werden unabhängige Beta (1,1) Priori spezifiziert.
- Das PGA wird entsprechend des SLEDAI-2K-Gesamtscores imputiert, wobei MAXIMUM=3 verwendet wird.

### *Modifizierter BILAG*

Die Mehrheit der BILAG A- und BILAG B-Organbewertungen, die über die Scoring-Algorithmen der BILAG-2004 zugewiesen wurden, werden als legitime Darstellung einer klinisch signifikanten Verschlechterung der Krankheitsaktivität angesehen. Es gibt jedoch ein Merkmal innerhalb der BILAG-2004-Bewertungsalgorithmen, das dazu führen kann, dass einem Körpersystem, das sich verbessert hat, ein A oder B zugewiesen wird, das dann auf dem "gleichen" Grad der Verbesserung im Vergleich zu früheren Besuchen bleibt. Die mit "gleich" gekennzeichneten Punkte rechtfertigen die Zuweisung einer A- oder B-Kategorie nach dem BILAG-2004-Scoring, das auf der Grundlage des BILAG-Prinzips der Behandlungsabsicht (ITT) basiert. Dies sind "falsche" A- oder B-Kategorien, weil sie keine echte Verschlechterung der Krankheitsaktivität darstellen, sondern eine unveränderte oder dieselbe Krankheitsaktivität, die sich zuvor verbessert hat, darstellen. Diese "falschen" A- und B-Kategorien können nur ermittelt und anschließend neu bewertet werden, nachdem eine PatientIn eine Reihe von Visiten absolviert hat, die den wahren Zustand der SLE-Krankheitsaktivität definieren. Die *Disease Activity Adjudication Group* unterschied zwischen "falschen" A- und B-Scores und echter klinisch bedeutsamer Verschlechterung, indem sie alle BILAG-2004-Indexwerte für die Visiten der einzelnen PatientInnen unter Verwendung modifizierter BILAG-2004 Indexbewertungsregeln geprüft hat [35, 153, 154].



Für die Sensitivitätsanalyse mit modifiziertem BILAG wurde der BICLA unter Verwendung des modifizierten BILAG anstatt des BILAG-2004 berechnet.

*Exklusive PatientInnen ohne Baseline BILAG A- oder BILAG B-Organbewertungen oder Baseline PGA VAS >2,7*

Eine weitere Sensitivitätsanalyse exklusive PatientInnen ohne Baseline BILAG A- oder BILAG B-Organbewertungen oder ohne Baseline PGA VAS >2,7 wurde für den BICLA durchgeführt.

*Ohne Kriterium von eingeschränkter Medikation*

In einer weiteren Sensitivitätsanalyse wurden PatientInnen, die eine Behandlung durch beschränkt einsetzbare Medikamente über die laut Protokoll erlaubten Dosis-Grenzwerte hinaus erhalten haben, nicht als Non-Responder gewertet.

**Krankheitsschübe**

*Multiple Imputation*

Um die Sensitivität der Ergebnisse zu den Schüben gegenüber Abweichungen von den zugrundeliegenden Annahmen zu untersuchen, werden zusätzliche Analysen mittels kontrollierter multipler Imputationsmethode durchgeführt [155]. Wie bei der Hauptanalyse werden bei der Sensitivitätsanalyse sämtliche Daten bis zum Abschluss der Studie bzw. dem Abbruch der Studie eingeschlossen, unabhängig davon, ob die randomisierte Behandlung abgebrochen wurde.

Bei der angewendeten Methode wird die Anzahl der Schübe nach dem Austritt aus der Studie abhängig von der Anzahl an beobachteten Schüben vor dem Austritt, einer Modelannahme ab dem Austritt, den Baseline-Kovariablen, die in der Hauptanalyse verwendet wurden und der Zeit, die die PatientIn noch in der Studie verblieben wäre, falls er nicht aus der Studie ausgetreten wäre, imputiert.

Zu Beginn wird die Hauptanalyse (negative Binomialregression) auf die beobachteten Daten angewendet. Für jeden imputierten Datensatz wird eine unabhängige Stichprobe aus der approximierten posteriori Verteilung der Modellparameter gezogen. Die posteriori Verteilung besteht aus Regressionskoeffizienten der negativen Binomialregression, die aus einer multivariaten Normalverteilung gezogen werden, mit einem Mittelwert entsprechend dem aus den Daten beobachteten *Maximum Likelihood* Schätzer und einer Kovarianzmatrix entsprechend dem *Maximum Likelihood* Kovarianz-Schätzer. Auf gleiche Weise wird ein (log) Formparameter von einer Normalverteilung gezogen, welcher exponiert wird, um einen neuen Formparameter  $k$  zu erhalten.

Für jeden Satz an Modellparametern wird die Anzahl an Schüben nach dem Abbruch der Studie für jede PatientIn imputiert, indem zufällig aus der bedingten Verteilung gezogen wird, gegeben die Anzahl der Schübe der PatientIn vor dem Abbruch. Für jede PatientIn seien  $T_1$  und  $T_2$  die Zeit vor und nach dem Abbruch. Weiterhin seien  $Y_1$  und  $Y_2$  die Anzahl der beobachteten

Schübe vor dem Abbruch, bzw. die nicht beobachtete Anzahl an Schüben nach dem Abbruch, welche imputiert wird. Seien  $\lambda_1$  und  $\lambda_2$  die angenommene Schubrate vor bzw. nach dem Abbruch, dann sei  $\psi_1 = T_1 \lambda_1$  und  $\psi_2 = T_2 \lambda_2$ . Mittels der in SAS<sup>®</sup> implementierten RAND negativ binomial Parametrisierung ist die bedingte Verteilung von  $Y_2$  gegeben  $Y_1$  negativ binomial mit „Anzahl an Erfolgen“ Parameter  $k + Y_1$  und „Wahrscheinlichkeit von Erfolg“ Parameter gleich

$$\frac{k + \psi_1}{k + \psi_1 + \psi_2}$$

Die imputierte Anzahl an Schüben wird dann mit der beobachteten Anzahl an Schüben kombiniert und die Daten werden wie in der Hauptanalyse beschrieben ausgewertet. Diese Analyse wird wiederholt und die Ergebnisse mittels Rubins Formeln kombiniert [156, 157].

### *Tipping Point Analyse*

Für diese Sensitivitätsanalyse wurde zuerst eine MAR-Analyse durchgeführt, bei welcher für jede PatientIn die Schubrate nach dem Abbruch  $\lambda_1$  und vor dem Abbruch  $\lambda_2$  als gleich angenommen wird. Die Schubrate vor dem Abbruch wird basierend auf den randomisierten Behandlungsgruppen und den Kovariablen zu Baseline berechnet.

Falls die primäre Analyse unter Verwendung des unadjustierten p-Wertes signifikant ist, wird eine *Tipping Point* Analyse durchgeführt, bei der die Schubrate nach dem Abbruch zu  $\delta \lambda_2$  modifiziert wird. Um zu untersuchen, unter welchen Annahmen die vorteilhaften Studienergebnisse unvorteilhaft werden würden, wird eine Serie von Analysen mit ansteigenden Deltas für beide Studienarme durchgeführt ( $\delta_p$  für Placebo und  $\delta_a$  für Anifrolumab 300 mg).

Bei dieser Untersuchung wird angenommen, dass die Placebo-Gruppe sich nach dem Abbruch verbessert und die Anifrolumab-Gruppe sich nach dem Abbruch verschlechtert. Daher wird  $\log(\delta_p)$  in einem Intervall von -1,5 bis 0 und  $\log(\delta_a)$  in einem Intervall von 0 bis 1,5 jeweils mit Schritten von 0,5 angenommen. Dies entspricht Deltas von 0,22 und 1 für die Placebo-Gruppe und Deltas zwischen 1 und 4,5 für die Anifrolumab-Gruppe. Wenn die statistische Signifikanz über die Matrix von allen möglichen Kombinationen der Deltas erhalten bleibt, gilt der Vergleich als robust gegenüber fehlenden Daten. Falls ein *Tipping Point* beobachtet wird, werden die Schritte der Deltas im untersuchten Intervall auf 0,25 verkleinert.

### *Schübe während der Behandlung*

Die Schubrate im Anifrolumab-Arm wird mit der Schubrate im Vergleichsarm mittels negativen binomial Regressionsmodells verglichen. Die Responsevariable in diesem Modell ist die Anzahl der Schübe während der laufenden Behandlung. Das Modell schließt als Kovariablen die Behandlungsgruppe und die Stratifizierungsvariablen ein. Der Logarithmus (zur Basis e) der Nachverfolgungszeit wird als *Offset Variable* verwendet, um für die unterschiedliche Behandlungszeit der PatientInnen zu adjustieren.

### *Schübe mit modifiziertem BILAG*

Für die Sensitivitätsanalyse mit modifiziertem BILAG wurde die Schubrate unter Verwendung des modifizierten BILAG anstatt des BILAG-2004 berechnet.

### **Nicht-präspezifizierte Sensitivitätsanalysen**

Zusätzlich wurden folgende nicht-präspezifizierte Sensitivitätsanalysen durchgeführt, die die Ergebnisse der Hauptanalyse unterstützen

- SRI
  - SRI(5), SRI(6), SRI(7)

Die Analysen zu den Endpunkten SRI(5), SRI(6) und SRI(7) waren in der Studiendokumentation als weitere sekundäre Analysen präspezifiziert. Da diese lediglich unterstützende Analysen zum SRI(4) und SRI(8) darstellen, werden sie zur Vollständigkeit als Sensitivitätsanalysen dargestellt.

### **4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren**

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

- Geschlecht
  - Alter
  - Krankheitsschwere bzw. –stadium
  - Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.2.2).

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

*Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.*

Im Protokoll und im Analyseplan der Studie TULIP-1 wurden für den primären Endpunkt und die sekundären Hauptendpunkte Subgruppenauswertungen mit folgenden Subgruppen geplant:

- SLEDAI-2K-Score beim Screening (<10 Punkte vs. ≥10 Punkte)
- OCS-Dosis bei Baseline (<10 mg/Tag vs. ≥10 mg/Tag Prednison oder Äquivalent)
- Resultat von Typ I IFN Gensignatur-Test (hoch vs. niedrig)
- Geschlecht (weiblich vs. männlich)
- Altersgruppe (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre)
- Alter bei Ausbruch der Erkrankung (Kind vs. Erwachsener)
- *Body Mass Index* (BMI) (kg/m<sup>2</sup>) bei Registrierung (≤30 kg/m<sup>2</sup> vs. >30 kg/m<sup>2</sup>)
- Ethnische Abstammung (kaukasisch vs. schwarz vs. asiatisch vs. hawaiisch oder anderer pazifischer Insulaner vs. amerikanischer Indianer oder Eingeborener Alaskas vs. andere)
- Ethnizität (Hispano/Latino vs. nicht-Hispano)
- ADA-Resultat (positiv jederzeit vs. negativ vs. anhaltend/beständig positiv)

Zusätzlich zu den in der Studie präspezifizierten Subgruppen wird die Subgruppe geografische Region (EU vs. nicht-EU dargestellt). Die Subgruppe ethnische Abstammung wird im Folgenden in die Kategorien kaukasisch, schwarz, asiatisch und andere aufgeteilt.

Im Protokoll und im Analyseplan der Studie TULIP-2 wurden für den primären Endpunkt, sekundäre Hauptendpunkte und SRI(4) zur Woche 52 Subgruppenauswertungen mit folgenden Subgruppen geplant:

- SLEDAI-2K-Score beim Screening (<10 Punkte vs.  $\geq 10$  Punkte)
- OCS-Dosis bei Baseline (<10 mg/Tag vs.  $\geq 10$  mg/Tag Prednison oder Äquivalent)
- Resultat von Typ I IFN Gensignatur-Test (hoch vs. niedrig)
- Geschlecht (weiblich vs. männlich)
- Altersgruppe (<65 Jahre vs.  $\geq 65$  Jahre)
- Alter bei Ausbruch der Erkrankung (Kind vs. Erwachsener)
- BMI ( $\text{kg/m}^2$ ) bei Registrierung ( $\leq 30 \text{ kg/m}^2$  vs.  $> 30 \text{ kg/m}^2$ )
- Ethnische Abstammung (kaukasisch vs. schwarz vs. asiatisch vs. hawaiisch oder anderer pazifischer Insulaner vs. amerikanischer Indianer oder Eingeborener Alaskas vs. andere)
- Ethnizität (Hispano/Latino vs. nicht-Hispano)
- ADA-Resultat (positiv jederzeit vs. negativ vs. anhaltend/beständig positiv vs. ADA positiv mit Titer  $>$ Median von Maximum Titer)
- Anti-dsDNA zu Baseline ( $\geq 1$  positiv/anormal vs. alle negativ/normal)

Zusätzlich zu den in der Studie präspezifizierten Subgruppen wird die Subgruppe geografische Region (EU vs. nicht-EU) dargestellt. Die Subgruppe ethnische Abstammung wird im Folgenden in die Kategorien kaukasisch, schwarz, asiatisch und andere aufgeteilt.

Im Protokoll und im Analyseplan der Studie MUSE wurden für den primären Endpunkt und sekundäre Hauptendpunkte Subgruppenauswertungen mit folgenden Subgruppen geplant:

- SLEDAI-2K-Score beim Screening (<10 Punkte vs.  $\geq 10$  Punkte)
- OCS-Einsatz bei Studienbeginn (ja vs. nein)
- Resultat von Typ I IFN Gensignatur-Test (hoch vs. niedrig)
- SDI-Score bei Studienbeginn ( $\text{SDI} = 0$  vs.  $\text{SDI} \geq 1$ )
- Farr-Anti-dsDNA-Scores bei Studienbeginn (<5 IU (Internationale Einheit)/ml vs.  $\geq 5$  IU/ml)
- niedriger C3 oder C4-Wert (ja vs. nein)
- niedriger CH50-Wert (ja vs. nein)

- niedrige Komplementwerte (C3 oder C4) (ja vs. nein)
- positive Farr-Anti-dsDNA (ja vs. nein)
- geografische Region (Lateinamerika vs. Südamerika vs. Osteuropa vs. Asien vs. Nordamerika)
- Geschlecht (weiblich vs. männlich)
- Altersgruppe ( $\leq 45$  Jahre vs.  $> 45$  Jahre)
- Ethnische Abstammung (kaukasisch vs. schwarz vs. andere)
- Ethnizität (Hispano/Latino vs. nicht-Hispano)
- ADA-Resultat (positiv jederzeit vs. negativ vs. anhaltend/beständig positiv)
- Ausgangsgewicht ( $< 60$  kg vs.  $\geq 60$  kg)

In der Subgruppe ethnische Abstammung wurde in den Studien TULIP-1 und TULIP-2 die Kategorie „asiatisch“ erhoben. Diese Kategorie ist in der Studie MUSE nicht vorhanden. Um die Studien für eine Meta-Analyse vergleichbar zu machen werden die PatientInnen aus der Kategorie „asiatisch“ in den Studien TULIP-1 und TULIP-2 der Kategorie andere zugeordnet.

Zusätzlich zu den in der Studie präspezifizierten Subgruppen wird die Subgruppe geografische Region (EU vs. nicht-EU dargestellt).

Im Protokoll und im Analyseplan der Studie TULIP SLE LTE waren keine Subgruppenanalysen präspezifiziert. Folgende Subgruppenanalysen werden im Dossier dargestellt:

- Altersgruppe ( $< 65$  Jahre vs.  $\geq 65$  Jahre)
- Geschlecht (weiblich vs. männlich)
- geografische Region (EU vs. Non-EU)
- SLEDAI-2K-Score beim Screening ( $< 10$  Punkte vs.  $\geq 10$  Punkte)

#### 4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide

Analysemethoden darstellen<sup>10</sup>. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche<sup>11</sup> oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)<sup>12</sup> und Rücker (2012)<sup>13</sup> vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist<sup>14</sup>.

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades). Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen<sup>15, 16, 17</sup>

---

<sup>10</sup> Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDS und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: [http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202\\_IQWIG\\_GMDS\\_IBS\\_DR.pdf](http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf).

<sup>11</sup> Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 1997; 50(6): 683-691.

<sup>12</sup> Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

<sup>13</sup> Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. *Res Synth Methods* 2012; 3(4): 312-324.

<sup>14</sup> Schöttker B, Lüthmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

<sup>15</sup> Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.

<sup>16</sup> Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study *BMJ* 2011; 343 :d4909

<sup>17</sup> Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. *Res Synth Methods* 2013; 4(4): 291-323.

*Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:*

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Da in der Versorgungsrealität Belimumab auf patientenindividueller Basis bei PatientInnen mit hoher Krankheitsaktivität auch zur Anwendung erwogen werden kann, ergänzt ein adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher et al. zwischen Anifrolumab und Belimumab als Zusatztherapien zur patientenindividuellen Standardtherapie die umfassende Datengrundlage.

Für den indirekten Vergleich wurden neben den bereits erwähnten Zulassungsstudien TULIP-1, TULIP-2 und MUSE die Studien BLISS-52 und BLISS-76 identifiziert. Bei den Studien BLISS-52 und BLISS-76 handelt es sich um zwei RCT, die jeweils eine Behandlung mit Belimumab gegenüber Placebo vergleichen. Somit kann anhand dieser Studien ein adjustierter indirekter Vergleich zwischen Anifrolumab und Belimumab mit Placebo als Brückenkomparator durchgeführt werden. Hierzu werden auf beiden Seiten des indirekten Vergleichs die Studien TULIP-1, TULIP-2 und MUSE, sowie BLISS-52 und BLISS-76 anhand von Meta-Analysen zusammengefasst. Die Methodik der Meta-Analysen, sowie die Überprüfung der Homogenität der Studien auf Anifrolumab-Seite werden in Abschnitt 4.2.5.3 beschrieben.

Zur Beurteilung der Vergleichbarkeit der Studiendesigns, Interventionen und Patientencharakteristika werden die Informationen aus den Abschnitten 4.3.1.2.1 und 4.3.2.1.2.1 herangezogen. Grundsätzlich können alle identifizierten Studien hinsichtlich Studiendesign, Ein- und Ausschlusskriterien, sowie Patientencharakteristika als hinreichend ähnlich für einen indirekten Vergleich betrachtet werden. Bezüglich der Auswahl der herangezogenen Endpunkte wurde



ebenfalls auf die Vergleichbarkeit der Operationalisierungen Rücksicht genommen, die in den Abschnitten 4.3.1.3.1 und 4.3.2.1.3 beschrieben werden.

### **Adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher et al.**

Unter Verwendung der direkten Schätzer für die Effekte von Anifrolumab gegenüber Placebo ( $\theta_{AC}$ ) und von Belimumab gegenüber Placebo ( $\theta_{BC}$ ) kann der Effekt von Anifrolumab gegenüber Belimumab ( $\theta_{AB}$ ) anhand des Brückenkomparsators (hier: Placebo) geschätzt werden als:

$$(1) \theta_{AB} = \theta_{AC} - \theta_{BC}$$

Die Varianz des indirekten Schätzers ergibt sich als Summe der Varianzen der direkten Schätzer:

$$(2) \text{Var}(\theta_{AB}) = \text{Var}(\theta_{AC}) + \text{Var}(\theta_{BC})$$

Das zugehörige zweiseitige  $(1-\alpha)$ -KI lässt sich anhand des  $1-\frac{\alpha}{2}$ -Quantils ( $Z_{1-\frac{\alpha}{2}}$ ) der Standardnormalverteilung berechnen als:

$$(1) [\theta_{AB} - Z_{1-\frac{\alpha}{2}} \times \sqrt{\text{Var}(\theta_{AB})}; \theta_{AB} + Z_{1-\frac{\alpha}{2}} \times \sqrt{\text{Var}(\theta_{AB})}]$$

In diesem Nutzendossier sollen die relativen Effektmaße OR, HR und Hedges' g betrachtet werden. Das bedeutet, dass die geschätzten Effekte ( $\theta_{AB}$ ,  $\theta_{AC}$  und  $\theta_{BC}$ ) in (1), (2) und (3) logarithmierte OR bzw. HR oder Hedges' g bezeichnen und sich in (3) ein KI für den jeweiligen logarithmierten Schätzer ergibt. Durch Anwendung der Exponentialfunktion auf die KI-Grenzen aus (3) kann schließlich ein KI für die jeweiligen Schätzer erhalten werden.

### 4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

- Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
  - Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
  - Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

Falls für die Bewertung des Zusatznutzens mehrere Komparatoren (z.B. Wirkstoffe) herangezogen werden, sind die Aussagen zum Zusatznutzen primär gegenüber der Gesamtheit der gewählten Komparatoren durchzuführen (z. B. basierend auf Meta-Analysen unter gemeinsamer Betrachtung aller direkt vergleichender Studien). Spezifische methodische Argumente, die gegen eine gemeinsame Analyse sprechen (z. B. statistische oder inhaltliche Heterogenität), sind davon unbenommen. Eine zusammenfassende Aussage zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist in jedem Fall erforderlich.

#### 4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

##### 4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

###### 4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

*Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:*

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*

- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer, Angabe zu geplanten und durchgeführten Datenschnitten und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.*

Tabelle 4-6: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<b>Studie (NCT-Nummer; Sponsor-ID) Phase<sup>a</sup></b>	<b>Zulassungsstudie (ja/nein)</b>	<b>Sponsor (ja/nein)</b>	<b>Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)</b>	<b>Studiendauer ggf. Datenschnitt</b>	<b>Therapiearme</b>
<b>TULIP-1</b> (NCT02446912; D3461C00005) Phase-III	ja	ja	abgeschlossen	52 Wochen	Anifrolumab 150 mg + SoC, Anifrolumab 300 mg + SoC, Placebo + SoC
<b>TULIP-2</b> (NCT02446899; D3461C00004) Phase-III	ja	ja	abgeschlossen	52 Wochen	Anifrolumab 300 mg + SoC, Placebo + SoC
<b>MUSE</b> (NCT01438489; CD-IA-MEDI-546-1013) Phase-II	ja	ja	abgeschlossen	52 Wochen	Anifrolumab 300 mg + SoC, Anifrolumab 1.000 mg + SoC, Placebo + SoC
<b>TULIP SLE LTE</b> (NCT02794285; D3461C00009) Phase-III	nein	ja	laufend	156 Wochen (Safety Interimanalyse mit Datenschnitt 19.03.2020)	Anifrolumab 300 mg + SoC, Placebo + SoC
(NCT04931563; D3468C00003) Phase-III	nein	ja	laufend	52 Wochen	Anifrolumab 300 mg + SoC, Placebo + SoC

a: Die Studie TULIP-LN1 (NCT02547922; D3461C00007) umfasst ausschließlich PatientInnen mit Lupus Nephritis und ist daher nicht Teil des vorliegenden Anwendungsgebiets. Die Studie TULIP-LN1 wird daher erst im Rahmen einer möglichen Indikationserweiterung relevant und berücksichtigt.  
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SoC: *Standard of Care*.

*Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-6 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.*

Die Informationen in der Tabelle 4-6 haben den Stand vom 02.02.2022.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-6 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-7: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
D3468C00003	Der Status der Studie ist laufend. Zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung liegen keine Ergebnisse vor, welche in der vorliegenden Nutzenbewertung berücksichtigt werden können. Der Abschluss der Studie ist für Q2/2024 vorgesehen.
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.	

#### 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.*

*[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]*

*Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.*

*Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.*

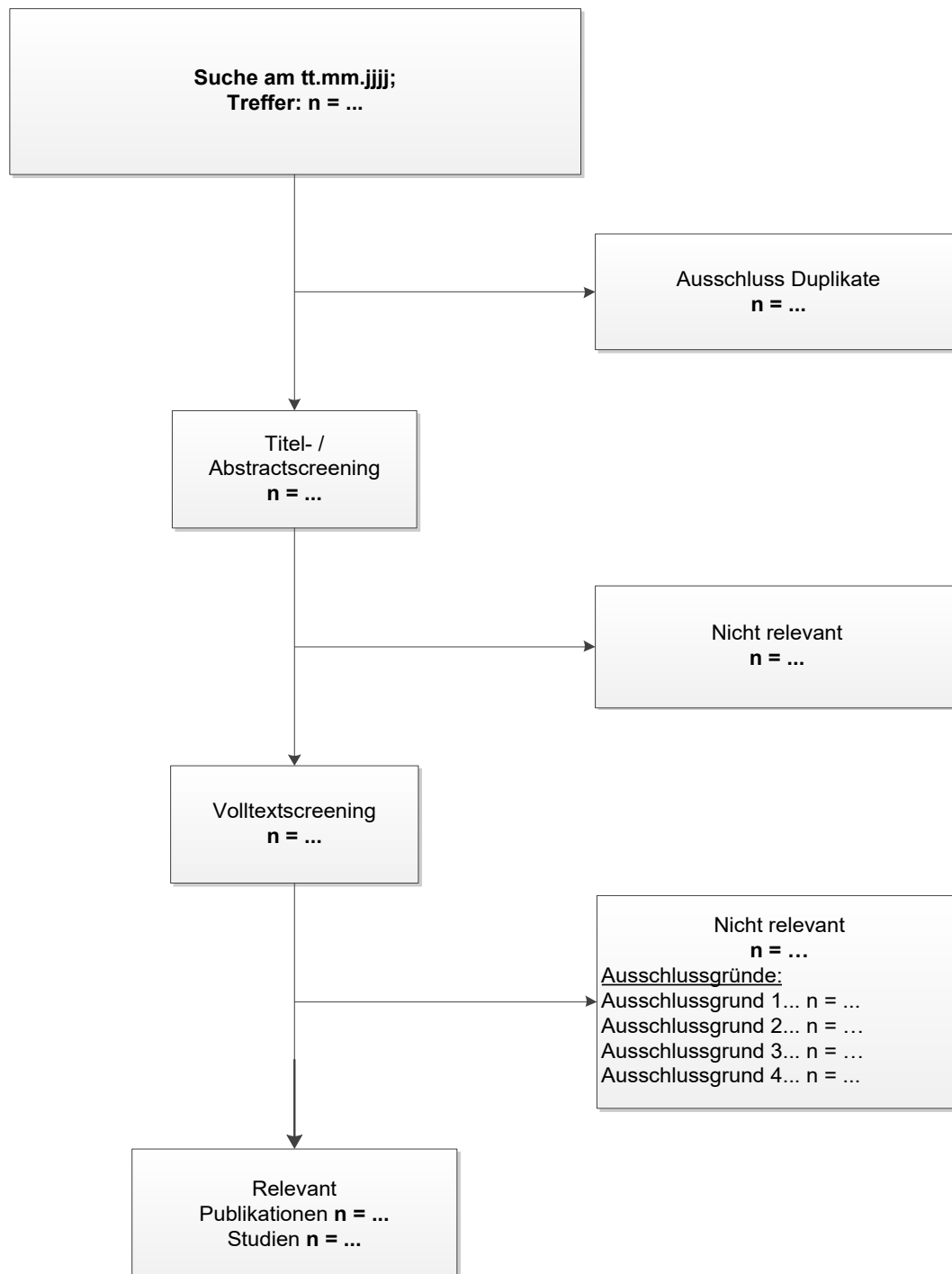


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die systematische bibliografische Literaturrecherche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Anifrolumab wurde am 02.02.2022 durchgeführt. Die Suche ergab insgesamt 244 Treffer. Nach Ausschluss der Duplikate (n=78) wurden die verbleibenden 166 Treffer von zwei Personen unabhängig voneinander entsprechend der in Abschnitt 4.2.2 beschriebenen Ein-

und Ausschlusskriterien selektiert. Auf Basis des Titels und, soweit vorhanden, des Abstracts wurden 162 Publikationen als nicht relevant eingestuft und von der weiteren Betrachtung ausgeschlossen. Die verbleibenden vier Publikationen wurden im Volltext gesichtet. Dies führte zu einem begründeten Ausschluss von einer weiteren Publikation (Anhang 4-C). Somit ergab die bibliografische Literaturrecherche drei relevante Publikationen zu drei RCT. Dabei handelt es sich um die Studien MUSE (NCT01438489) [17], TULIP-1 (NCT02446912) [158] und TULIP-2 (NCT02446899) [159].

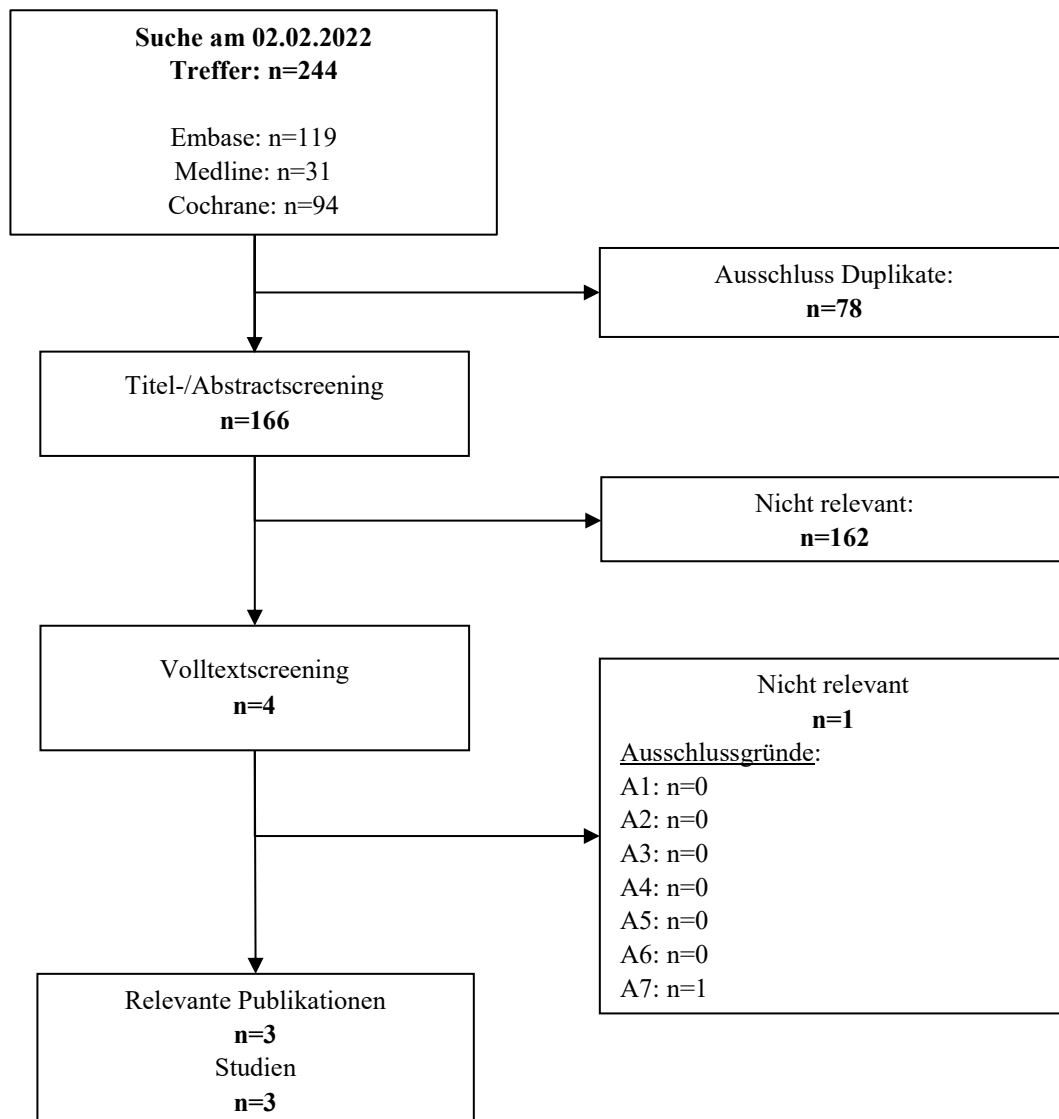


Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Anifrolumab

#### 4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-6) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-8: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate <sup>a</sup> )	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
<b>TULIP-1</b> (NCT02446912; D3461C0005)	ClinicalTrials.gov (NCT02446912) [160] EU-CTR (2014-004633-96) [161] ICTRP (PER-062-15; EU-CTR2014-004633-96) [162, 163]	ja	ja [158]	abgeschlossen
<b>TULIP-2</b> (NCT02446899; D3461C0004)	ClinicalTrials.gov (NCT02446899) [164] EU-CTR (2014-004632-19) [165] ICTRP (JPRN-JapicCTI-153064; EU-CTR2014-004632-19; NCT02446899) [166-168]	ja	ja [159]	abgeschlossen
<b>MUSE</b> (NCT01438489; CD-IA-MEDI-546-1013)	ClinicalTrials.gov (NCT01438489) [169] EU-CTR (2011-004296-36) [170] ICTRP (PER-021-12; NCT01438489; CTRI/2012/12/003190) [171-173]	ja	ja [17]	abgeschlossen

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate <sup>a</sup> )	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
<b>TULIP SLE LTE</b> (NCT02794285; D3461C000 09)	ClinicalTrials.gov (NCT02794285) [174] EU-CTR (2016-000625-39) [175] ICTRP (PER-013-17; JPRN-JapicCTI-173544; EU-CTR2016-000625-39) [176-178]	ja	nein	laufend
a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. EU-CTR: <i>EU Clinical Trials Register</i> ; ICTRP: <i>International Clinical Trials Registry Platform</i> ; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-8 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Informationen in der Tabelle 4-8 haben den Stand vom 02.02.2022.

#### 4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-6) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.



Tabelle 4-9: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen <sup>a</sup>	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnis datenbanken identifiziert (ja/nein)
-	-	-	-	-
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.				

Es wurden keine relevanten Studien auf der Internetseite des G-BA identifiziert.

*Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-9 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.*

Die Informationen in der Tabelle 4-9 haben den Stand vom 02.02.2022.

#### **4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.*

*Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie*

eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-10: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen <sup>d</sup> (ja/nein [Zitat])
<b>ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools</b>						
<b>Placebo-kontrolliert</b>						
-	-	-	-	-	-	-
<b>aktivkontrolliert, Placebo plus zweckmäßige Vergleichstherapie(n)</b>						
<b>TULIP-1</b> (NCT0244 6912; D3461C00 005)	ja	ja	nein	ja [179]	ja [160-163]	ja [158]
<b>TULIP-2</b> (NCT0244 6899; D3461C00 004)	ja	ja	nein	ja [180]	ja [164-168]	ja [159]
<b>MUSE</b> (NCT0143 8489; CD-IA-MEDI-546-1013)	ja	ja	nein	ja [181]	ja [169-173]	ja [17]
<b>TULIP SLE LTE</b> (NCT0279 4285; D3461C00 009)	nein	ja	nein	ja [182]	ja [174-178]	nein
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.</p>						

### **4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

#### **4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen**

*Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.*

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-11: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z.B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten PatientInnen)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
TULIP-1 (NCT02446912) Phase-III	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene PatientInnen mit chronischem, moderatem bis schwerem Autoantikörper- positivem SLE. Beim Screening erfüllt a) und b): a) SLEDAI-2K- Score $\geq 6$ und "Klinischer" SLEDAI-2K- Score $\geq 4$ b) mindestens eine BILAG-A- Organbewertung oder mindestens zwei BILAG-B- Organbewertungen. PGA $\geq 1.0$ beim Screening	Anifrolumab + SoC 150 mg (n=93) Anifrolumab + SoC 300 mg (n=180) Placebo + SoC (n=184)	<u>Studiendauer:</u> Behandlung: 12 Monate Nachbeobachtung: 12 Wochen nach der letzten Dosis <u>Datenschnitte:</u> CSR: 20.05.2019	<u>Ort:</u> 123 Zentren in 18 Ländern (Argentinien, Australien, Brasilien, Chile, Deutschland, Israel, Italien, Kolumbien, Neuseeland, Peru, Polen, Rumänien, Südkorea, Taiwan, Ukraine, Ungarn, UK, USA) <u>Zeitraum:</u> Studienbeginn: 09.06.2015 Studienende: 17.07.2018	<u>Primärer Endpunkt:</u> SRI(4)-Ansprechrate nach 52 Wochen <u>Sekundäre Endpunkte:</u> SRI(4)-Ansprechrate nach 24 Wochen; SRI(4)-Ansprechrate in der hohen Typ I IFN Gensignatur-Gruppe nach 52 Wochen; BICLA SRI(5), SRI(6), SRI(7), SRI(8), BILAG-2004, SLEDAI-2K, PGA, PtGA, Kortikosteroid- Reduktion, Gelenkstatus, Hautläsionen (CLASI), annualisierte Schubrate, EQ-5D VAS, LLDAS, SDI;

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z.B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten PatientInnen)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
						Schmerz NRS, Fatigue (FACIT-F) <u>Gesundheitsbezogene Lebensqualität:</u> SF-36, Lupus-QoL, WPAI <u>Verträglichkeit:</u> Unerwünschte Ereignisse, C-SSRS, PHQ-8, modifizierter SELENA-Flare-Index
TULIP-2 (NCT02446899) Phase-III	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene PatientInnen mit chronischem, moderatem bis schwerem Autoantikörperpositivem SLE Beim Screening erfüllt a) und b): a) SLEDAI-2K-Score $\geq 6$ und "Klinischer" SLEDAI-2K-Score $\geq 4$ b) mindestens eine BILAG-A-Organbewertung	Anifrolumab + SoC 300 mg (n=181) Placebo + SoC (n=184)	<u>Studiendauer:</u> Behandlung: 12 Monate Nachbeobachtung: 12 Wochen nach der letzten Dosis <u>Datenschnitte:</u> CSR 16.12.2019	<u>Ort:</u> 119 Zentren in 15 Ländern (Argentinien, Brasilien, Belgien, Bulgarien, Deutschland, Frankreich, Kanada, Litauen, Japan, Mexiko, Russland, Spanien, Südafrika, Südkorea, USA) <u>Zeitraum:</u> Studienbeginn: 09.07.2015 Studienende:	<u>Primärer Endpunkt:</u> BICLA-Ansprechrates nach 52 Wochen <u>Sekundäre Endpunkte:</u> BICLA-Ansprechrates in der hohen Typ I IFN Gensignatur-Gruppe nach 52 Wochen; SRI(4)-Ansprechrates, SRI(5), SRI(6), SRI(7), SRI(8), BILAG-2004, SLEDAI-2K, PGA,

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z.B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten PatientInnen)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
		oder mindestens zwei BILAG-B- Organbewertungen. PGA ≥1.0 beim Screening.			06.12.2018	PtGA, Kortikosteroid- Reduktion, Gelenkstatus, Hautläsionen (CLASI), annualisierte Schubrate, EQ-5D VAS, LLDAS, SDI; Schmerz NRS , Fatigue (FACIT-F) <u>Gesundheitsbezoge- ne Lebensqualität:</u> SF-36, Lupus-QoL, WPAI <u>Verträglichkeit:</u> Unerwünschte Ereignisse, C-SSRS, PHQ-8, modifizierter SELENA-Flare- Index
MUSE (NCT01438489) Phase-II	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene PatientInnen mit chronischem, moderatem bis schwerem aktivem SLE trotz patienten- individueller Standardtherapie	Anifrolumab + SoC 300 mg (n=100) Anifrolumab + SoC 1.000 mg (n=104) Placebo + SoC (n=103)	<u>Studiendauer:</u> Behandlung: 52 Wochen Nachbeobachtung: Tag 365 – Tag 422 <u>Datenschnitte:</u>	<u>Ort:</u> 73 Zentren in 14 Ländern (Brasilien, Bulgarien, Kolumbien, Indien, Mexiko, Peru, Polen, Rumänien,	<u>Primärer Endpunkt:</u> SRI(4)-Ansprechrate Tag 169, SRI(4)-Ansprechrate in der hohen Typ I IFN

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z.B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten PatientInnen)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
		a) SLEDAI-2K- Score $\geq 6$ und "Klinischer" SLEDAI-2K- Score $\geq 4$ beim Screening  b) mindestens eine BILAG-A- Organbewertung oder mindestens zwei BILAG-B- Organbewertungen.  Am Tag 1 "Klinischer" SLEDAI-2K- Score $\geq 4$ .  PGA $\geq 1.0$ beim Screening.		1. Datenschnitt: 26.02.2014 (Interimanalyse 4. April 2014, nachdem die 210. PatientIn Tag 169 beendet hatte)  CSR: 07.03.2016	Südkorea, Taiwan, Tschechien, Ukraine, Ungarn, USA)  <u>Zeitraum:</u> Studienbeginn: 24.01.2012  Studienende: 08.04.2015	Gensignatur-Gruppe am Tag 169  <u>Sekundäre Endpunkte:</u> SRI(4)-Ansprechrate Tag 365,  SRI(5), SRI(6), SRI(7), SRI(8),  mSRI(5), mSRI(6), mSRI(7),  BICLA, BILAG- 2004,  SLEDAI-2K, "Klinischer" SLEDAI,  PGA, PtGA, Gelenkstatus, Hautläsionen (CLASI), EQ-5D VAS, SDI, Kortikosteroid- Reduktion; <i>Schmerzen</i> , Fatigue (FACIT-F)  <u>Gesundheitsbezoge- ne Lebensqualität:</u> SF-36, HAQ, Lupus- QoL

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten PatientInnen)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
	<RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	<relevante Charakteristika, z.B. Schweregrad>		<ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>		
						<u>Verträglichkeit:</u> Unerwünschte Ereignisse
TULIP SLE LTE (NCT02794285) Phase-III	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene PatientInnen mit SLE-Diagnose. Teilnahme und Abschluss (bis zu Woche 52) an der Studien TULIP-1 oder TULIP-2	Anifrolumab + SoC 300 mg (n=360) <sup>18</sup> Placebo + SoC (n=365) <sup>19</sup>	<u>Studiendauer:</u> Behandlung: 156 Wochen <u>Datenschnitte:</u> 1. Datenschnitt: 19.03.2020 (Interimanalyse 19.03.2020) 2. Datenschnitt: Datenschnitt voraussichtlich in Q1/2022.	<u>Ort:</u> 176 Zentren in 24 Ländern <u>Zeitraum:</u> Studienbeginn: 30.06.2016 Ursprünglich geplantes Studienende: Q3 2021	<u>Primärer Endpunkt:</u> Langzeitsicherheit und Verträglichkeit (unerwünschte Ereignisse) <u>Weitere Endpunkte:</u> SLEDAI-2K, PGA, PtGA, EQ-5D VAS, SDI Globaler-Score am Jahresende <u>Gesundheitsbezogene Lebensqualität:</u> SF-36, WPAI
<p>BICLA: <i>BILAG-based Composite Lupus Assessment</i>; BILAG: <i>British Isles Lupus Assessment Group of SLE Clinics</i>; CLASI: <i>Cutaneous Lupus Disease Area and Severity Index</i>; CSR: <i>Studienbericht</i>; C-SSRS: <i>Columbia Suicide Severity Rating Scale</i>; EQ-5D: <i>EuroQol-5-Dimensionen-Fragebogen</i>; FACIT-F: <i>Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue</i>; HAQ: <i>Health Assessment Questionnaire</i>; IFN: <i>Interferon</i>; LLDAS: <i>Lupus Low Disease Activity State</i>; NRS: <i>Numeric Rating Scale</i>; PGA: <i>Physician Global Assessment</i>; PHQ-8: <i>Personal Health Questionnaire Depression Scale-8</i>; PtGA: <i>Patient Global Assessment</i>; QoL: <i>Lebensqualität</i>; RCT: <i>Randomisierte kontrollierte Studie</i>; SDI: <i>Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index</i>; SELENA: <i>Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus – National Assessment</i>; SF-36: <i>Short Form 36</i>; SLE: <i>Systemischer Lupus erythematosus</i>; SLEDAI-2K: <i>Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index – Revised Version</i>; SoC: <i>Standard of Care</i>; SRI: <i>Systemic Lupus Erythematosus Responder Index</i>; VAS: <i>Visuelle Analogskala</i>; WPAI: <i>Work Productivity and Activity Impairment</i>.</p>						

<sup>18</sup> PatientInnen, die vorher schon eine Behandlung mit 300 mg Anifrolumab erhielten, wurden weiterhin verblindet mit 300 mg Anifrolumab behandelt. PatientInnen, die vorher eine Behandlung mit 150 mg Anifrolumab erhielten, wurden verblindet auf 300 mg Anifrolumab umgestellt.

<sup>19</sup> PatientInnen, die vorher Placebo erhielten, wurden verblindet im Verhältnis 1:1 auf die Behandlungsarme Anifrolumab (300 mg) und Placebo re-randomisiert.



Tabelle 4-12: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Gruppe 1>	<Gruppe 2>	<Gruppe 3>	Verabreichung
TULIP-1 (NCT02446912) Phase-III	Anifrolumab i.v. 150 mg + SoC	Anifrolumab i.v. 300 mg + SoC	zVT (Placebo + SoC)	Intravenös alle 4 Wochen
TULIP-2 (NCT02446899) Phase-III	Anifrolumab i.v. 300 mg + SoC	zVT (Placebo + SoC)		Intravenös alle 4 Wochen
MUSE (NCT01438489) Phase-II	Anifrolumab i.v. 300 mg + SoC	Anifrolumab i.v. 1.000 mg + SoC	zVT (Placebo + SoC)	Intravenös alle 4 Wochen
TULIP SLE LTE (NCT02794285) Phase-III	Anifrolumab i.v. 300 mg + SoC	zVT (Placebo + SoC)		Intravenös alle 4 Wochen
Die Patienten erhielten als SoC eine patientenindividuelle Standardtherapie. i.v.: Intravenös; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SoC: <i>Standard of Care</i> ; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.				

### Darstellung der Studie TULIP SLE LTE

Für die Studie TULIP SLE LTE werden, wie präspezifiziert, folgende Behandlungsarme dargestellt:

- Anifrolumab 300mg (PatientInnen, die in den beiden Vorgängerstudien TULIP-1 und TULIP-2 in den Anifrolumab 300mg-Arm randomisiert wurden und in der LTE-Studie weiterhin verblindet Anifrolumab 300mg erhielten) und
- zVT (PatientInnen, die in den beiden Vorgängerstudien TULIP-1 und TULIP-2 in den Placebo-Arm randomisiert und in der LTE-Studie auf Placebo re-randomisiert wurden sowie PatientInnen, die in den beiden Vorgängerstudien TULIP-1 und TULIP-2 in den Placebo-Arm randomisiert wurden bis zum Zeitpunkt der Re-Randomisierung auf Anifrolumab 300mg).

Zudem werden alle Behandlungsarme deskriptiv in Anhang 4-G dargestellt.

**Patientendisposition**

Tabelle 4-13: Patientendisposition –RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP-1 + TULIP-2 + MUSE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente)

<b>Gruppe</b>	<b>Anifrolumab-Arm N=360</b>	<b>zVT-Arm N=366</b>
Studie abgeschlossen n (%)	302 (83,9)	284 (77,6)
Studie vorzeitig abgebrochen n (%)	58 (16,1)	82 (22,4)
Widerruf der Einwilligung	26 (7,2)	34 (9,3)
Unerwünschtes Ereignis	15 (4,2)	12 (3,3)
Fehlende Wirksamkeit	6 (1,7)	15 (4,1)
Zustand verschlechtert sich in der Beobachtungszeit	2 (0,6)	5 (1,4)
Lost-to-Follow-up	1 (0,3)	5 (1,4)
Schwerer Protokollverstoß	0	2 (0,5)
Entwicklung studienspezifischer Abbruchkriterien	1 (0,3)	0
Andere	7 (1,9)	8 (2,2)
Behandlung abgeschlossen n (%)	298 (82,8)	276 (75,4)
Behandlung vorzeitig abgebrochen n (%)	62 (17,2)	90 (24,6)
Widerruf der Einwilligung	22 (6,1)	29 (7,9)
Unerwünschtes Ereignis	18 (5,0)	22 (6,0)
Fehlende Wirksamkeit	5 (1,4)	21 (5,7)
Zustand verschlechtert sich in der Beobachtungszeit	3 (0,8)	8 (2,2)
Lost-to-Follow-up	2 (0,6)	5 (1,4)
Schwerer Protokollverstoß	0	3 (0,8)
Andere	12 (3,3)	2 (0,5)

ITT: *Intention to Treat*; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie

In der Meta-Analyse für die ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente, schlossen unter Anifrolumab 83,9% der PatientInnen die Studie ab, unter zVT 77,6%. Wichtige Gründe für einen vorzeitigen Studienabbruch waren der Widerruf der Einwilligung (Anifrolumab: 7,2%; zVT: 9,3%), das Auftreten von UE (Anifrolumab: 4,2%; zVT: 3,3%) und fehlende Wirksamkeit (Anifrolumab: 1,7%; zVT: 4,1%).

Die Behandlung schlossen 82,8% der PatientInnen unter Anifrolumab und 75,4% unter der zVT ab. Wichtige Gründe für einen vorzeitigen Behandlungsabbruch waren der Widerruf der Einwilligung (Anifrolumab: 6,1%; zVT: 7,9%), das Auftreten von UE (Anifrolumab: 5,0%; zVT: 6,0%) und fehlende Wirksamkeit (Anifrolumab: 1,4%; zVT: 5,7%).

Tabelle 4-14: Patientendisposition – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP-1 + TULIP-2 + MUSE, ITT-Population)

Gruppe	Anifrolumab-Arm N=459	zVT-Arm N=468
Studie abgeschlossen n (%)	386 (84,1)	361 (77,1)
Studie vorzeitig abgebrochen n (%)	73 (15,9)	107 (22,9)
Widerruf der Einwilligung	26 (5,7)	34 (7,3)
Unerwünschtes Ereignis	15 (3,3)	13 (2,8)
Fehlende Wirksamkeit	6 (1,3)	15 (3,2)
Zustand verschlechtert sich in der Beobachtungszeit	2 (0,4)	5 (1,1)
<i>Lost-to-Follow-up</i>	3 (0,7)	9 (1,9)
Schwerer Protokollverstoß	0	2 (0,4)
Entwicklung studienspezifischer Abbruchkriterien	1 (0,2)	0
Andere	20 (4,4)	28 (6,0)
Behandlung abgeschlossen n (%)	385 (83,9)	347 (74,1)
Behandlung vorzeitig abgebrochen n (%)	74 (16,1)	121 (25,9)
Widerruf der Einwilligung <sup>a</sup>	28 (6,1)	45 (9,6)
Unerwünschtes Ereignis	20 (4,4)	30 (6,4)
Fehlende Wirksamkeit	6 (1,3)	21 (4,5)
Zustand verschlechtert sich in der Beobachtungszeit <sup>b</sup>	5 (1,1)	9 (2,0)
<i>Lost-to-Follow-up</i>	2 (0,4)	7 (1,5)
Schwerer Protokollverstoß <sup>c</sup>	1 (0,2)	4 (0,9)
Andere <sup>d</sup>	12 (2,6)	5 (1,1)
<p>a: Beinhaltet “<i>Withdrawal Of Consent</i>” (16 Personen), “<i>Patient Is Moving Away</i>” (1 Person), “<i>Patient Withdrawn Consent, She Has Decided To Finish Treatment And Participation In The Study Due To Sae</i>” (1 Person), “<i>Subject Called Did Not Want To Come In And See The Pi Any Longer Has Found A New Doctor. She Never Said She Wanted To Withdraw Consent</i>” (1 Person), “<i>Subject Complete The Treatment Period, However This Patient Missed Dose For Visit Day 337</i>” (1 Person), “<i>Subject Missed Visit Day 337, But Was Approved To Continue On Study By Sponsor And Completed Remaining Visits</i>”, (1 Person), “<i>The Patient Left The Country</i>” (1 Person).</p> <p>b: Beinhaltet “<i>Investigator Decision Due To Exacerbation Of Her Disease</i>“.” (1 Person), “<i>Medical Decision, The Patient Has Been Presenting Various Infections In A Relatively Short Amount Of Time</i>” (1 Person), “<i>Inadequate Venous Access</i>” (1 Person).</p> <p>c: Beinhaltet “<i>Pregnancy</i>” (1 Person), “<i>Prohibited Concomitant Medications (Steroid Pulses)</i>” (1 Person).</p> <p>d: Beinhaltet “<i>Sponsor Decision, Regional Political Circumstances Preclude Site Activities</i>” (3 Personen).</p> <p>ITT: <i>Intention to Treat</i>; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.</p>		

Die Patientendisposition der Meta-Analyse, ITT-Population, ist mit der bereits beschriebenen Patientendisposition der Meta-Analyse ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente, vergleichbar.

Tabelle 4-15: Patientendisposition – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP-1, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente)

<b>Gruppe</b>	<b>Anifrolumab-Arm N=127</b>	<b>zVT-Arm N=125</b>
Studie abgeschlossen n(%)	105 (82,7)	98 (78,4)
Studie vorzeitig abgebrochen n (%)	22 (17,3)	27 (21,6)
Widerruf der Einwilligung	9 (7,1)	12 (9,6)
Unerwünschtes Ereignis	8 (6,3)	3 (2,4)
Fehlende Wirksamkeit	3 (2,4)	6 (4,8)
Zustand verschlechtert sich in der Beobachtungszeit	1 (0,8)	1 (0,8)
<i>Lost-to-Follow-up</i>	0	2 (1,6)
Andere	1 (0,8)	2 (1,6)
Behandlung abgeschlossen	104 (81,9)	97 (77,6)
Behandlung vorzeitig abgebrochen n(%)	23 (18,1)	28 (22,4)
Widerruf der Einwilligung	10 (7,9)	10 (8,0)
Unerwünschtes Ereignis	8 (6,3)	6 (4,8)
Fehlende Wirksamkeit	2 (1,6)	6 (4,8)
Zustand verschlechtert sich in der Beobachtungszeit	1 (0,8)	4 (3,2)
<i>Lost-to-Follow-up</i>	0	1 (0,8)
Schwerer Protokollverstoß	0	1 (0,8)
Andere	2 (1,6)	0
Einschluss in LTE-Studie	89 (70,1)	83 (66,4)
ITT: <i>Intention to Treat</i> ; LTE: <i>Long-term Extension</i> ; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.		

Die Patientendisposition der TULIP-1, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente, ist mit der bereits beschriebenen Patientendisposition der Meta-Analyse ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente, vergleichbar.

Tabelle 4-16: Patientendisposition – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP-1, ITT-Population)

<b>Gruppe</b>	<b>Anifrolumab-Arm N=180</b>	<b>zVT-Arm N=184</b>
Patienten randomisiert	180	184
Patienten behandelt	180	184
Studie abgeschlossen n(%)	146 (81,1)	148 (80,4)
Studie vorzeitig abgebrochen n (%)	34 (18,9)	36 (19,6)
Widerruf der Einwilligung	15 (8,3)	15 (8,2)
Unerwünschtes Ereignis	12 (6,7)	5 (2,7)
Fehlende Wirksamkeit	4 (2,2)	7 (3,8)
Zustand verschlechtert sich in der Beobachtungszeit	1 (0,6)	1 (0,5)
<i>Lost-to-Follow-up</i>	0	2 (1,1)
Schwerer Protokollverstoß	0	1 (0,5)
Andere	2 (1,1)	4 (2,2)
Behandlung abgeschlossen	145 (80,6)	146 (79,3)
Behandlung vorzeitig abgebrochen n(%)	35 (19,4)	38 (20,7)
Widerruf der Einwilligung	15 (8,3)	13 (7,1)
Unerwünschtes Ereignis	13 (7,2)	8 (4,3)
Fehlende Wirksamkeit	3 (1,7)	9 (4,9)
Zustand verschlechtert sich in der Beobachtungszeit	1 (0,6)	4 (2,2)
<i>Lost-to-Follow-up</i>	0	2 (1,1)
Schwerer Protokollverstoß	0	2 (1,1)
Andere	3 (1,7)	0
Einschluss in LTE-Studie	126 (70,0)	129 (70,1)
ITT: <i>Intention to Treat</i> ; LTE: <i>Long-term Extension</i> ; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.		

Die Patientendisposition der TULIP-1, ITT-Population, ist mit der bereits beschriebenen Patientendisposition der Meta-Analyse ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente, vergleichbar.

Tabelle 4-17: Patientendisposition –RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP-2, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente)

<b>Gruppe</b>	<b>Anifrolumab-Arm N=119</b>	<b>zVT-Arm N=121</b>
Studie abgeschlossen n(%)	102 (85,7)	87 (71,9)
Studie vorzeitig abgebrochen n (%)	17 (14,3)	34 (28,1)
Widerruf der Einwilligung	10 (8,4)	17 (14,0)
Unerwünschtes Ereignis	1 (0,8)	6 (5,0)
Fehlende Wirksamkeit	1 (0,8)	4 (3,3)
Zustand verschlechtert sich in der Beobachtungszeit	1 (0,8)	1 (0,8)
<i>Lost-to-Follow-up</i>	0	2 (1,7)
Schwerer Protokollverstoß	0	1 (0,8)
Andere	4 (3,4)	3 (2,5)
Behandlung abgeschlossen	101 (84,9)	83 (68,6)
Behandlung vorzeitig abgebrochen n(%)	18 (15,1)	38 (31,4)
Widerruf der Einwilligung	5 (4,2)	14 (11,6)
Unerwünschtes Ereignis	3 (2,5)	11 (9,1)
Fehlende Wirksamkeit	2 (1,7)	7 (5,8)
Zustand verschlechtert sich in der Beobachtungszeit	2 (1,7)	1 (0,8)
<i>Lost-to-Follow-up</i>	1 (0,8)	2 (1,7)
Schwerer Protokollverstoß	0	1 (0,8)
Andere	5 (4,2)	2 (1,7)
Einschluss in LTE-Studie	84 (70,6)	65 (53,7)
ITT: <i>Intention to Treat</i> ; LTE: <i>Long-term Extension</i> ; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.		

In der TULIP-2 ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente, brachen etwa doppelt so viele PatientInnen im zVT-Arm gegenüber dem Anifrolumab-Arm sowohl die Studie (Anifrolumab-Arm: 14,3%, zVT-Arm: 28,1%) als auch die Behandlung (Anifrolumab-Arm: 15,1%, 31,4%) vorzeitig ab. Die Abbruchgründe waren auch hier vorwiegend Widerruf der Einwilligung und insbesondere im zVT-Arm das Auftreten von UE (Studie vorzeitig abgebrochen: Anifrolumab-Arm: 0,8%, zVT-Arm: 5,0%; Behandlung vorzeitig abgebrochen: Anifrolumab-Arm: 2,5%, zVT-Arm: 9,1%).

Tabelle 4-18: Patientendisposition – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP-2, ITT-Population)

<b>Gruppe</b>	<b>Anifrolumab-Arm N=180</b>	<b>zVT-Arm N=182</b>
Patienten randomisiert	181	184
Patienten behandelt	180	182
Studie abgeschlossen n(%)	156 (86,7)	136 (74,7)
Studie vorzeitig abgebrochen n (%)	24 (13,3)	46 (25,3)
Widerruf der Einwilligung	11 (6,1)	19 (10,4)
Unerwünschtes Ereignis	3 (1,7)	7 (3,8)
Fehlende Wirksamkeit	2 (1,1)	8 (4,4)
Zustand verschlechtert sich in der Beobachtungszeit	1 (0,6)	4 (2,2)
<i>Lost-to-Follow-up</i>	1 (0,6)	3 (1,6)
Schwerer Protokollverstoß	0	1 (0,5)
Entwicklung studienspezifischer Abbruchkriterien	1 (0,6)	0
Andere	5 (2,8)	4 (2,2)
Behandlung abgeschlossen	153 (85,0)	130 (71,4)
Behandlung vorzeitig abgebrochen n(%)	27 (15,0)	52 (28,6)
Widerruf der Einwilligung	7 (3,9)	16 (8,8)
Unerwünschtes Ereignis	5 (2,8)	14 (7,7)
Fehlende Wirksamkeit	2 (1,1)	12 (6,6)
Zustand verschlechtert sich in der Beobachtungszeit	2 (1,1)	4 (2,2)
<i>Lost-to-Follow-up</i>	2 (1,1)	3 (1,6)
Schwerer Protokollverstoß	0	1 (0,5)
Andere	9 (5,0)	2 (1,1)
Einschluss in LTE-Studie	133 (73,9)	104 (57,1)
ITT: <i>Intention to Treat</i> ; LTE: <i>Long-term Extension</i> ; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.		

Die Patientendisposition der TULIP-2 ITT-Population, ist mit der bereits beschriebenen Patientendisposition der TULIP-2 ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente, vergleichbar, wobei die Anteile der Ereignisse beider Arme etwas ausgeglichener sind.

Tabelle 4-19: Patientendisposition – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MUSE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente)

Gruppe	Anifrolumab-Arm N=69	zVT-Arm N=75
Studie abgeschlossen n(%)	59 (85,5)	53 (70,7)
Studie vorzeitig abgebrochen n (%)	10 (14,5)	22 (29,3)
Unerwünschtes Ereignis	0	1 (1,0)
Lost-to-Follow-up	2 (2,9)	4 (5,3)
Andere	8 (11,6)	17 (22,7)
Behandlung abgeschlossen	61 (88,4)	51 (68,0)
Behandlung vorzeitig abgebrochen n(%)	8 (11,6)	24 (32,0)
Widerruf der Einwilligung <sup>a</sup>	3 (4,3)	11 (14,7)
Unerwünschtes Ereignis	1 (1,4)	6 (8,0)
Fehlende Wirksamkeit	1 (1,4)	0
Zustand verschlechtert sich in der Beobachtungszeit <sup>b</sup>	3 (4,3)	1 (1,3)
Lost-to-Follow-up	0	2 (2,7)
Schwerer Protokollverstoß <sup>c</sup>	1 (1,4)	1 (1,4)
Andere <sup>d</sup>	0	3 (4,0)

a: Beinhaltet “Patient Is Moving Away” (1 Person), “Patient Withdrawn Consent, She Has Decided To Finish Treatment And Participation In The Study Due To Sae” (1 Person), “Subject Called Did Not Want To Come In And See The Pi Any Longer Has Found A New Doctor. She Never Said She Wanted To Withdraw Consent” (1 Person), “Subject Missed Visit Day 337, But Was Approved To Continue On Study By Sponsor And Completed Remaining Visits” (1 Person).

b: Beinhaltet “Investigator Decision Due To Exacerbation Of Her Disease“.” (1 Person), “Medical Decision, The Patient Has Been Presenting Various Infections In A Relatively Short Amount Of Time” (1 Person), “Inadequate Venous Access” (1 Person).

c: Beinhaltet “Pregnancy” (1 Person), “Prohibited Concomitant Medications (Steroid Pulses)” (1 Person).

d: Beinhaltet “Sponsor Decision, Regional Political Circumstances Preclude Site Activities” (3 Personen).

ITT: Intention to Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.

In der MUSE ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente, brachen deutlich mehr PatientInnen im zVT-Arm gegenüber dem Anifrolumab-Arm sowohl die Studie (Anifrolumab-Arm: 14,5%, zVT-Arm: 29,3%) als auch die Behandlung (Anifrolumab-Arm: 11,6%, 32,0%) vorzeitig ab. Die Abbruchgründe waren auch hier vorwiegend Widerruf der Einwilligung und insbesondere im zVT-Arm das Auftreten von UE (Studie vorzeitig abgebrochen: Anifrolumab-Arm: 0,0%, zVT-Arm: 1,0%; Behandlung vorzeitig abgebrochen: Anifrolumab-Arm: 1,4%, zVT-Arm: 8,0%).



Tabelle 4-20: Patientendisposition – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MUSE, ITT-Population)

Gruppe	Anifrolumab-Arm N=99	zVT-Arm N=102
Patienten randomisiert	100	103
Patienten behandelt	99	102
Studie abgeschlossen n(%)	84 (84,8)	77 (75,5)
Studie vorzeitig abgebrochen n (%)	15 (15,2)	25 (24,5)
Unerwünschtes Ereignis	0	1 (1,0)
Lost-to-Follow-up	2 (2,0)	4 (3,9)
Andere	13 (13,1)	20 (19,6)
Behandlung abgeschlossen	87 (87,9)	71 (69,6)
Behandlung vorzeitig abgebrochen n(%)	12 (12,1)	31 (30,4)
Widerruf der Einwilligung <sup>a</sup>	6 (6,1)	16 (15,7)
Unerwünschtes Ereignis	2 (2,0)	8 (7,8)
Fehlende Wirksamkeit	1 (1,0)	0
Zustand verschlechtert sich in der Beobachtungszeit <sup>b</sup>	3 (3,0)	1 (1,0)
Lost-to-Follow-up	0	2 (2,0)
Schwerer Protokollverstoß <sup>c</sup>	1 (1,0)	1 (1,0)
Andere <sup>d</sup>	0	3 (3,0)
<p>a: Beinhaltet “Patient Is Moving Away” (1 Person), “Patient Withdrawn Consent, She Has Decided To Finish Treatment And Participation In The Study Due To Sae” (1 Person), “Subject Called Did Not Want To Come In And See The Pi Any Longer Has Found A New Doctor. She Never Said She Wanted To Withdraw Consent” (1 Person), “Subject Complete The Treatment Period, However This Patient Missed Dose For Visit Day 337” (1 Person), “Subject Missed Visit Day 337, But Was Approved To Continue On Study By Sponsor And Completed Remaining Visits” (1 Person), “The Patient Left The Country” (1 Person).</p> <p>b: Beinhaltet “Investigator Decision Due To Exacerbation Of Her Disease“ (1 Person), “Medical Decision, The Patient Has Been Presenting Various Infections In A Relatively Short Amount Of Time” (1 Person), “Inadequate Venous Access” (1 Person).</p> <p>c: Beinhaltet “Pregnancy” (1 Person), “Prohibited Concomitant Medications (Steroid Pulses)” (1 Person).</p> <p>d: Beinhaltet “Sponsor Decision, Regional Political Circumstances Preclude Site Activities” (3 Personen).</p> <p>ITT: Intention to Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.</p>		

Die Patientendisposition der Studie MUSE, ITT-Population, ist mit der bereits beschriebenen Patientendisposition der MUSE ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente, vergleichbar.

Tabelle 4-21: Patientendisposition – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP SLE LTE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente)

<b>Gruppe</b>	<b>Anifrolumab-Arm N=246</b>	<b>zVT-Arm N=246</b>
Studie abgeschlossen n (%)	40 (16,3)	117 (47,6)
Unter Behandlung	134 (54,5)	41 (16,7)
Studie vorzeitig abgebrochen n (%)	72 (29,3)	88 (35,8)
Widerruf der Einwilligung	34 (13,8)	42 (17,1)
Unerwünschtes Ereignis	17 (6,9)	10 (4,1)
Fehlende Wirksamkeit	10 (4,1)	14 (5,7)
Zustand verschlechtert sich in der Beobachtungszeit	2 (0,8)	2 (0,8)
<i>Lost-to-Follow-up</i>	3 (1,2)	7 (2,8)
Schwerer Protokollverstoß	0	2 (0,8)
Andere	6 (2,4)	9 (3,7)
Tod	0	1 (0,4)
Fehlend	0	1 (0,4)
Behandlung abgeschlossen n (%)	36 (14,6)	108 (43,9)
Unter Behandlung	118 (48,0)	40 (16,3)
Behandlung vorzeitig abgebrochen n (%)	92 (37,4)	98 (39,8)
Widerruf der Einwilligung	29 (11,8)	36 (14,6)
Unerwünschtes Ereignis	23 (9,3)	18 (7,3)
Fehlende Wirksamkeit	13 (5,3)	19 (7,7)
Zustand verschlechtert sich in der Beobachtungszeit	4 (1,6)	5 (2,0)
<i>Lost-to-Follow-up</i>	4 (1,6)	6 (2,4)
Schwerer Protokollverstoß	0	3 (1,2)
Andere	17 (6,9)	10 (4,1)
Progrediente Erkrankung	2 (0,8)	1 (0,4)

ITT: *Intention to Treat*; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.

In der ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente, der TULIP SLE LTE haben im Anifrolumab-Arm 14,4% und im zVT-Arm 47,7% der PatientInnen die Studie abgeschlossen, im Anifrolumab-Arm befinden sich 57,5% unter Behandlung, im zVT-Arm lediglich 18,6%. Die Studie vorzeitig abgebrochen haben im Anifrolumab-Arm 28,1% und im zVT-Arm 33,7% der PatientInnen. Gründe für den vorzeitigen Abbruch der Studie sind auch hier primär Widerruf der Einwilligung, (Anifrolumab-Arm: 13,6%, zVT-Arm: 15,1%), das Auftreten eines unerwünschten Ereignisses (Anifrolumab-Arm: 6,9%, zVT-Arm: 4,1%) und fehlende Wirksamkeit (Anifrolumab-Arm: 4,1%, zVT-Arm: 5,7%).

Tabelle 4-22: Patientendisposition – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP SLE LTE, ITT-Population)

<b>Gruppe</b>	<b>Anifrolumab-Arm N=360</b>	<b>zVT-Arm N=365</b>
Studie abgeschlossen n (%)	52 (14,4)	174 (47,7)
Unter Behandlung	207 (57,5)	68 (18,6)
Studie vorzeitig abgebrochen n (%)	101 (28,1)	123 (33,7)
Widerruf der Einwilligung	49 (13,6)	55 (15,1)
Unerwünschtes Ereignis	23 (6,4)	14 (3,8)
Fehlende Wirksamkeit	14 (3,9)	20 (5,5)
Zustand verschlechtert sich in der Beobachtungszeit	2 (0,6)	6 (1,6)
<i>Lost-to-Follow-up</i>	4 (1,1)	10 (2,7)
Schwerer Protokollverstoß	0	4 (1,1)
Andere	8 (2,2)	12 (3,3)
Tod	0	1 (0,3)
Fehlend	0	1 (0,3)
Behandlung abgeschlossen n (%)	44 (12,2)	162 (44,4)
Unter Behandlung	187 (51,9)	61 (16,7)
Behandlung vorzeitig abgebrochen n (%)	129 (35,8)	142 (38,9)
Widerruf der Einwilligung	42 (11,7)	48 (13,2)
Unerwünschtes Ereignis	32 (8,9)	27 (7,4)
Fehlende Wirksamkeit	19 (5,3)	29 (7,9)
Zustand verschlechtert sich in der Beobachtungszeit	4 (1,1)	10 (2,7)
<i>Lost-to-Follow-up</i>	5 (1,4)	10 (2,7)
Schwerer Protokollverstoß	0	5 (1,4)
Andere	25 (6,9)	12 (3,3)
Progrediente Erkrankung	2 (0,6)	1 (0,3)

ITT: *Intention to Treat*; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.

Die Patientendisposition der TULIP SLE LTE, ITT-Population, ist mit der bereits beschriebenen Patientendisposition der TULIP SLE LTE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente, vergleichbar. Es liegen keine nennenswerten Unterschiede vor.

Tabelle 4-23: Charakterisierung der Studienpopulationen – demografische Charakteristika aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente)

Charakteristika	TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population		TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente	
	Anifrolumab- Arm N=459	zVT-Arm N=468	Anifrolumab- Arm N=315	zVT-Arm N=321
<b>Alter (Jahre), Kategorisierung (%)</b>				
≤65 Jahre	447 (97,4)	464 (99,1)	308 (97,8)	318 (99,1)
>65 Jahre	12 (2,6)	4 (0,9)	7 (2,2)	3 (0,9)
<b>Alter (Jahre)</b>				
MW (SD)	41,8 (12,03)	40,6 (12,11)	42,0 (11,85)	40,8 (11,91)
Median	41,0	40,5	41,0	41,0
Min; Max	18, 69	18, 69	18, 68	18, 69
Fehlend (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>Geschlecht</b>				
männlich	33 (7,2)	34 (7,3)	27 (8,6)	26 (8,1)
weiblich	426 (92,8)	434 (92,7)	288 (91,4)	295 (91,9)
<b>Geografische Region</b>				
Europa	135 (29,4)	147 (31,4)	110 (34,9)	109 (34,0)
Asien-Pazifik	40 (8,7)	42 (9,0)	22 (7,0)	25 (7,8)
Lateinamerika	98 (21,4)	94 (20,1)	58 (18,4)	58 (18,1)
Nordamerika	176 (38,3)	168 (35,9)	119 (37,8)	120 (37,4)
Rest der Welt	10 (2,2)	17 (3,6)	6 (1,9)	9 (2,8)
<b>Geografische Region Subgruppe</b>				
EU	135 (29,4)	147 (31,4)	110 (34,9)	109 (34,0)
Nicht EU	324 (70,6)	321 (68,6)	205 (65,1)	212 (66,0)
<b>Ethnische Abstammung</b>				
Kaukasisch	270 (58,8)	285 (60,9)	185 (58,7)	205 (63,9)
Schwarz oder Afroamerikanisch	65 (14,2)	60 (12,8)	49 (15,6)	40 (12,5)
Asiatisch	44 (9,6)	48 (10,3)	26 (8,3)	29 (9,0)
Ureinwohner Amerikas oder Alaskas	8 (1,7)	2 (0,4)	3 (1,0)	1 (0,3)
Andere	64 (13,9)	65 (13,9)	44 (14,0)	43 (13,4)
Fehlend (%)	8 (1,7)	8 (1,7)	8 (2,5)	3 (0,9)
<b>Ethnie</b>				
Latino oder Hispanisch	132 (28,8)	131 (28,0)	78 (24,8)	84 (26,2)

Charakteristika	TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population		TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente	
	Anifrolumab- Arm N=459	zVT-Arm N=468	Anifrolumab- Arm N=315	zVT-Arm N=321
Nicht Latino oder Hispanisch	319 (69,5)	329 (70,3)	229 (72,7)	234 (72,9)
Fehlend (%)	8 (1,7)	8 (1,7)	8 (2,5)	3 (0,9)
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>) bei Studieneinschluss</b>				
MW (SD)	27,55 (6,68)	27,18 (6,75)	27,61 (6,74)	27,07 (6,85)
Median	25,94	25,59	25,91	25,59
Min; Max	16,0, 49,8	16,1, 57,5	16,0, 49,8	16,1, 57,5
Fehlend (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>) Subgruppe</b>				
≤28 kg/m <sup>2</sup>	267 (58,2)	298 (63,7)	184 (58,4)	207 (64,5)
>28 kg/m <sup>2</sup>	192 (41,8)	170 (36,3)	131 (41,6)	114 (35,5)
<b>Größe (cm)</b>				
MW (SD)	162,16 (8,43)	162,50 (8,06)	163,03 (8,18)	162,88 (7,97)
Median	161,90	162,50	162,60	163,00
Min; Max	137,2, 198,0	130,0, 195,0	145,0, 198,0	140,0, 195,0
Fehlend (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>Gewicht (kg)</b>				
MW (SD)	72,62 (19,16)	71,80 (18,61)	73,56 (19,33)	71,82 (18,74)
Median	69,30	67,20	70,00	67,60
Min; Max	42,0, 132,9	40,0, 139,3	42,0, 132,7	40,0, 139,3
Fehlend (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
BMI: <i>Body Mass Index</i> ; EU: Europäische Union; ITT: Intention to Treat; MW: Mittelwert; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.				

Die auf die ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente eingeschränkte Studienpopulation der Meta-Analyse umfasst erwachsene PatientInnen mit moderatem bis schwerem SLE. Im Mittel sind die eingeschlossenen PatientInnen unter Anifrolumab 42,0 Jahre und unter der zVT 40,8 Jahre alt, der überwiegende Anteil ist weiblich (91,4% unter Anifrolumab bzw. 91,9% unter der zVT). Diese Verteilung trägt dem epidemiologischen Auftreten des SLE Rechnung, siehe Abschnitt zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext. Die betrachteten Arme sind hinsichtlich der Alters- und Geschlechtsverteilung vergleichbar. 58,7% der PatientInnen unter Anifrolumab und 63,9% unter der zVT sind kaukasischer Abstammung, 15,6% bzw. 12,5% schwarz oder

afroamerikanisch, 8,3% bzw. 9,0% asiatisch und 14,0% bzw. 13,4% anderer Abstammung. Der BMI lag zu Studieneinschluss im Mittel bei 27,6 unter Anifrolumab und bei 27,1 unter der zVT.

Die demografischen Charakteristika der gesamten ITT-Population der Meta-Analyse sind mit den Charakteristika der ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente vergleichbar. Es liegen keine nennenswerten Unterschiede vor.

Tabelle 4-24: Charakterisierung der Studienpopulationen – demografische Charakteristika aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP-1, ITT-Population, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente)

Charakteristika	TULIP-1, ITT-Population		TULIP-1, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente	
	Anifrolumab-Arm N=180	zVT-Arm N=184	Anifrolumab-Arm N=127	zVT-Arm N=125
<b>Alter (Jahre), Kategorisierung (%)</b>				
≤65 Jahre	173 (96,1)	181 (98,4)	122 (96,1)	123 (98,4)
>65 Jahre	7 (3,9)	3 (1,6)	5 (3,9)	2 (1,6)
<b>Alter (Jahre)</b>				
MW (SD)	42,0 (11,99)	41,0 (12,30)	41,9 (11,74)	40,7 (11,95)
Median	40,5	41,0	40,0	41,0
Min; Max	18, 68	18, 69	19, 68	20, 69
Fehlend (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>Geschlecht</b>				
männlich	15 (8,3)	13 (7,1)	12 (9,4)	8 (6,4)
weiblich	165 (91,7)	171 (92,9)	115 (90,6)	117 (93,6)
<b>Geografische Region</b>				
Europa	64 (35,6)	76 (41,3)	47 (37,0)	56 (44,8)
Asien-Pazifik	11 (6,1)	6 (3,3)	6 (4,7)	2 (1,6)
Lateinamerika	24 (13,3)	25 (13,6)	18 (14,2)	18 (14,4)
Nordamerika	75 (41,7)	72 (39,1)	53 (41,7)	46 (36,8)
Rest der Welt	6 (3,3)	5 (2,7)	3 (2,4)	3 (2,4)
<b>Geografische Region Subgruppe</b>				
EU	64 (35,6)	76 (41,3)	47 (37,0)	56 (44,8)
Nicht EU	116 (64,4)	108 (58,7)	80 (63,0)	69 (55,2)
<b>Ethnische Abstammung</b>				
Kaukasisch	125 (69,4)	137 (74,5)	85 (66,9)	96 (76,8)
Schwarz oder Afroamerikanisch	29 (16,1)	23 (12,5)	22 (17,3)	14 (11,2)

Charakteristika	TULIP-1, ITT-Population		TULIP-1, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente	
	Anifrolumab- Arm N=180	zVT-Arm N=184	Anifrolumab- Arm N=127	zVT-Arm N=125
Asiatisch	11 (6,1)	5 (2,7)	7 (5,5)	3 (2,4)
Ureinwohner Amerikas oder Alaskas	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,8)
Andere	15 (8,3)	18 (9,8)	13 (10,2)	11 (8,8)
Fehlend (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>Ethnie</b>				
Latino oder Hispanisch	32 (17,8)	35 (19,0)	23 (18,1)	24 (19,2)
Nicht Latino oder Hispanisch	148 (82,2)	149 (81,0)	104 (81,9)	101 (80,8)
Fehlend (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>) bei Studieneinschluss</b>				
MW (SD)	28,25 (6,90)	28,09 (7,15)	28,73 (7,05)	28,07 (7,01)
Median	27,03	25,99	27,74	26,40
Min; Max	16,0, 47,2	17,2, 57,5	16,0, 47,2	17,2, 57,5
Fehlend (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>) Subgruppe</b>				
≤28 kg/m <sup>2</sup>	98 (54,4)	109 (59,2)	67 (52,8)	73 (58,4)
>28 kg/m <sup>2</sup>	82 (45,6)	75 (40,8)	60 (47,2)	52 (41,6)
<b>Größe (cm)</b>				
MW (SD)	162,99 (7,83)	163,10 (8,03)	163,31 (7,65)	162,81 (8,20)
Median	162,15	162,60	163,00	162,60
Min; Max	142,0, 183,0	140,0, 195,0	145,0, 183,0	140,0, 195,0
Fehlend (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>Gewicht (kg)</b>				
MW (SD)	75,36 (20,34)	74,69 (19,33)	76,86 (20,43)	74,18 (18,01)
Median	71,25	69,70	73,00	70,00
Min; Max	42,0, 132,7	42,2, 138,0	42,0, 132,7	42,2, 138,0
Fehlend (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
BMI: <i>Body Mass Index</i> ; EU: Europäische Union; ITT: Intention to Treat; MW: Mittelwert; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.				

Die demografischen Charakteristika der TULIP-1 ITT-Population und ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente, sind mit den bereits beschriebenen Charakteristika der

Meta-Analyse vergleichbar. In der TULIP-1 lag der Anteil der PatientInnen mit kaukasischer Abstammung mit 66,9% unter Anifrolumab und 76,8% unter der zVT (ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente) leicht über den Werten der Meta-Analyse.

Tabelle 4-25: Charakterisierung der Studienpopulationen – demografische Charakteristika aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP-2, ITT-Population, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente)

Charakteristika	TULIP-2, ITT-Population		TULIP-2, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente	
	Anifrolumab-Arm N=180	zVT-Arm N=182	Anifrolumab-Arm N=119	zVT-Arm N=121
<b>Alter (Jahre), Kategorisierung (%)</b>				
≤65 Jahre	175 (97,2)	181 (99,5)	117 (98,3)	120 (99,2)
>65 Jahre	5 (2,8)	1 (0,5)	2 (1,7)	1 (0,8)
<b>Alter (Jahre)</b>				
MW (SD)	43,1 (11,95)	41,1 (11,47)	43,8 (11,69)	41,0 (11,13)
Median	44,0	42,0	45,0	42,0
Min; Max	18, 69	19, 66	18, 68	19, 66
Fehlend (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>Geschlecht</b>				
männlich	12 (6,7)	12 (6,6)	11 (9,2)	12 (9,9)
weiblich	168 (93,3)	170 (93,4)	108 (90,8)	109 (90,1)
<b>Geografische Region</b>				
Europa	51 (28,3)	46 (25,3)	45 (37,8)	33 (27,3)
Asien-Pazifik	27 (15,0)	26 (14,3)	15 (12,6)	14 (11,6)
Lateinamerika	35 (19,4)	32 (17,6)	15 (12,6)	14 (11,6)
Nordamerika	64 (35,6)	68 (37,4)	42 (35,3)	54 (44,6)
Rest der Welt	3 (1,7)	10 (5,5)	2 (1,7)	6 (5,0)
<b>Geografische Region Subgruppe</b>				
EU	51 (28,3)	46 (25,3)	45 (37,8)	33 (27,3)
Nicht EU	129 (71,7)	136 (74,7)	74 (62,2)	88 (72,7)
<b>Ethnische Abstammung</b>				
Kaukasisch	110 (61,1)	107 (58,8)	75 (63,0)	78 (64,5)
Schwarz oder Afroamerikanisch	17 (9,4)	25 (13,7)	11 (9,2)	18 (14,9)
Asiatisch	30 (16,7)	30 (16,5)	17 (14,3)	16 (13,2)



Charakteristika	TULIP-2, ITT-Population		TULIP-2, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente	
	Anifrolumab- Arm N=180	zVT-Arm N=182	Anifrolumab- Arm N=119	zVT-Arm N=121
Ureinwohner Amerikas oder Alaskas	4 (2,2)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Andere	11 (6,1)	11 (6,0)	8 (6,7)	6 (5,0)
Fehlend (%)	8 (4,4)	8 (4,4)	8 (6,7)	3 (2,5)
<b>Ethnie</b>				
Latino oder Hispanisch	54 (30,0)	54 (29,7)	27 (22,7)	32 (26,4)
Nicht Latino oder Hispanisch	118 (65,6)	120 (65,9)	84 (70,6)	86 (71,1)
Fehlend (%)	8 (4,4)	8 (4,4)	8 (6,7)	3 (2,5)
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>) bei Studieneinschluss</b>				
MW (SD)	27,38 (6,83)	26,85 (6,31)	27,05 (6,87)	26,82 (6,73)
Median	25,78	25,42	25,11	25,22
Min; Max	16,7, 49,8	17,5, 51,8	16,7, 49,8	17,5, 51,8
Fehlend (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>) Subgruppe</b>				
≤28 kg/m <sup>2</sup>	107 (59,4)	114 (62,6)	75 (63,0)	77 (63,6)
>28 kg/m <sup>2</sup>	73 (40,6)	68 (37,4)	44 (37,0)	44 (36,4)
<b>Größe (cm)</b>				
MW (SD)	161,65 (8,92)	162,62 (8,05)	163,09 (8,72)	163,97 (7,77)
Median	161,00	162,60	162,10	164,00
Min; Max	138,0, 198,0	130,0, 188,0	145,0, 198,0	148,0, 188,0
Fehlend (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>Gewicht (kg)</b>				
MW (SD)	71,58 (18,73)	70,95 (17,21)	72,11 (19,59)	72,11 (18,54)
Median	67,85	67,15	67,70	67,80
Min; Max	43,9, 130,8	45,0, 134,5	44,0, 130,8	45,0, 134,5
Fehlend (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
BMI: <i>Body Mass Index</i> ; EU: Europäische Union; ITT: Intention to Treat; MW: Mittelwert; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.				

Die demografischen Charakteristika der TULIP-2 ITT-Population und ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente, sind mit den bereits beschriebenen Charakteristika der Meta-Analyse vergleichbar. Es liegen keine nennenswerten Unterschiede vor.

Tabelle 4-26: Charakterisierung der Studienpopulationen – demografische Charakteristika aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MUSE, ITT-Population, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente)

Charakteristika	MUSE, ITT-Population		MUSE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente	
	Anifrolumab-Arm N=99	zVT-Arm N=102	Anifrolumab-Arm N=69	zVT-Arm N=75
<b>Alter (Jahre), Kategorisierung (%)</b>				
≤65 Jahre	99 (100,0)	102 (100,0)	69 (100,0)	75 (100,0)
>65 Jahre	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>Alter (Jahre)</b>				
MW (SD)	39,1 (11,93)	39,3 (12,89)	39,2 (11,95)	40,5 (13,14)
Median	38,0	39,0	38,0	41,0
Min; Max	19, 65	18, 65	20, 64	18, 65
Fehlend (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>Geschlecht</b>				
männlich	6 (6,1)	9 (8,8)	4 (5,8)	6 (8,0)
weiblich	93 (93,9)	93 (91,2)	65 (94,2)	69 (92,0)
<b>Geografische Region</b>				
Europa	20 (20,2)	25 (24,5)	18 (26,1)	20 (26,7)
Asien-Pazifik	2 (2,0)	10 (9,8)	1 (1,4)	9 (12,0)
Lateinamerika	39 (39,4)	37 (36,3)	25 (36,2)	26 (34,7)
Nordamerika	37 (37,4)	28 (27,5)	24 (34,8)	20 (26,7)
Rest der Welt	1 (1,0)	2 (2,0)	1 (1,4)	0 (0,0)
<b>Geografische Region Subgruppe</b>				
EU	20 (20,2)	25 (24,5)	18 (26,1)	20 (26,7)
Nicht EU	79 (79,8)	77 (75,5)	51 (73,9)	55 (73,3)
<b>Ethnische Abstammung</b>				
Kaukasisch	35 (35,4)	41 (40,2)	25 (36,2)	31 (41,3)
Schwarz oder Afroamerikanisch	19 (19,2)	12 (11,8)	16 (23,2)	8 (10,7)
Asiatisch	3 (3,0)	13 (12,7)	2 (2,9)	10 (13,3)
Ureinwohner Amerikas oder Alaskas	4 (4,0)	0 (0,0)	3 (4,3)	0 (0,0)
Andere	38 (38,4)	36 (35,3)	23 (33,3)	26 (34,7)
Fehlend (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>Ethnie</b>				
Latino oder Hispanisch	46 (46,5)	42 (41,2)	28 (40,6)	28 (37,3)
Nicht Latino oder Hispanisch	53 (53,5)	60 (58,8)	41 (59,4)	47 (62,7)

Charakteristika	MUSE, ITT-Population		MUSE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente	
	Anifrolumab-Arm N=99	zVT-Arm N=102	Anifrolumab-Arm N=69	zVT-Arm N=75
Fehlend (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>) bei Studieneinschluss</b>				
MW (SD)	26,58 (5,87)	26,12 (6,64)	26,53 (5,62)	25,79 (6,62)
Median	25,72	24,95	25,91	24,75
Min; Max	17,0, 44,6	16,1, 46,7	17,0, 41,6	16,1, 46,7
Fehlend (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>) Subgruppe</b>				
≤28 kg/m <sup>2</sup>	62 (62,6)	75 (73,5)	42 (60,9)	57 (76,0)
>28 kg/m <sup>2</sup>	37 (37,4)	27 (26,5)	27 (39,1)	18 (24,0)
<b>Größe (cm)</b>				
MW (SD)	161,57 (8,54)	161,22 (8,07)	162,41 (8,25)	161,24 (7,72)
Median	162,00	160,00	162,00	162,00
Min; Max	137,2, 188,0	142,0, 182,0	146,0, 188,0	142,0, 179,0
Fehlend (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>Gewicht (kg)</b>				
MW (SD)	69,54 (17,15)	68,13 (19,07)	69,98 (15,80)	67,41 (19,70)
Median	67,59	64,60	68,20	62,50
Min; Max	44,7, 132,9	40,0, 139,3	45,8, 113,4	40,0, 139,3
Fehlend (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
BMI: <i>Body Mass Index</i> ; EU: Europäische Union; ITT: Intention to Treat; MW: Mittelwert; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.				

Die demografischen Charakteristika der MUSE ITT-Population und ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente, sind mit den bereits beschriebenen Charakteristika der Meta-Analyse vergleichbar. In der MUSE lag der Anteil der PatientInnen mit kaukasischer Abstammung mit 36,2% unter Anifrolumab und 41,3% unter der zVT (ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente) unter den Werten der Meta-Analyse.

Tabelle 4-27: Charakterisierung der Studienpopulationen – demografische Charakteristika aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP SLE LTE, ITT-Population, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente)

Charakteristika	TULIP SLE LTE, ITT-Population		TULIP SLE LTE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente	
	Anifrolumab-Arm N=360	zVT-Arm N=365	Anifrolumab-Arm N=246	zVT-Arm N=246
<b>Alter (Jahre), Kategorisierung (%)</b>				
≤65 Jahre	348 (96,7)	361 (98,9)	239 (97,2)	243 (98,8)
>65 Jahre	12 (3,3)	4 (1,1)	7 (2,8)	3 (1,2)
<b>Alter (Jahre)</b>				
MW (SD)	42,6 (11,97)	41,1 (11,85)	42,8 (11,73)	40,8 (11,53)
Median	42,0	41,0	42,0	41,0
Min; Max	18, 69	18, 69	18, 68	19, 69
Fehlend (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>Geschlecht</b>				
männlich	27 (7,5)	25 (6,8)	23 (9,3)	20 (8,1)
weiblich	333 (92,5)	340 (93,2)	223 (90,7)	226 (91,9)
<b>Geografische Region</b>				
Europa	115 (31,9)	122 (33,4)	92 (37,4)	89 (36,2)
Asien-Pazifik	38 (10,6)	32 (8,8)	21 (8,5)	16 (6,5)
Lateinamerika	59 (16,4)	57 (15,6)	33 (13,4)	32 (13,0)
Nordamerika	139 (38,6)	139 (38,1)	95 (38,6)	100 (40,7)
Rest der Welt	9 (2,5)	15 (4,1)	5 (2,0)	9 (3,7)
<b>Geografische Region Subgruppe</b>				
EU	115 (31,9)	122 (33,4)	92 (37,4)	89 (36,2)
Nicht EU	245 (68,1)	243 (66,6)	154 (62,6)	157 (63,8)
<b>Ethnische Abstammung</b>				
Kaukasisch	235 (65,3)	243 (66,6)	160 (65,0)	174 (70,7)
Schwarz oder Afroamerikanisch	46 (12,8)	48 (13,2)	33 (13,4)	32 (13,0)
Asiatisch	41 (11,4)	35 (9,6)	24 (9,8)	19 (7,7)
Ureinwohner Amerikas oder Alaskas	4 (1,1)	2 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,4)
Andere	26 (7,2)	29 (7,9)	21 (8,5)	17 (6,9)
Fehlend (%)	8 (2,2)	8 (2,2)	8 (3,3)	3 (1,2)
<b>Ethnie</b>				
Latino oder Hispanisch	86 (23,9)	89 (24,4)	50 (20,3)	56 (22,8)

Charakteristika	TULIP SLE LTE, ITT-Population		TULIP SLE LTE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente	
	Anifrolumab-Arm N=360	zVT-Arm N=365	Anifrolumab-Arm N=246	zVT-Arm N=246
Nicht Latino oder Hispanisch	266 (73,9)	268 (73,4)	188 (76,4)	187 (76,0)
Fehlend (%)	8 (2,2)	8 (2,2)	8 (3,3)	3 (1,2)
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>) bei Studieneinschluss</b>				
MW (SD)	27,82 (6,87)	27,45 (6,76)	27,92 (7,00)	27,46 (6,89)
Median	26,04	25,66	25,91	25,67
Min; Max	16,0, 49,8	17,2, 57,5	16,0, 49,8	17,2, 57,5
Fehlend (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>) Subgruppe</b>				
≤28 kg/m <sup>2</sup>	205 (56,9)	223 (61,1)	142 (57,7)	150 (61,0)
>28 kg/m <sup>2</sup>	155 (43,1)	142 (38,9)	104 (42,3)	96 (39,0)
<b>Größe (cm)</b>				
MW (SD)	162,32 (8,40)	162,86 (8,04)	163,20 (8,17)	163,38 (8,00)
Median	161,90	162,60	162,60	163,00
Min; Max	138,0, 198,0	130,0, 195,0	145,0, 198,0	140,0, 195,0
Fehlend (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>Gewicht (kg)</b>				
MW (SD)	73,47 (19,61)	72,78 (18,38)	74,56 (20,13)	73,16 (18,26)
Median	69,90	67,80	70,60	68,90
Min; Max	42,0, 132,7	42,2, 138,0	42,0, 132,7	42,2, 138,0
Fehlend (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
BMI: <i>Body Mass Index</i> ; EU: Europäische Union; ITT: Intention to Treat; LTE: <i>Long-term Extension</i> ; MW: Mittelwert; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SLE: Systemischer Lupus erythematodes; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.				

Die demografischen Charakteristika der TULIP SLE LTE, ITT-Population und ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente, sind mit den bereits beschriebenen Charakteristika der Meta-Analyse vergleichbar. In der TULIP SLE LTE lag der Anteil der PatientInnen mit kaukasischer Abstammung mit 65,0% unter Anifrolumab und 70,7% unter der zVT (ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente) leicht über den Werten der Meta-Analyse.

Tabelle 4-28: Charakterisierung der Studienpopulationen – Baseline Charakteristika und krankheitsspezifische Charakteristika aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente)

Charakteristika	TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population		TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente	
	Anifrolumab- Arm N=459	zVT-Arm N=468	Anifrolumab- Arm N=315	zVT-Arm N=321
<b>SLEDAI-2K-Score zu Screening</b>				
MW (SD)	11,3 (3,82)	11,2 (3,81)	11,2 (3,88)	11,1 (3,73)
Median	10,0	10,0	10,0	10,0
Min; Max	6, 26	6, 37	6, 25	6, 37
Fehlend (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>Klinischer SLEDAI-2K-Score zu Screening</b>				
MW (SD)	8,8 (2,88)	8,7 (2,75)	8,7 (2,96)	8,6 (2,70)
Median	8,0	8,0	8,0	8,0
Min; Max	4, 20	4, 21	4, 20	4, 21
Fehlend (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>Klinischer SLEDAI-2K-Score zu Baseline</b>				
MW (SD)	8,9 (2,84)	8,9 (2,76)	8,8 (2,89)	8,9 (2,76)
Median	8,0	8,0	8,0	8,0
Min; Max	4, 20	4, 20	4, 20	4, 20
Fehlend (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>SLEDAI-2K-Score zu Baseline</b>				
MW (SD)	11,2 (3,82)	11,4 (3,84)	11,2 (3,83)	11,3 (3,87)
Median	10,0	10,0	10,0	10,0
Min; Max	4, 32	4, 29	4, 32	4, 29
Fehlend (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>BILAG-2004-Globaler-Score zu Baseline</b>				
MW (SD)	19,3 (5,61)	19,1 (5,35)	18,9 (5,48)	19,0 (5,27)
Median	17,0	18,0	17,0	18,0
Min; Max	2, 40	2, 36	2, 40	4, 36
Fehlend (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>BILAG-2004-Globaler-Score zu Baseline, Kategorisierung (%)</b>				
Mindestens ein A	226 (49,2)	228 (48,7)	143 (45,4)	157 (48,9)

Charakteristika	TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population		TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente	
	Anifrolumab- Arm N=459	zVT-Arm N=468	Anifrolumab- Arm N=315	zVT-Arm N=321
Kein A und <2 B	22 (4,8)	30 (6,4)	16 (5,1)	21 (6,5)
Kein A und mindestens 2 B	211 (46,0)	210 (44,9)	156 (49,5)	143 (44,5)
<b>BILAG-2004-Score zu Baseline, allgemeiner Gesundheitszustand (%)</b>				
A	2 (0,4)	1 (0,2)	2 (0,6)	0 (0,0)
B	30 (6,5)	27 (5,8)	18 (5,7)	18 (5,6)
C, D oder E	427 (93,0)	440 (94,0)	295 (93,7)	303 (94,4)
<b>BILAG-2004-Score zu Baseline, Haut und Schleimhäute (%)</b>				
A	106 (23,1)	93 (19,9)	70 (22,2)	68 (21,2)
B	293 (63,8)	306 (65,4)	206 (65,4)	203 (63,2)
C, D oder E	60 (13,1)	69 (14,7)	39 (12,4)	50 (15,6)
<b>BILAG-2004-Score zu Baseline, Gehirn und Nervensystem (%)</b>				
A	1 (0,2)	1 (0,2)	0 (0,0)	0 (0,0)
B	8 (1,7)	6 (1,3)	5 (1,6)	5 (1,6)
C, D oder E	450 (98,0)	461 (98,5)	310 (98,4)	316 (98,4)
<b>BILAG-2004-Score zu Baseline, Muskulatur und Skelett (%)</b>				
A	150 (32,7)	144 (30,8)	89 (28,3)	98 (30,5)
B	261 (56,9)	279 (59,6)	190 (60,3)	194 (60,4)
C, D oder E	48 (10,5)	45 (9,6)	36 (11,4)	29 (9,0)
<b>BILAG-2004-Score zu Baseline, Herz und Lunge (%)</b>				
A	3 (0,7)	4 (0,9)	2 (0,6)	2 (0,6)
B	31 (6,8)	31 (6,6)	15 (4,8)	19 (5,9)
C, D oder E	425 (92,6)	433 (92,5)	298 (94,6)	300 (93,5)
<b>BILAG-2004-Score zu Baseline, Verdauungstrakt (%)</b>				
A	0 (0,0)	1 (0,2)	0 (0,0)	0 (0,0)
B	1 (0,2)	3 (0,6)	0 (0,0)	2 (0,6)
C, D oder E	458 (99,8)	464 (99,1)	315 (100,0)	319 (99,4)
<b>BILAG-2004-Score zu Baseline, Augen (%)</b>				
A	1 (0,2)	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)
B	1 (0,2)	1 (0,2)	1 (0,3)	1 (0,3)
C, D oder E	457 (99,6)	467 (99,8)	313 (99,4)	320 (99,7)
<b>BILAG-2004-Score zu Baseline, Nieren (%)</b>				
A	3 (0,7)	9 (1,9)	2 (0,6)	5 (1,6)

Charakteristika	TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population		TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente	
	Anifrolumab- Arm N=459	zVT-Arm N=468	Anifrolumab- Arm N=315	zVT-Arm N=321
B	33 (7,2)	34 (7,3)	24 (7,6)	23 (7,2)
C, D oder E	423 (92,2)	425 (90,8)	289 (91,7)	293 (91,3)
<b>BILAG-2004-Globaler-Score zu Baseline, hämatologisches System (%)</b>				
B	2 (0,4)	5 (1,1)	1 (0,3)	4 (1,2)
C, D oder E	457 (99,6)	463 (98,9)	314 (99,7)	317 (98,8)
<b>PGA-Score zu Baseline</b>				
MW (SD)	1,8 (0,41)	1,8 (0,40)	1,8 (0,42)	1,8 (0,39)
Median	1,8	1,8	1,8	1,8
Min; Max	1, 3	1, 3	1, 3	1, 3
Fehlend (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>CLASI-Aktivitäts-Score zu Baseline</b>				
MW (SD)	8,2 (7,34)	7,6 (6,82)	8,1 (7,32)	7,6 (6,88)
Median	6,0	6,0	6,0	6,0
Min; Max	0, 51	0, 52	0, 51	0, 52
Fehlend (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>CLASI-Aktivitäts-Score zu Baseline, Kategorisierung 1 (%)</b>				
0	12 (2,6)	19 (4,1)	8 (2,5)	15 (4,7)
>0	447 (97,4)	449 (95,9)	307 (97,5)	306 (95,3)
<b>CLASI-Aktivitäts-Score zu Baseline, Kategorisierung 2 (%)</b>				
<10	325 (70,8)	348 (74,4)	228 (72,4)	236 (73,5)
≥10	134 (29,2)	120 (25,6)	87 (27,6)	85 (26,5)
<b>CLASI-Schadens-Score zu Baseline</b>				
MW (SD)	2,1 (4,78)	2,0 (4,75)	1,8 (3,81)	1,9 (4,58)
Median	0,0	0,0	0,0	0,0
Min; Max	0, 30	0, 37	0, 25	0, 35
Fehlend (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>CLASI-Schadens-Score zu Baseline, Kategorisierung 1 (%)</b>				
0	307 (66,9)	309 (66,0)	213 (67,6)	217 (67,6)
>0	152 (33,1)	159 (34,0)	102 (32,4)	104 (32,4)
<b>CLASI-Schadens-Score zu Baseline, Kategorisierung 2 (%)</b>				
<10	426 (92,8)	443 (94,7)	298 (94,6)	305 (95,0)
≥10	33 (7,2)	25 (5,3)	17 (5,4)	16 (5,0)



Charakteristika	TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population		TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente	
	Anifrolumab- Arm N=459	zVT-Arm N=468	Anifrolumab- Arm N=315	zVT-Arm N=321
<b>Schmerzhafte Gelenke, Anzahl zu Baseline</b>				
MW (SD)	10,7 (7,38)	10,7 (7,50)	10,3 (7,28)	10,6 (7,38)
Median	9,0	9,5	9,0	10,0
Min; Max	0, 28	0, 28	0, 28	0, 28
Fehlend (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>Schmerzhafte Gelenke, Anzahl zu Baseline, Kategorisierung (%)</b>				
0	23 (5,0)	22 (4,7)	20 (6,3)	14 (4,4)
>0	436 (95,0)	446 (95,3)	295 (93,7)	307 (95,6)
<b>Geschwollene Gelenke, Anzahl zu Baseline</b>				
MW (SD)	7,2 (5,85)	7,4 (5,88)	6,9 (5,65)	7,3 (5,81)
Median	6,0	6,0	5,0	6,0
Min; Max	0, 28	0, 28	0, 28	0, 26
Fehlend (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>Geschwollene Gelenke, Anzahl zu Baseline, Kategorisierung (%)</b>				
0	39 (8,5)	36 (7,7)	29 (9,2)	25 (7,8)
>0	420 (91,5)	432 (92,3)	286 (90,8)	296 (92,2)
<b>Aktive Gelenke, Anzahl zu Baseline</b>				
MW (SD)	7,5 (6,39)	7,4 (6,06)	7,2 (6,20)	7,2 (5,85)
Median	6,0	6,0	6,0	6,0
Min; Max	0, 28	0, 28	0, 28	0, 28
Fehlend (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>Aktive Gelenke, Anzahl zu Baseline, Kategorisierung (%)</b>				
0	44 (9,6)	38 (8,1)	32 (10,2)	26 (8,1)
>0	415 (90,4)	430 (91,9)	283 (89,8)	295 (91,9)
<b>SDI-Globaler-Score zu Baseline</b>				
MW (SD)	0,6 (1,03)	0,6 (0,97)	0,6 (0,97)	0,6 (1,00)
Median	0,0	0,0	0,0	0,0
Min; Max	0, 5	0, 7	0, 5	0, 7
Fehlend (%)	1 (0,2)	3 (0,6)	1 (0,3)	2 (0,6)
<b>SDI-Globaler-Score zu Baseline, Kategorisierung (%)</b>				
0 (kein Schaden)	307 (66,9)	298 (63,7)	210 (66,7)	200 (62,3)
≥1 (Schaden)	151 (32,9)	167 (35,7)	104 (33,0)	119 (37,1)

Charakteristika	TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population		TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente	
	Anifrolumab- Arm N=459	zVT-Arm N=468	Anifrolumab- Arm N=315	zVT-Arm N=321
Fehlend (%)	1 (0,2)	3 (0,6)	1 (0,3)	2 (0,6)
<b>Zeit von der SLE-Diagnose bis zur Randomisierung (Monate)</b>				
MW (SD)	117,3 (98,85)	102,3 (93,05)	118,3 (99,87)	99,8 (90,34)
Median	85,0	75,0	90,0	73,0
Min; Max	0, 555	4, 503	0, 493	4, 503
Fehlend (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>Cushingoide Erscheinungen (%)</b>				
Jegliche cushingoide Erscheinung	153 (33,3)	167 (35,7)	106 (33,7)	110 (34,3)
Mondgesicht	87 (19,0)	88 (18,8)	63 (20,0)	62 (19,3)
Stiernacken	40 (8,7)	34 (7,3)	29 (9,2)	19 (5,9)
Purpur oder lila Striae	33 (7,2)	33 (7,1)	26 (8,3)	20 (6,2)
Stammbetonte Adipositas	70 (15,3)	65 (13,9)	49 (15,6)	43 (13,4)
Hirsutismus	28 (6,1)	18 (3,8)	20 (6,3)	11 (3,4)
Akne	29 (6,3)	24 (5,1)	18 (5,7)	16 (5,0)
Hämatomentwicklung bei minimalem Trauma	80 (17,4)	72 (15,4)	56 (17,8)	42 (13,1)
Atrophie (Pergamenthaut)	56 (12,2)	61 (13,0)	36 (11,4)	37 (11,5)
<b>Resultat von Typ I IFN Gensignatur-Test (%)</b>				
Niedrig	86 (18,7)	90 (19,2)	59 (18,7)	67 (20,9)
Hoch	373 (81,3)	378 (80,8)	256 (81,3)	254 (79,1)
<b>Anti-dsDNA Level zu Baseline</b>				
MW (SD)	131,9 (249,03)	190,7 (474,47)	126,4 (242,23)	193,3 (505,85)
Median	51,0	52,3	46,0	49,4
Min; Max	14, 1897	14, 3790	14, 1808	14, 3790
Fehlend (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>Anti-dsDNA Level zu Baseline, Kategorisierung (%)</b>				
Negativ	214 (46,6)	227 (48,5)	146 (46,3)	155 (48,3)
Positiv	223 (48,6)	221 (47,2)	155 (49,2)	152 (47,4)
Fehlend (%)	22 (4,8)	20 (4,3)	14 (4,4)	14 (4,4)
<b>ANA-Level (%)</b>				
Abnormal (Titer $\geq$ 1:80)	422 (91,9)	429 (91,7)	284 (90,2)	295 (91,9)
Normal (Titer < 1:80)	24 (5,2)	29 (6,2)	19 (6,0)	18 (5,6)

Charakteristika	TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population		TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente	
	Anifrolumab- Arm N=459	zVT-Arm N=468	Anifrolumab- Arm N=315	zVT-Arm N=321
Fehlend (%)	13 (2,8)	10 (2,1)	12 (3,8)	8 (2,5)
<b>Komplement C3 Level zu Baseline</b>				
MW (SD)	0,69 (0,15)	0,70 (0,14)	0,69 (0,16)	0,69 (0,15)
Median	0,72	0,72	0,72	0,70
Min; Max	0,2, 0,9	0,3, 0,9	0,2, 0,9	0,3, 0,9
Fehlend (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>Komplement C3 Level zu Baseline, Kategorisierung (%)</b>				
Abnormal	158 (34,4)	180 (38,5)	112 (35,6)	121 (37,7)
Normal	301 (65,6)	288 (61,5)	203 (64,4)	200 (62,3)
<b>Komplement C4-Level zu Baseline</b>				
MW (SD)	0,07 (0,02)	0,07 (0,02)	0,07 (0,02)	0,07 (0,02)
Median	0,07	0,07	0,07	0,07
Min; Max	0,0, 0,1	0,0, 0,1	0,0, 0,1	0,0, 0,1
Fehlend (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>Komplement C4-Level zu Baseline, Kategorisierung (%)</b>				
Abnormal	105 (22,9)	110 (23,5)	71 (22,5)	75 (23,4)
Normal	354 (77,1)	358 (76,5)	244 (77,5)	246 (76,6)
<b>Komplement CH50-Level zu Baseline</b>				
MW (SD)	43,68 (29,79)	49,83 (29,03)	39,02 (28,64)	49,79 (29,08)
Median	39,00	55,00	35,00	55,00
Min; Max	2,5, 94,0	2,5, 98,0	2,5, 94,0	2,5, 98,0
Fehlend (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>Komplement CH50-Level zu Baseline, Kategorisierung (%)</b>				
Abnormal	48 (10,5)	44 (9,4)	32 (10,2)	31 (9,7)
Normal	411 (89,5)	424 (90,6)	283 (89,8)	290 (90,3)
ANA: Anti-nukleäre Antikörper; BILAG: <i>British Isles Lupus Assessment Group of SLE Clinics</i> ; CLASI: <i>Cutaneous Lupus Disease Area and Severity Index</i> ; IFN: Interferon; ITT: Intention to Treat; MW: Mittelwert; PGA: <i>Physician Global Assessment</i> ; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SDI: <i>Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index</i> ; SLE: Systemischer Lupus erythematodes; SLEDAI: Systemischer Lupus erythematodes Krankheitsaktivitäts-Index; SLEDAI-2K: SLEDAI – <i>Revised Version</i> ; dsDNA: Doppelsträngige DNA; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.				

Die krankheitsspezifischen Charakteristika der Meta-Analyse, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente, werden im Folgenden dargestellt.

SLEDAI-2K-Score: Zum Screening wies der Großteil der PatientInnen einen SLEDAI-2K-Score  $\geq 10$  Punkten auf (unter Anifrolumab: 65,4%, unter der zVT: 68,5%), im Mittel lag der Wert unter Anifrolumab bei 11,2 und unter der zVT bei 11,1. Der klinische SLEDAI-2K-Score lag im Mittel bei 8,7 unter Anifrolumab und bei 8,6 unter der zVT. Die Werte des SLEDAI-2K-Scores zu Baseline sind mit denen des SLEDAI-2K-Scores zum Screening vergleichbar.

BILAG-2004-Globaler-Score: Zu Baseline wiesen die PatientInnen etwa zu gleichen Teilen mindestens einen BILAG-2004-Globalen Score der Kategorie A (Anifrolumab: 45,4%, zVT: 48,9%) oder keinen Score der Kategorie A und mindestens zwei Kategorien B auf (Anifrolumab: 49,5%, zVT: 44,5%). Lediglich 5,1% der PatientInnen unter Anifrolumab und 6,5% unter der zVT wiesen keinen BILAG-2004-Globaler Score der Kategorie A und weniger als zwei B-Kategorien auf. In den Unterkategorien allgemeiner Gesundheitszustand, Gehirn und Nervensystem, Herz und Lunge, Verdauungstrakt, Augen, Nieren und hämatologisches System wiesen über 90% der PatientInnen beider Arme einen Score der Kategorien C, D oder E auf. In der Unterkategorie Haut und Schleimhäute wiesen in beiden Armen deutlich mehr PatientInnen einen Score der Kategorie B (Anifrolumab: 65,4%, zVT: 63,2%) und der Kategorie A (Anifrolumab: 22,2%, zVT: 21,2%) auf, auch in der Unterkategorie Muskulatur und Skelett zeigte sich eine ähnliche Verteilung der Kategorien (Kategorie B: Anifrolumab: 60,3%, zVT: 60,4%; Kategorie A: Anifrolumab: 28,3%, zVT: 30,5%).

PGA-Score: Der PGA-Score lag in beiden Armen zu Baseline im Mittel bei 1,8.

CLASI: Die Mehrheit der PatientInnen wies zu Baseline einen CLASI-Aktivitäts-Score von  $< 10$  auf (Anifrolumab: 72,4%, zVT: 73,5%), nur bei sehr wenigen PatientInnen lag der CLASI-Aktivitäts-Score zu Baseline bei 0 (Anifrolumab: 2,5%, zVT: 4,7%). Hinsichtlich des CLASI-Schadens-Scores wies die Mehrheit der PatientInnen einen Score von 0 auf (Anifrolumab: 67,6%, zVT: 67,6%).

Schmerzhafte, geschwollene und aktive Gelenke: Zu Baseline wiesen die PatientInnen unter Anifrolumab 10,3 schmerzhafte Gelenke auf, unter der zVT lag der Wert bei 10,6. Etwas weniger Gelenke waren zu Baseline geschwollen (Anifrolumab: 6,9, zVT: 7,3) oder aktiv (Anifrolumab und zVT: 7,2).

SDI-Globaler-Score: Zu Baseline lag der SDI-Globaler-Score der PatientInnen in beiden Armen bei 0,6. Unter Anifrolumab wiesen 33,0% der PatientInnen einen Schaden lt. SDI-Globaler-Score auf, unter der zVT 37,1%.

Zeit von der SLE-Diagnose bis zur Randomisierung: Im Mittel lag zwischen der SLE-Diagnose der PatientInnen und der Randomisierung zu Anifrolumab 118,3 Monate, für die zVT betrug diese Zeitspanne 99,8 Monate.

Cushingoide Erscheinungen: Zu Baseline wiesen 33,7% der PatientInnen unter Anifrolumab und 34,3% der PatientInnen unter der zVT eine cushingoide Erscheinung auf, am häufigsten in Form eines Mondgesichts (Anifrolumab: 20,0%, zVT: 19,3%).

Die krankheitsspezifischen Charakteristika der gesamten ITT-Population der Meta-Analyse sind mit denen der ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente vergleichbar. Es liegen keine nennenswerten Unterschiede vor.

Tabelle 4-29: Charakterisierung der Studienpopulationen – Baseline Charakteristika und krankheitsspezifische Charakteristika aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP-1, ITT-Population, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente)

Charakteristika	TULIP-1, ITT-Population		TULIP-1, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente	
	Anifrolumab-Arm N=180	zVT-Arm N=184	Anifrolumab-Arm N=127	zVT-Arm N=125
<b>SLEDAI-2K-Score zu Screening</b>				
MW (SD)	11,4 (3,90)	11,1 (3,39)	11,2 (3,62)	11,0 (3,32)
Median	10,0	10,0	10,0	10,0
Min; Max	6, 26	6, 24	6, 25	6, 24
Fehlend (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>Klinischer SLEDAI-2K-Score zu Screening</b>				
MW (SD)	8,9 (3,00)	8,7 (2,53)	8,7 (2,80)	8,5 (2,29)
Median	8,0	8,0	8,0	8,0
Min; Max	4, 20	4, 18	4, 20	4, 16
Fehlend (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>Klinischer SLEDAI-2K-Score zu Baseline</b>				
MW (SD)	9,0 (2,93)	8,9 (2,63)	8,8 (2,75)	8,8 (2,49)
Median	8,0	8,0	8,0	8,0
Min; Max	4, 20	4, 18	4, 20	4, 18
Fehlend (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>SLEDAI-2K-Score zu Baseline</b>				
MW (SD)	11,3 (4,04)	11,5 (3,50)	11,2 (3,86)	11,3 (3,37)
Median	10,0	10,5	10,0	10,0
Min; Max	4, 32	6, 24	4, 32	6, 23
Fehlend (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>BILAG-2004-Globaler-Score zu Baseline</b>				
MW (SD)	19,8 (6,28)	18,9 (5,45)	19,6 (5,87)	18,9 (5,28)
Median	18,0	17,5	17,0	18,0
Min; Max	2, 40	4, 33	2, 40	4, 33

Charakteristika	TULIP-1, ITT-Population		TULIP-1, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente	
	Anifrolumab- Arm N=180	zVT-Arm N=184	Anifrolumab- Arm N=127	zVT-Arm N=125
Fehlend (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>BILAG-2004-Globaler-Score zu Baseline, Kategorisierung (%)</b>				
Mindestens ein A	93 (51,7)	84 (45,7)	64 (50,4)	61 (48,8)
Kein A und <2 B	8 (4,4)	16 (8,7)	4 (3,1)	10 (8,0)
Kein A und mindestens 2 B	79 (43,9)	84 (45,7)	59 (46,5)	54 (43,2)
<b>BILAG-2004-Score zu Baseline, allgemeiner Gesundheitszustand (%)</b>				
A	1 (0,6)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)
B	9 (5,0)	11 (6,0)	6 (4,7)	7 (5,6)
C, D oder E	170 (94,4)	173 (94,0)	120 (94,5)	118 (94,4)
<b>BILAG-2004-Score zu Baseline, Haut und Schleimhäute (%)</b>				
A	53 (29,4)	39 (21,2)	39 (30,7)	27 (21,6)
B	107 (59,4)	119 (64,7)	74 (58,3)	79 (63,2)
C, D oder E	20 (11,1)	26 (14,1)	14 (11,0)	19 (15,2)
<b>BILAG-2004-Score zu Baseline, Gehirn und Nervensystem (%)</b>				
A	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
B	8 (4,4)	2 (1,1)	5 (3,9)	2 (1,6)
C, D oder E	172 (95,6)	181 (98,4)	122 (96,1)	123 (98,4)
<b>BILAG-2004-Score zu Baseline, Muskulatur und Skelett (%)</b>				
A	58 (32,2)	55 (29,9)	37 (29,1)	43 (34,4)
B	101 (56,1)	112 (60,9)	74 (58,3)	73 (58,4)
C, D oder E	21 (11,7)	17 (9,2)	16 (12,6)	9 (7,2)
<b>BILAG-2004-Score zu Baseline, Herz und Lunge (%)</b>				
A	2 (1,1)	3 (1,6)	1 (0,8)	1 (0,8)
B	14 (7,8)	6 (3,3)	9 (7,1)	4 (3,2)
C, D oder E	164 (91,1)	175 (95,1)	117 (92,1)	120 (96,0)
<b>BILAG-2004-Score zu Baseline, Verdauungstrakt (%)</b>				
A	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
B	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,8)
C, D oder E	180 (100,0)	183 (99,5)	127 (100,0)	124 (99,2)
<b>BILAG-2004-Score zu Baseline, Augen (%)</b>				
A	1 (0,6)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)
B	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Charakteristika	TULIP-1, ITT-Population		TULIP-1, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente	
	Anifrolumab- Arm N=180	zVT-Arm N=184	Anifrolumab- Arm N=127	zVT-Arm N=125
C, D oder E	179 (99,4)	184 (100,0)	126 (99,2)	125 (100,0)
<b>BILAG-2004-Score zu Baseline, Nieren (%)</b>				
A	1 (0,6)	3 (1,6)	0 (0,0)	1 (0,8)
B	14 (7,8)	12 (6,5)	10 (7,9)	8 (6,4)
C, D oder E	165 (91,7)	169 (91,8)	117 (92,1)	116 (92,8)
<b>BILAG-2004-Globaler-Score zu Baseline, hämatologisches System (%)</b>				
B	1 (0,6)	1 (0,5)	1 (0,8)	1 (0,8)
C, D oder E	179 (99,4)	183 (99,5)	126 (99,2)	124 (99,2)
<b>PGA-Score zu Baseline</b>				
MW (SD)	1,9 (0,40)	1,8 (0,38)	1,9 (0,40)	1,8 (0,35)
Median	1,9	1,9	2,0	1,9
Min; Max	1, 3	1, 3	1, 3	1, 3
Fehlend (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>CLASI-Aktivitäts-Score zu Baseline</b>				
MW (SD)	8,5 (7,26)	8,1 (6,66)	8,9 (7,74)	8,1 (6,39)
Median	6,0	6,0	7,0	6,0
Min; Max	0, 41	0, 35	0, 41	0, 35
Fehlend (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>CLASI-Aktivitäts-Score zu Baseline, Kategorisierung 1 (%)</b>				
0	6 (3,3)	6 (3,3)	4 (3,1)	4 (3,2)
>0	174 (96,7)	178 (96,7)	123 (96,9)	121 (96,8)
<b>CLASI-Aktivitäts-Score zu Baseline, Kategorisierung 2 (%)</b>				
<10	122 (67,8)	130 (70,7)	87 (68,5)	85 (68,0)
≥10	58 (32,2)	54 (29,3)	40 (31,5)	40 (32,0)
<b>CLASI-Schadens-Score zu Baseline</b>				
MW (SD)	2,0 (4,38)	1,8 (4,08)	1,9 (3,68)	1,9 (4,62)
Median	0,0	0,0	0,0	0,0
Min; Max	0, 30	0, 35	0, 16	0, 35
Fehlend (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>CLASI-Schadens-Score zu Baseline, Kategorisierung 1 (%)</b>				
0	117 (65,0)	120 (65,2)	82 (64,6)	83 (66,4)
>0	63 (35,0)	64 (34,8)	45 (35,4)	42 (33,6)

Charakteristika	TULIP-1, ITT-Population		TULIP-1, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente	
	Anifrolumab- Arm N=180	zVT-Arm N=184	Anifrolumab- Arm N=127	zVT-Arm N=125
<b>CLASI-Schadens-Score zu Baseline, Kategorisierung 2 (%)</b>				
<10	169 (93,9)	176 (95,7)	119 (93,7)	118 (94,4)
≥10	11 (6,1)	8 (4,3)	8 (6,3)	7 (5,6)
<b>Schmerzhafte Gelenke, Anzahl zu Baseline</b>				
MW (SD)	11,7 (7,50)	10,6 (7,17)	11,2 (7,32)	10,5 (7,09)
Median	10,5	10,0	9,0	10,0
Min; Max	0, 28	0, 28	0, 28	0, 28
Fehlend (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>Schmerzhafte Gelenke, Anzahl zu Baseline, Kategorisierung (%)</b>				
0	11 (6,1)	8 (4,3)	9 (7,1)	5 (4,0)
>0	169 (93,9)	176 (95,7)	118 (92,9)	120 (96,0)
<b>Geschwollene Gelenke, Anzahl zu Baseline</b>				
MW (SD)	7,4 (5,79)	7,0 (4,80)	7,3 (5,62)	7,0 (4,89)
Median	6,0	6,0	6,0	6,0
Min; Max	0, 25	0, 23	0, 25	0, 23
Fehlend (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>Geschwollene Gelenke, Anzahl zu Baseline, Kategorisierung (%)</b>				
0	16 (8,9)	14 (7,6)	12 (9,4)	10 (8,0)
>0	164 (91,1)	170 (92,4)	115 (90,6)	115 (92,0)
<b>Aktive Gelenke, Anzahl zu Baseline</b>				
MW (SD)	7,1 (5,74)	6,3 (4,49)	7,0 (5,59)	6,2 (4,44)
Median	6,0	6,0	6,0	6,0
Min; Max	0, 25	0, 23	0, 25	0, 23
Fehlend (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>Aktive Gelenke, Anzahl zu Baseline, Kategorisierung (%)</b>				
0	18 (10,0)	15 (8,2)	13 (10,2)	11 (8,8)
>0	162 (90,0)	169 (91,8)	114 (89,8)	114 (91,2)
<b>SDI-Globaler-Score zu Baseline</b>				
MW (SD)	0,7 (1,16)	0,6 (0,98)	0,6 (1,11)	0,7 (1,05)
Median	0,0	0,0	0,0	0,0
Min; Max	0, 5	0, 5	0, 5	0, 5
Fehlend (%)	1 (0,6)	3 (1,6)	1 (0,8)	2 (1,6)



Charakteristika	TULIP-1, ITT-Population		TULIP-1, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente	
	Anifrolumab- Arm N=180	zVT-Arm N=184	Anifrolumab- Arm N=127	zVT-Arm N=125
<b>SDI-Globaler-Score zu Baseline, Kategorisierung (%)</b>				
0 (kein Schaden)	119 (66,1)	110 (59,8)	86 (67,7)	72 (57,6)
≥1 (Schaden)	60 (33,3)	71 (38,6)	40 (31,5)	51 (40,8)
Fehlend (%)	1 (0,6)	3 (1,6)	1 (0,8)	2 (1,6)
<b>Zeit von der SLE-Diagnose bis zur Randomisierung (Monate)</b>				
MW (SD)	116,2 (97,00)	103,4 (90,29)	111,8 (96,81)	103,8 (93,28)
Median	88,0	79,5	85,0	76,0
Min; Max	0, 450	4, 503	0, 450	4, 503
Fehlend (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>Cushingoide Erscheinungen (%)</b>				
Jegliche cushingoide Erscheinung	68 (37,8)	74 (40,2)	44 (34,6)	46 (36,8)
Mondgesicht	32 (17,8)	34 (18,5)	22 (17,3)	26 (20,8)
Stiernacken	15 (8,3)	14 (7,6)	10 (7,9)	9 (7,2)
Purpur oder lila Striae	17 (9,4)	13 (7,1)	12 (9,4)	7 (5,6)
Stammbetonte Adipositas	28 (15,6)	33 (17,9)	18 (14,2)	21 (16,8)
Hirsutismus	10 (5,6)	8 (4,3)	5 (3,9)	4 (3,2)
Akne	13 (7,2)	9 (4,9)	6 (4,7)	5 (4,0)
Hämatomentwicklung bei minimalem Trauma	38 (21,1)	35 (19,0)	26 (20,5)	16 (12,8)
Atrophie (Pergamenthaut)	25 (13,9)	24 (13,0)	16 (12,6)	13 (10,4)
<b>Resultat von Typ I IFN Gensignatur-Test (%)</b>				
Niedrig	32 (17,8)	33 (17,9)	22 (17,3)	24 (19,2)
Hoch	148 (82,2)	151 (82,1)	105 (82,7)	101 (80,8)
<b>Anti-dsDNA Level zu Baseline</b>				
MW (SD)	148,2 (279,22)	193,8 (511,92)	164,9 (326,14)	250,1 (615,86)
Median	58,8	52,6	57,3	53,2
Min; Max	15, 1808	17, 3790	15, 1808	17, 3790
Fehlend (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>Anti-dsDNA Level zu Baseline, Kategorisierung (%)</b>				
Negativ	99 (55,0)	102 (55,4)	71 (55,9)	70 (56,0)
Positiv	81 (45,0)	82 (44,6)	56 (44,1)	55 (44,0)
Fehlend (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Charakteristika	TULIP-1, ITT-Population		TULIP-1, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente	
	Anifrolumab-Arm N=180	zVT-Arm N=184	Anifrolumab-Arm N=127	zVT-Arm N=125
<b>ANA-Level (%)</b>				
Abnormal (Titer $\geq$ 1:80)	164 (91,1)	165 (89,7)	114 (89,8)	114 (91,2)
Normal (Titer $<$ 1:80)	11 (6,1)	14 (7,6)	9 (7,1)	8 (6,4)
Fehlend (%)	5 (2,8)	5 (2,7)	4 (3,1)	3 (2,4)
<b>Komplement C3 Level zu Baseline</b>				
MW (SD)	0,68 (0,16)	0,72 (0,13)	0,66 (0,16)	0,71 (0,14)
Median	0,72	0,74	0,69	0,73
Min; Max	0,2, 0,9	0,4, 0,9	0,2, 0,9	0,4, 0,9
Fehlend (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>Komplement C3 Level zu Baseline, Kategorisierung (%)</b>				
Abnormal	58 (32,2)	65 (35,3)	44 (34,6)	46 (36,8)
Normal	122 (67,8)	119 (64,7)	83 (65,4)	79 (63,2)
<b>Komplement C4-Level zu Baseline</b>				
MW (SD)	0,07 (0,02)	0,07 (0,01)	0,07 (0,02)	0,07 (0,01)
Median	0,07	0,07	0,07	0,07
Min; Max	0,1, 0,1	0,1, 0,1	0,1, 0,1	0,1, 0,1
Fehlend (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>Komplement C4-Level zu Baseline, Kategorisierung (%)</b>				
Abnormal	35 (19,4)	39 (21,2)	24 (18,9)	29 (23,2)
Normal	145 (80,6)	145 (78,8)	103 (81,1)	96 (76,8)
<b>Komplement CH50-Level zu Baseline</b>				
MW (SD)	38,75 (29,21)	49,87 (27,95)	34,25 (25,49)	50,58 (28,70)
Median	36,00	55,00	28,50	57,50
Min; Max	5,0, 89,0	5,0, 90,0	5,0, 86,0	5,0, 90,0
Fehlend (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>Komplement CH50-Level zu Baseline, Kategorisierung (%)</b>				
Abnormal	20 (11,1)	15 (8,2)	16 (12,6)	12 (9,6)
Normal	160 (88,9)	169 (91,8)	111 (87,4)	113 (90,4)
ANA: Anti-nukleäre Antikörper; BILAG: <i>British Isles Lupus Assessment Group of SLE Clinics</i> ; CLASI: <i>Cutaneous Lupus Disease Area and Severity Index</i> ; IFN: Interferon; ITT: Intention to Treat; MW: Mittelwert; PGA: <i>Physician Global Assessment</i> ; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SDI: <i>Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index</i> ; SLE: Systemischer Lupus erythematoses; SLEDAI: Systemischer Lupus erythematoses Krankheitsaktivitäts-Index; SLEDAI-2K: SLEDAI – <i>Revised Version</i> ; dsDNA: Doppelsträngige DNA; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.				

Die krankheitsspezifischen Charakteristika der TULIP-1, ITT-Population und ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente, sind mit den bereits beschriebenen Charakteristika der Meta-Analyse ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente, vergleichbar. Es liegen keine nennenswerten Unterschiede vor.

Tabelle 4-30: Charakterisierung der Studienpopulationen – Baseline Charakteristika und krankheitsspezifische Charakteristika aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP-2, ITT-Population, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente)

Charakteristika	TULIP-2, ITT-Population		TULIP-2, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente	
	Anifrolumab-Arm N=180	zVT-Arm N=182	Anifrolumab-Arm N=119	zVT-Arm N=121
<b>SLEDAI-2K-Score zu Screening</b>				
MW (SD)	11,4 (3,85)	11,4 (3,82)	11,5 (4,16)	11,2 (3,47)
Median	10,0	10,0	10,0	10,0
Min; Max	6, 24	6, 26	6, 24	6, 24
Fehlend (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>Klinischer SLEDAI-2K-Score zu Screening</b>				
MW (SD)	8,8 (2,93)	8,7 (2,93)	8,7 (3,27)	8,7 (2,94)
Median	8,0	8,0	8,0	8,0
Min; Max	4, 18	4, 18	4, 18	4, 18
Fehlend (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>Klinischer SLEDAI-2K-Score zu Baseline</b>				
MW (SD)	8,9 (2,94)	8,9 (2,83)	8,8 (3,17)	9,0 (2,88)
Median	8,0	8,0	8,0	8,0
Min; Max	4, 18	4, 18	4, 18	4, 18
Fehlend (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>SLEDAI-2K-Score zu Baseline</b>				
MW (SD)	11,4 (3,64)	11,5 (3,88)	11,3 (3,70)	11,5 (3,93)
Median	11,0	10,0	10,0	10,0
Min; Max	6, 25	4, 26	6, 22	4, 26
Fehlend (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>BILAG-2004-Globaler-Score zu Baseline</b>				
MW (SD)	18,6 (4,72)	19,0 (5,00)	17,6 (4,38)	18,7 (5,07)
Median	17,0	18,0	17,0	17,0
Min; Max	3, 33	9, 33	3, 33	9, 33

Charakteristika	TULIP-2, ITT-Population		TULIP-2, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente	
	Anifrolumab- Arm N=180	zVT-Arm N=182	Anifrolumab- Arm N=119	zVT-Arm N=121
Fehlend (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>BILAG-2004-Globaler-Score zu Baseline, Kategorisierung (%)</b>				
Mindestens ein A	81 (45,0)	95 (52,2)	43 (36,1)	62 (51,2)
Kein A und <2 B	8 (4,4)	9 (4,9)	7 (5,9)	7 (5,8)
Kein A und mindestens 2 B	91 (50,6)	78 (42,9)	69 (58,0)	52 (43,0)
<b>BILAG-2004-Score zu Baseline, allgemeiner Gesundheitszustand (%)</b>				
A	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
B	15 (8,3)	6 (3,3)	8 (6,7)	4 (3,3)
C, D oder E	165 (91,7)	176 (96,7)	111 (93,3)	117 (96,7)
<b>BILAG-2004-Score zu Baseline, Haut und Schleimhäute (%)</b>				
A	31 (17,2)	36 (19,8)	14 (11,8)	29 (24,0)
B	124 (68,9)	118 (64,8)	89 (74,8)	72 (59,5)
C, D oder E	25 (13,9)	28 (15,4)	16 (13,4)	20 (16,5)
<b>BILAG-2004-Score zu Baseline, Gehirn und Nervensystem (%)</b>				
A	1 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
B	0 (0,0)	2 (1,1)	0 (0,0)	2 (1,7)
C, D oder E	179 (99,4)	180 (98,9)	119 (100,0)	119 (98,3)
<b>BILAG-2004-Score zu Baseline, Muskulatur und Skelett (%)</b>				
A	56 (31,1)	60 (33,0)	31 (26,1)	34 (28,1)
B	102 (56,7)	101 (55,5)	72 (60,5)	73 (60,3)
C, D oder E	22 (12,2)	21 (11,5)	16 (13,4)	14 (11,6)
<b>BILAG-2004-Score zu Baseline, Herz und Lunge (%)</b>				
A	1 (0,6)	1 (0,5)	1 (0,8)	1 (0,8)
B	13 (7,2)	17 (9,3)	4 (3,4)	9 (7,4)
C, D oder E	166 (92,2)	164 (90,1)	114 (95,8)	111 (91,7)
<b>BILAG-2004-Score zu Baseline, Verdauungstrakt (%)</b>				
A	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
B	1 (0,6)	2 (1,1)	0 (0,0)	1 (0,8)
C, D oder E	179 (99,4)	179 (98,4)	119 (100,0)	120 (99,2)
<b>BILAG-2004-Score zu Baseline, Augen (%)</b>				
A	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
B	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,8)

Charakteristika	TULIP-2, ITT-Population		TULIP-2, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente	
	Anifrolumab- Arm N=180	zVT-Arm N=182	Anifrolumab- Arm N=119	zVT-Arm N=121
C, D oder E	180 (100,0)	181 (99,5)	119 (100,0)	120 (99,2)
<b>BILAG-2004-Score zu Baseline, Nieren (%)</b>				
A	1 (0,6)	4 (2,2)	1 (0,8)	3 (2,5)
B	9 (5,0)	13 (7,1)	6 (5,0)	8 (6,6)
C, D oder E	170 (94,4)	165 (90,7)	112 (94,1)	110 (90,9)
<b>BILAG-2004-Globaler-Score zu Baseline, hämatologisches System (%)</b>				
B	1 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
C, D oder E	179 (99,4)	182 (100,0)	119 (100,0)	121 (100,0)
<b>PGA-Score zu Baseline</b>				
MW (SD)	1,7 (0,41)	1,8 (0,40)	1,7 (0,42)	1,8 (0,41)
Median	1,6	1,7	1,6	1,7
Min; Max	1, 3	1, 3	1, 3	1, 3
Fehlend (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>CLASI-Aktivitäts-Score zu Baseline</b>				
MW (SD)	8,3 (7,94)	7,6 (7,75)	7,2 (7,07)	8,0 (8,37)
Median	6,0	5,5	5,0	6,0
Min; Max	0, 51	0, 52	0, 51	0, 52
Fehlend (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>CLASI-Aktivitäts-Score zu Baseline, Kategorisierung 1 (%)</b>				
0	6 (3,3)	12 (6,6)	4 (3,4)	10 (8,3)
>0	174 (96,7)	170 (93,4)	115 (96,6)	111 (91,7)
<b>CLASI-Aktivitäts-Score zu Baseline, Kategorisierung 2 (%)</b>				
<10	131 (72,8)	142 (78,0)	94 (79,0)	91 (75,2)
≥10	49 (27,2)	40 (22,0)	25 (21,0)	30 (24,8)
<b>CLASI-Schadens-Score zu Baseline</b>				
MW (SD)	2,3 (5,34)	2,0 (4,63)	1,6 (3,54)	1,9 (4,49)
Median	0,0	0,0	0,0	0,0
Min; Max	0, 29	0, 33	0, 23	0, 33
Fehlend (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>CLASI-Schadens-Score zu Baseline, Kategorisierung 1 (%)</b>				
0	123 (68,3)	119 (65,4)	82 (68,9)	80 (66,1)
>0	57 (31,7)	63 (34,6)	37 (31,1)	41 (33,9)

Charakteristika	TULIP-2, ITT-Population		TULIP-2, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente	
	Anifrolumab- Arm N=180	zVT-Arm N=182	Anifrolumab- Arm N=119	zVT-Arm N=121
<b>CLASI-Schadens-Score zu Baseline, Kategorisierung 2 (%)</b>				
<10	164 (91,1)	174 (95,6)	114 (95,8)	116 (95,9)
≥10	16 (8,9)	8 (4,4)	5 (4,2)	5 (4,1)
<b>Schmerzhafte Gelenke, Anzahl zu Baseline</b>				
MW (SD)	9,0 (7,07)	11,0 (7,89)	8,7 (7,44)	11,2 (7,88)
Median	7,0	10,0	7,0	10,0
Min; Max	0, 28	0, 28	0, 28	0, 28
Fehlend (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>Schmerzhafte Gelenke, Anzahl zu Baseline, Kategorisierung (%)</b>				
0	12 (6,7)	10 (5,5)	11 (9,2)	5 (4,1)
>0	168 (93,3)	172 (94,5)	108 (90,8)	116 (95,9)
<b>Geschwollene Gelenke, Anzahl zu Baseline</b>				
MW (SD)	6,2 (5,65)	7,4 (6,55)	6,1 (5,91)	7,3 (6,44)
Median	5,0	6,0	5,0	5,0
Min; Max	0, 28	0, 28	0, 28	0, 25
Fehlend (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>Geschwollene Gelenke, Anzahl zu Baseline, Kategorisierung (%)</b>				
0	20 (11,1)	18 (9,9)	14 (11,8)	12 (9,9)
>0	160 (88,9)	164 (90,1)	105 (88,2)	109 (90,1)
<b>Aktive Gelenke, Anzahl zu Baseline</b>				
MW (SD)	5,7 (5,58)	7,1 (6,49)	5,4 (5,88)	7,0 (6,40)
Median	4,0	5,0	4,0	5,0
Min; Max	0, 28	0, 28	0, 28	0, 25
Fehlend (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>Aktive Gelenke, Anzahl zu Baseline, Kategorisierung (%)</b>				
0	22 (12,2)	19 (10,4)	16 (13,4)	12 (9,9)
>0	158 (87,8)	163 (89,6)	103 (86,6)	109 (90,1)
<b>SDI-Globaler-Score zu Baseline</b>				
MW (SD)	0,5 (0,91)	0,5 (0,79)	0,4 (0,79)	0,5 (0,73)
Median	0,0	0,0	0,0	0,0
Min; Max	0, 5	0, 3	0, 4	0, 3
Fehlend (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Charakteristika	TULIP-2, ITT-Population		TULIP-2, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente	
	Anifrolumab- Arm N=180	zVT-Arm N=182	Anifrolumab- Arm N=119	zVT-Arm N=121
<b>SDI-Globaler-Score zu Baseline, Kategorisierung (%)</b>				
0 (kein Schaden)	126 (70,0)	122 (67,0)	84 (70,6)	80 (66,1)
≥1 (Schaden)	54 (30,0)	60 (33,0)	35 (29,4)	41 (33,9)
Fehlend (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>Zeit von der SLE-Diagnose bis zur Randomisierung (Monate)</b>				
MW (SD)	130,2 (109,28)	107,7 (99,16)	139,1 (112,87)	99,9 (89,99)
Median	94,5	78,0	120,0	73,0
Min; Max	6, 555	6, 494	6, 493	6, 397
Fehlend (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>Cushingoide Erscheinungen (%)</b>				
Jegliche cushingoide Erscheinung	40 (22,2)	53 (29,1)	30 (25,2)	36 (29,8)
Mondgesicht	25 (13,9)	32 (17,6)	20 (16,8)	21 (17,4)
Stiernacken	13 (7,2)	10 (5,5)	9 (7,6)	3 (2,5)
Purpur oder lila Striae	10 (5,6)	15 (8,2)	9 (7,6)	10 (8,3)
Stammbetonte Adipositas	22 (12,2)	21 (11,5)	15 (12,6)	14 (11,6)
Hirsutismus	10 (5,6)	4 (2,2)	9 (7,6)	3 (2,5)
Akne	11 (6,1)	7 (3,8)	8 (6,7)	5 (4,1)
Hämatomentwicklung bei minimalem Trauma	15 (8,3)	17 (9,3)	10 (8,4)	12 (9,9)
Atrophie (Pergamenthaut)	10 (5,6)	19 (10,4)	6 (5,0)	12 (9,9)
<b>Resultat von Typ I IFN Gensignatur-Test (%)</b>				
Niedrig	30 (16,7)	31 (17,0)	23 (19,3)	24 (19,8)
Hoch	150 (83,3)	151 (83,0)	96 (80,7)	97 (80,2)
<b>Anti-dsDNA Level zu Baseline</b>				
MW (SD)	111,6 (243,74)	232,3 (592,09)	89,1 (158,21)	202,8 (594,05)
Median	44,5	53,7	40,1	46,4
Min; Max	15, 1897	15, 3790	16, 1094	16, 3790
Fehlend (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>Anti-dsDNA Level zu Baseline, Kategorisierung (%)</b>				
Negativ	94 (52,2)	109 (59,9)	60 (50,4)	74 (61,2)
Positiv	86 (47,8)	73 (40,1)	59 (49,6)	47 (38,8)
Fehlend (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Charakteristika	TULIP-2, ITT-Population		TULIP-2, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente	
	Anifrolumab- Arm N=180	zVT-Arm N=182	Anifrolumab- Arm N=119	zVT-Arm N=121
<b>ANA-Level (%)</b>				
Abnormal (Titer $\geq$ 1:80)	160 (88,9)	165 (90,7)	102 (85,7)	108 (89,3)
Normal (Titer $<$ 1:80)	12 (6,7)	12 (6,6)	9 (7,6)	8 (6,6)
Fehlend (%)	8 (4,4)	5 (2,7)	8 (6,7)	5 (4,1)
<b>Komplement C3 Level zu Baseline</b>				
MW (SD)	0,70 (0,14)	0,69 (0,15)	0,72 (0,14)	0,67 (0,14)
Median	0,72	0,70	0,75	0,68
Min; Max	0,3, 0,9	0,4, 0,9	0,3, 0,9	0,4, 0,9
Fehlend (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>Komplement C3 Level zu Baseline, Kategorisierung (%)</b>				
Abnormal	72 (40,0)	72 (39,6)	48 (40,3)	45 (37,2)
Normal	108 (60,0)	110 (60,4)	71 (59,7)	76 (62,8)
<b>Komplement C4-Level zu Baseline</b>				
MW (SD)	0,07 (0,02)	0,07 (0,02)	0,08 (0,02)	0,07 (0,02)
Median	0,07	0,07	0,08	0,07
Min; Max	0,1, 0,1	0,1, 0,1	0,1, 0,1	0,1, 0,1
Fehlend (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>Komplement C4-Level zu Baseline, Kategorisierung (%)</b>				
Abnormal	49 (27,2)	46 (25,3)	30 (25,2)	27 (22,3)
Normal	131 (72,8)	136 (74,7)	89 (74,8)	94 (77,7)
<b>Komplement CH50-Level zu Baseline</b>				
MW (SD)	54,53 (27,13)	48,44 (30,53)	51,43 (29,61)	47,89 (29,30)
Median	55,00	53,50	43,00	45,00
Min; Max	8,0, 90,0	5,0, 85,0	11,0, 89,0	5,0, 85,0
Fehlend (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>Komplement CH50-Level zu Baseline, Kategorisierung (%)</b>				
Abnormal	15 (8,3)	16 (8,8)	7 (5,9)	9 (7,4)
Normal	165 (91,7)	166 (91,2)	112 (94,1)	112 (92,6)
ANA: Anti-nukleäre Antikörper; BILAG: <i>British Isles Lupus Assessment Group of SLE Clinics</i> ; CLASI: <i>Cutaneous Lupus Disease Area and Severity Index</i> ; IFN: Interferon; ITT: Intention to Treat; MW: Mittelwert; PGA: <i>Physician Global Assessment</i> ; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SDI: <i>Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index</i> ; SLE: Systemischer Lupus erythematoses; SLEDAI: Systemischer Lupus erythematoses Krankheitsaktivitäts-Index; SLEDAI-2K: SLEDAI – <i>Revised Version</i> ; dsDNA: Doppelsträngige DNA; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.				



Die krankheitsspezifischen Charakteristika der TULIP-2, ITT-Population und ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente, sind mit den bereits beschriebenen Charakteristika der Meta-Analyse ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente, vergleichbar. Es liegen keine nennenswerten Unterschiede vor.

Tabelle 4-31: Charakterisierung der Studienpopulationen – Baseline Charakteristika und krankheitsspezifische Charakteristika aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MUSE, ITT-Population, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente)

Charakteristika	MUSE, ITT-Population		MUSE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente	
	Anifrolumab-Arm N=99	zVT-Arm N=102	Anifrolumab-Arm N=69	zVT-Arm N=75
<b>SLEDAI-2K-Score zu Screening</b>				
MW (SD)	10,6 (3,57)	11,0 (4,45)	10,6 (3,85)	10,9 (4,69)
Median	10,0	10,0	10,0	10,0
Min; Max	6, 24	6, 37	6, 24	6, 37
Fehlend (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>Klinischer SLEDAI-2K-Score zu Screening</b>				
MW (SD)	8,8 (2,56)	8,9 (2,83)	8,7 (2,73)	8,8 (2,96)
Median	8,0	8,0	8,0	8,0
Min; Max	4, 18	4, 21	4, 18	4, 21
Fehlend (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>Klinischer SLEDAI-2K-Score zu Baseline</b>				
MW (SD)	8,9 (2,48)	9,0 (2,88)	8,8 (2,67)	8,9 (3,01)
Median	8,0	8,0	8,0	8,0
Min; Max	6, 18	4, 20	6, 18	4, 20
Fehlend (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>SLEDAI-2K-Score zu Baseline</b>				
MW (SD)	10,7 (3,73)	11,1 (4,35)	10,9 (4,04)	11,0 (4,55)
Median	10,0	10,0	10,0	10,0
Min; Max	6, 24	6, 29	6, 24	6, 29
Fehlend (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>BILAG-2004-Globaler-Score zu Baseline</b>				
MW (SD)	19,6 (5,73)	19,8 (5,76)	19,7 (6,09)	19,4 (5,60)
Median	18,0	20,0	18,0	18,0
Min; Max	9, 36	2, 36	9, 36	9, 36

Charakteristika	MUSE, ITT-Population		MUSE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente	
	Anifrolumab-Arm N=99	zVT-Arm N=102	Anifrolumab-Arm N=69	zVT-Arm N=75
Fehlend (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>BILAG-2004-Globaler-Score zu Baseline, Kategorisierung (%)</b>				
Mindestens ein A	52 (52,5)	49 (48,0)	36 (52,2)	34 (45,3)
Kein A und <2 B	6 (6,1)	5 (4,9)	5 (7,2)	4 (5,3)
Kein A und mindestens 2 B	41 (41,4)	48 (47,1)	28 (40,6)	37 (49,3)
<b>BILAG-2004-Score zu Baseline, allgemeiner Gesundheitszustand (%)</b>				
A	1 (1,0)	1 (1,0)	1 (1,4)	0 (0,0)
B	6 (6,1)	10 (9,8)	4 (5,8)	7 (9,3)
C, D oder E	92 (92,9)	91 (89,2)	64 (92,8)	68 (90,7)
<b>BILAG-2004-Score zu Baseline, Haut und Schleimhäute (%)</b>				
A	22 (22,2)	18 (17,6)	17 (24,6)	12 (16,0)
B	62 (62,6)	69 (67,6)	43 (62,3)	52 (69,3)
C, D oder E	15 (15,2)	15 (14,7)	9 (13,0)	11 (14,7)
<b>BILAG-2004-Score zu Baseline, Gehirn und Nervensystem (%)</b>				
A	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
B	0 (0,0)	2 (2,0)	0 (0,0)	1 (1,3)
C, D oder E	99 (100,0)	100 (98,0)	69 (100,0)	74 (98,7)
<b>BILAG-2004-Score zu Baseline, Muskulatur und Skelett (%)</b>				
A	36 (36,4)	29 (28,4)	21 (30,4)	21 (28,0)
B	58 (58,6)	66 (64,7)	44 (63,8)	48 (64,0)
C, D oder E	5 (5,1)	7 (6,9)	4 (5,8)	6 (8,0)
<b>BILAG-2004-Score zu Baseline, Herz und Lunge (%)</b>				
A	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
B	4 (4,0)	8 (7,8)	2 (2,9)	6 (8,0)
C, D oder E	95 (96,0)	94 (92,2)	67 (97,1)	69 (92,0)
<b>BILAG-2004-Score zu Baseline, Verdauungstrakt (%)</b>				
A	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
B	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
C, D oder E	99 (100,0)	102 (100,0)	69 (100,0)	75 (100,0)
<b>BILAG-2004-Score zu Baseline, Augen (%)</b>				
A	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
B	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (1,4)	0 (0,0)

Charakteristika	MUSE, ITT-Population		MUSE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente	
	Anifrolumab-Arm N=99	zVT-Arm N=102	Anifrolumab-Arm N=69	zVT-Arm N=75
C, D oder E	98 (99,0)	102 (100,0)	68 (98,6)	75 (100,0)
<b>BILAG-2004-Score zu Baseline, Nieren (%)</b>				
A	1 (1,0)	2 (2,0)	1 (1,4)	1 (1,3)
B	10 (10,1)	9 (8,8)	8 (11,6)	7 (9,3)
C, D oder E	88 (88,9)	91 (89,2)	60 (87,0)	67 (89,3)
<b>BILAG-2004-Globaler-Score zu Baseline, hämatologisches System (%)</b>				
B	0 (0,0)	4 (3,9)	0 (0,0)	3 (4,0)
C, D oder E	99 (100,0)	98 (96,1)	69 (100,0)	72 (96,0)
<b>PGA-Score zu Baseline</b>				
MW (SD)	1,9 (0,39)	1,8 (0,44)	1,8 (0,41)	1,7 (0,42)
Median	1,9	1,8	1,9	1,6
Min; Max	1, 3	1, 3	1, 3	1, 3
Fehlend (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>CLASI-Aktivitäts-Score zu Baseline</b>				
MW (SD)	7,5 (6,30)	6,7 (5,08)	8,2 (6,88)	6,1 (4,43)
Median	5,0	5,0	6,0	5,0
Min; Max	1, 36	0, 26	1, 36	0, 20
Fehlend (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>CLASI-Aktivitäts-Score zu Baseline, Kategorisierung 1 (%)</b>				
0	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (1,3)
>0	99 (100,0)	101 (99,0)	69 (100,0)	74 (98,7)
<b>CLASI-Aktivitäts-Score zu Baseline, Kategorisierung 2 (%)</b>				
<10	72 (72,7)	76 (74,5)	47 (68,1)	60 (80,0)
≥10	27 (27,3)	26 (25,5)	22 (31,9)	15 (20,0)
<b>CLASI-Schadens-Score zu Baseline</b>				
MW (SD)	2,1 (4,40)	2,5 (5,95)	2,0 (4,47)	1,9 (4,72)
Median	0,0	0,0	0,0	0,0
Min; Max	0, 25	0, 37	0, 25	0, 31
Fehlend (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>CLASI-Schadens-Score zu Baseline, Kategorisierung 1 (%)</b>				
0	67 (67,7)	70 (68,6)	49 (71,0)	54 (72,0)
>0	32 (32,3)	32 (31,4)	20 (29,0)	21 (28,0)

Charakteristika	MUSE, ITT-Population		MUSE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente	
	Anifrolumab-Arm N=99	zVT-Arm N=102	Anifrolumab-Arm N=69	zVT-Arm N=75
<b>CLASI-Schadens-Score zu Baseline, Kategorisierung 2 (%)</b>				
<10	93 (93,9)	93 (91,2)	65 (94,2)	71 (94,7)
≥10	6 (6,1)	9 (8,8)	4 (5,8)	4 (5,3)
<b>Schmerzhafte Gelenke, Anzahl zu Baseline</b>				
MW (SD)	12,2 (7,10)	10,5 (7,44)	11,4 (6,45)	9,9 (7,04)
Median	11,0	8,0	11,0	8,0
Min; Max	2, 28	0, 28	2, 28	0, 28
Fehlend (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>Schmerzhafte Gelenke, Anzahl zu Baseline, Kategorisierung (%)</b>				
0	0 (0,0)	4 (3,9)	0 (0,0)	4 (5,3)
>0	99 (100,0)	98 (96,1)	69 (100,0)	71 (94,7)
<b>Geschwollene Gelenke, Anzahl zu Baseline</b>				
MW (SD)	8,6 (6,04)	8,3 (6,35)	7,6 (5,10)	7,9 (6,18)
Median	7,0	6,0	6,0	6,0
Min; Max	0, 25	0, 26	0, 19	0, 26
Fehlend (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>Geschwollene Gelenke, Anzahl zu Baseline, Kategorisierung (%)</b>				
0	3 (3,0)	4 (3,9)	3 (4,3)	3 (4,0)
>0	96 (97,0)	98 (96,1)	66 (95,7)	72 (96,0)
<b>Aktive Gelenke, Anzahl zu Baseline</b>				
MW (SD)	11,4 (7,19)	10,0 (7,00)	10,5 (6,55)	9,3 (6,50)
Median	11,0	7,5	10,0	7,0
Min; Max	0, 28	0, 28	0, 28	0, 28
Fehlend (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>Aktive Gelenke, Anzahl zu Baseline, Kategorisierung (%)</b>				
0	4 (4,0)	4 (3,9)	3 (4,3)	3 (4,0)
>0	95 (96,0)	98 (96,1)	66 (95,7)	72 (96,0)
<b>SDI-Globaler-Score zu Baseline</b>				
MW (SD)	0,7 (0,96)	0,7 (1,21)	0,7 (0,98)	0,7 (1,23)
Median	0,0	0,0	0,0	0,0
Min; Max	0, 3	0, 7	0, 3	0, 7
Fehlend (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Charakteristika	MUSE, ITT-Population		MUSE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente	
	Anifrolumab-Arm N=99	zVT-Arm N=102	Anifrolumab-Arm N=69	zVT-Arm N=75
<b>SDI-Globaler-Score zu Baseline, Kategorisierung (%)</b>				
0 (kein Schaden)	62 (62,6)	66 (64,7)	40 (58,0)	48 (64,0)
≥1 (Schaden)	37 (37,4)	36 (35,3)	29 (42,0)	27 (36,0)
Fehlend (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>Zeit von der SLE-Diagnose bis zur Randomisierung (Monate)</b>				
MW (SD)	95,9 (76,77)	90,6 (86,29)	94,6 (71,93)	92,8 (86,65)
Median	71,4	65,8	73,4	67,1
Min; Max	7, 361	7, 404	7, 361	7, 404
Fehlend (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>Cushingoide Erscheinungen (%)</b>				
Jegliche cushingoide Erscheinung	45 (45,5)	40 (39,2)	32 (46,4)	28 (37,3)
Mondgesicht	30 (30,3)	22 (21,6)	21 (30,4)	15 (20,0)
Stiernacken	12 (12,1)	10 (9,8)	10 (14,5)	7 (9,3)
Purpur oder lila Striae	6 (6,1)	5 (4,9)	5 (7,2)	3 (4,0)
Stammbetonte Adipositas	20 (20,2)	11 (10,8)	16 (23,2)	8 (10,7)
Hirsutismus	8 (8,1)	6 (5,9)	6 (8,7)	4 (5,3)
Akne	5 (5,1)	8 (7,8)	4 (5,8)	6 (8,0)
Hämatomentwicklung bei minimalem Trauma	27 (27,3)	20 (19,6)	20 (29,0)	14 (18,7)
Atrophie (Pergamenthaut)	21 (21,2)	18 (17,6)	14 (20,3)	12 (16,0)
<b>Resultat von Typ I IFN Gensignatur-Test (%)</b>				
Niedrig	24 (24,2)	26 (25,5)	14 (20,3)	19 (25,3)
Hoch	75 (75,8)	76 (74,5)	55 (79,7)	56 (74,7)
<b>Anti-dsDNA Level zu Baseline</b>				
MW (SD)	139,7 (209,76)	140,7 (206,28)	127,4 (200,53)	121,8 (174,17)
Median	54,5	46,5	54,5	45,0
Min; Max	14, 814	14, 890	14, 814	14, 778
Fehlend (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>Anti-dsDNA Level zu Baseline, Kategorisierung (%)</b>				
Negativ	21 (21,2)	16 (15,7)	15 (21,7)	11 (14,7)
Positiv	56 (56,6)	66 (64,7)	40 (58,0)	50 (66,7)
Fehlend (%)	22 (22,2)	20 (19,6)	14 (20,3)	14 (18,7)

Charakteristika	MUSE, ITT-Population		MUSE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente	
	Anifrolumab-Arm N=99	zVT-Arm N=102	Anifrolumab-Arm N=69	zVT-Arm N=75
<b>ANA-Level (%)</b>				
Abnormal (Titer $\geq$ 1:80)	98 (99,0)	99 (97,1)	68 (98,6)	73 (97,3)
Normal (Titer < 1:80)	1 (1,0)	3 (2,9)	1 (1,4)	2 (2,7)
Fehlend (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>Komplement C3 Level zu Baseline</b>				
MW (SD)	0,67 (0,17)	0,69 (0,15)	0,69 (0,19)	0,68 (0,16)
Median	0,70	0,72	0,71	0,70
Min; Max	0,2, 0,9	0,3, 0,9	0,2, 0,9	0,3, 0,9
Fehlend (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>Komplement C3 Level zu Baseline, Kategorisierung (%)</b>				
Abnormal	28 (28,3)	43 (42,2)	20 (29,0)	30 (40,0)
Normal	71 (71,7)	59 (57,8)	49 (71,0)	45 (60,0)
<b>Komplement C4-Level zu Baseline</b>				
MW (SD)	0,06 (0,03)	0,07 (0,02)	0,07 (0,02)	0,07 (0,02)
Median	0,07	0,07	0,07	0,07
Min; Max	0,0, 0,1	0,0, 0,1	0,0, 0,1	0,0, 0,1
Fehlend (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>Komplement C4-Level zu Baseline, Kategorisierung (%)</b>				
Abnormal	21 (21,2)	25 (24,5)	17 (24,6)	19 (25,3)
Normal	78 (78,8)	77 (75,5)	52 (75,4)	56 (74,7)
<b>Komplement CH50-Level zu Baseline</b>				
MW (SD)	38,73 (32,43)	51,50 (30,63)	37,83 (33,47)	50,55 (32,32)
Median	33,00	55,00	33,00	51,00
Min; Max	2,5, 94,0	2,5, 98,0	2,5, 94,0	2,5, 98,0
Fehlend (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>Komplement CH50-Level zu Baseline, Kategorisierung (%)</b>				
Abnormal	13 (13,1)	13 (12,7)	9 (13,0)	10 (13,3)
Normal	86 (86,9)	89 (87,3)	60 (87,0)	65 (86,7)
ANA: Anti-nukleäre Antikörper; BILAG: <i>British Isles Lupus Assessment Group of SLE Clinics</i> ; CLASI: <i>Cutaneous Lupus Disease Area and Severity Index</i> ; IFN: Interferon; ITT: Intention to Treat; MW: Mittelwert; PGA: <i>Physician Global Assessment</i> ; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SDI: <i>Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index</i> ; SLE: Systemischer Lupus erythematoses; SLEDAI: Systemischer Lupus erythematoses Krankheitsaktivitäts-Index; SLEDAI-2K: SLEDAI – <i>Revised Version</i> ; dsDNA: Doppelsträngige DNA; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.				

Die krankheitsspezifischen Charakteristika der MUSE, ITT-Population und ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente, sind mit den bereits beschriebenen Charakteristika der Meta-Analyse ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente, vergleichbar. Es liegen keine nennenswerten Unterschiede vor.

Tabelle 4-32: Charakterisierung der Studienpopulationen – Baseline Charakteristika und krankheitsspezifische Charakteristika aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP SLE LTE, ITT-Population, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente)

Charakteristika	TULIP SLE LTE, ITT-Population		TULIP SLE LTE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente	
	Anifrolumab-Arm N=360	zVT-Arm N=365	Anifrolumab-Arm N=246	zVT-Arm N=246
<b>SLEDAI-2K-Score zu Screening, Kategorisierung (%)</b>				
<10 Punkte	109 (30,3)	106 (29,0)	80 (32,5)	69 (28,0)
≥10 Punkte	251 (69,7)	259 (71,0)	166 (67,5)	177 (72,0)
<b>SLEDAI-2K-Score zu Screening</b>				
MW (SD)	11,4 (3,87)	11,3 (3,62)	11,4 (3,89)	11,1 (3,39)
Median	10,0	10,0	10,0	10,0
Min; Max	6, 26	6, 26	6, 25	6, 24
Fehlend (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>Klinischer SLEDAI-2K-Score zu Screening</b>				
MW (SD)	8,8 (2,96)	8,7 (2,73)	8,7 (3,03)	8,6 (2,63)
Median	8,0	8,0	8,0	8,0
Min; Max	4, 20	4, 18	4, 20	4, 18
Fehlend (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>Klinischer SLEDAI-2K-Score zu Baseline</b>				
MW (SD)	8,9 (2,93)	8,9 (2,73)	8,8 (2,95)	8,9 (2,68)
Median	8,0	8,0	8,0	8,0
Min; Max	4, 20	4, 18	4, 20	4, 18
Fehlend (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>SLEDAI-2K-Score zu Baseline, Kategorisierung (%)</b>				
<10 Punkte	106 (29,4)	100 (27,4)	78 (31,7)	69 (28,0)
≥10 Punkte	254 (70,6)	265 (72,6)	168 (68,3)	177 (72,0)
<b>SLEDAI-2K-Score zu Baseline</b>				
MW (SD)	11,4 (3,84)	11,5 (3,70)	11,3 (3,77)	11,4 (3,65)
Median	10,0	10,0	10,0	10,0

Charakteristika	TULIP SLE LTE, ITT- Population		TULIP SLE LTE, ITT- Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente	
	Anifrolumab- Arm N=360	zVT-Arm N=365	Anifrolumab- Arm N=246	zVT-Arm N=246
Min; Max	4, 32	4, 26	4, 32	4, 26
Fehlend (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>SLEDAI-2K - Gehirn und Nervensystem</b>				
MW (SD)	0,0 (0,60)	0,0 (0,59)	0,0 (0,51)	0,1 (0,72)
Median	0,0	0,0	0,0	0,0
Min; Max	0, 8	0, 8	0, 8	0, 8
Fehlend (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>SLEDAI-2K - Herz und Lunge</b>				
MW (SD)	0,2 (0,55)	0,2 (0,57)	0,1 (0,49)	0,1 (0,55)
Median	0,0	0,0	0,0	0,0
Min; Max	0, 2	0, 4	0, 2	0, 4
Fehlend (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>SLEDAI-2K - Blut und Fieber</b>				
MW (SD)	0,2 (0,37)	0,1 (0,38)	0,2 (0,37)	0,1 (0,36)
Median	0,0	0,0	0,0	0,0
Min; Max	0, 2	0, 2	0, 2	0, 2
Fehlend (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>SLEDAI-2K - Immunsystem</b>				
MW (SD)	1,9 (1,61)	1,9 (1,66)	2,0 (1,61)	1,9 (1,64)
Median	2,0	2,0	2,0	2,0
Min; Max	0, 4	0, 4	0, 4	0, 4
Fehlend (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>SLEDAI-2K - Haut und Schleimhäute</b>				
MW (SD)	4,2 (1,57)	4,0 (1,60)	4,0 (1,59)	4,0 (1,61)
Median	4,0	4,0	4,0	4,0
Min; Max	0, 6	0, 6	0, 6	0, 6
Fehlend (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>SLEDAI-2K - Muskulatur und Skelett</b>				
MW (SD)	3,8 (1,09)	3,9 (1,04)	3,7 (1,16)	3,9 (1,05)
Median	4,0	4,0	4,0	4,0
Min; Max	0, 8	0, 8	0, 8	0, 8
Fehlend (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)



Charakteristika	TULIP SLE LTE, ITT- Population		TULIP SLE LTE, ITT- Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente	
	Anifrolumab- Arm N=360	zVT-Arm N=365	Anifrolumab- Arm N=246	zVT-Arm N=246
<b>SLEDAI-2K - Nieren</b>				
MW (SD)	0,4 (1,42)	0,5 (1,70)	0,4 (1,45)	0,5 (1,74)
Median	0,0	0,0	0,0	0,0
Min; Max	0, 12	0, 12	0, 12	0, 12
Fehlend (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>SLEDAI-2K - Blutgefäße</b>				
MW (SD)	0,9 (2,49)	0,9 (2,50)	0,9 (2,55)	0,8 (2,46)
Median	0,0	0,0	0,0	0,0
Min; Max	0, 8	0, 8	0, 8	0, 8
Fehlend (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>BILAG-2004-Globaler-Score zu Baseline</b>				
MW (SD)	19,2 (5,58)	18,9 (5,23)	18,6 (5,28)	18,8 (5,17)
Median	17,0	18,0	17,0	18,0
Min; Max	2, 40	4, 33	2, 40	4, 33
Fehlend (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>BILAG-2004-Globaler-Score zu Baseline, Kategorisierung (%)</b>				
Mindestens ein A	174 (48,3)	179 (49,0)	107 (43,5)	123 (50,0)
Kein A und <2 B	16 (4,4)	25 (6,8)	11 (4,5)	17 (6,9)
Kein A und mindestens 2 B	170 (47,2)	161 (44,1)	128 (52,0)	106 (43,1)
<b>BILAG-2004-Score zu Baseline, allgemeiner Gesundheitszustand (%)</b>				
A	1 (0,3)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)
B	24 (6,7)	17 (4,7)	14 (5,7)	11 (4,5)
C, D oder E	335 (93,1)	348 (95,3)	231 (93,9)	235 (95,5)
<b>BILAG-2004-Score zu Baseline, Haut und Schleimhäute (%)</b>				
A	84 (23,3)	75 (20,5)	53 (21,5)	56 (22,8)
B	231 (64,2)	236 (64,7)	163 (66,3)	151 (61,4)
C, D oder E	45 (12,5)	54 (14,8)	30 (12,2)	39 (15,9)
<b>BILAG-2004-Score zu Baseline, Gehirn und Nervensystem (%)</b>				
A	1 (0,3)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
B	8 (2,2)	4 (1,1)	5 (2,0)	4 (1,6)
C, D oder E	351 (97,5)	360 (98,6)	241 (98,0)	242 (98,4)

Charakteristika	TULIP SLE LTE, ITT-Population		TULIP SLE LTE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente	
	Anifrolumab-Arm N=360	zVT-Arm N=365	Anifrolumab-Arm N=246	zVT-Arm N=246
<b>BILAG-2004-Score zu Baseline, Muskulatur und Skelett (%)</b>				
A	114 (31,7)	115 (31,5)	68 (27,6)	77 (31,3)
B	203 (56,4)	212 (58,1)	146 (59,3)	146 (59,3)
C, D oder E	43 (11,9)	38 (10,4)	32 (13,0)	23 (9,3)
<b>BILAG-2004-Score zu Baseline, Herz und Lunge (%)</b>				
A	3 (0,8)	4 (1,1)	2 (0,8)	2 (0,8)
B	27 (7,5)	23 (6,3)	13 (5,3)	13 (5,3)
C, D oder E	330 (91,7)	338 (92,6)	231 (93,9)	231 (93,9)
<b>BILAG-2004-Score zu Baseline, Verdauungstrakt (%)</b>				
A	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
B	1 (0,3)	3 (0,8)	0 (0,0)	2 (0,8)
C, D oder E	359 (99,7)	361 (98,9)	246 (100,0)	244 (99,2)
<b>BILAG-2004-Score zu Baseline, Augen (%)</b>				
A	1 (0,3)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)
B	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	1 (0,4)
C, D oder E	359 (99,7)	364 (99,7)	245 (99,6)	245 (99,6)
<b>BILAG-2004-Score zu Baseline, Nieren (%)</b>				
A	2 (0,6)	7 (1,9)	1 (0,4)	4 (1,6)
B	23 (6,4)	24 (6,6)	16 (6,5)	16 (6,5)
C, D oder E	335 (93,1)	334 (91,5)	229 (93,1)	226 (91,9)
<b>BILAG-2004-Globaler-Score zu Baseline, hämatologisches System (%)</b>				
B	2 (0,6)	1 (0,3)	1 (0,4)	1 (0,4)
C, D oder E	358 (99,4)	364 (99,7)	245 (99,6)	245 (99,6)
<b>PGA-Score zu Baseline</b>				
MW (SD)	1,8 (0,41)	1,8 (0,39)	1,8 (0,42)	1,8 (0,38)
Median	1,7	1,8	1,7	1,8
Min; Max	1, 3	1, 3	1, 3	1, 3
Fehlend (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>CLASI-Aktivitäts-Score zu Baseline</b>				
MW (SD)	8,4 (7,60)	7,8 (7,22)	8,0 (7,46)	8,0 (7,42)
Median	6,0	6,0	6,0	6,0
Min; Max	0, 51	0, 52	0, 51	0, 52

Charakteristika	TULIP SLE LTE, ITT-Population		TULIP SLE LTE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente	
	Anifrolumab-Arm N=360	zVT-Arm N=365	Anifrolumab-Arm N=246	zVT-Arm N=246
Fehlend (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>CLASI-Aktivitäts-Score zu Baseline, Kategorisierung 1 (%)</b>				
0	12 (3,3)	18 (4,9)	8 (3,3)	14 (5,7)
>0	348 (96,7)	347 (95,1)	238 (96,7)	232 (94,3)
<b>CLASI-Aktivitäts-Score zu Baseline, Kategorisierung 2 (%)</b>				
<10	253 (70,3)	271 (74,2)	181 (73,6)	176 (71,5)
≥10	107 (29,7)	94 (25,8)	65 (26,4)	70 (28,5)
<b>CLASI-Schadens-Score zu Baseline</b>				
MW (SD)	2,1 (4,88)	1,9 (4,36)	1,7 (3,61)	1,9 (4,55)
Median	0,0	0,0	0,0	0,0
Min; Max	0, 30	0, 35	0, 23	0, 35
Fehlend (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>CLASI-Schadens-Score zu Baseline, Kategorisierung 1 (%)</b>				
0	240 (66,7)	239 (65,5)	164 (66,7)	163 (66,3)
>0	120 (33,3)	126 (34,5)	82 (33,3)	83 (33,7)
<b>CLASI-Schadens-Score zu Baseline, Kategorisierung 2 (%)</b>				
<10	333 (92,5)	349 (95,6)	233 (94,7)	234 (95,1)
≥10	27 (7,5)	16 (4,4)	13 (5,3)	12 (4,9)
<b>Schmerzhafte Gelenke, Anzahl zu Baseline</b>				
MW (SD)	10,3 (7,41)	10,8 (7,53)	10,0 (7,47)	10,9 (7,48)
Median	9,0	10,0	8,0	10,0
Min; Max	0, 28	0, 28	0, 28	0, 28
Fehlend (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>Schmerzhafte Gelenke, Anzahl zu Baseline, Kategorisierung (%)</b>				
0	23 (6,4)	18 (4,9)	20 (8,1)	10 (4,1)
>0	337 (93,6)	347 (95,1)	226 (91,9)	236 (95,9)
<b>Geschwollene Gelenke, Anzahl zu Baseline</b>				
MW (SD)	6,8 (5,75)	7,2 (5,73)	6,7 (5,78)	7,1 (5,70)
Median	5,0	6,0	5,0	6,0
Min; Max	0, 28	0, 28	0, 28	0, 25
Fehlend (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Charakteristika	TULIP SLE LTE, ITT-Population		TULIP SLE LTE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente	
	Anifrolumab-Arm N=360	zVT-Arm N=365	Anifrolumab-Arm N=246	zVT-Arm N=246
<b>Geschwollene Gelenke, Anzahl zu Baseline, Kategorisierung (%)</b>				
0	36 (10,0)	32 (8,8)	26 (10,6)	22 (8,9)
>0	324 (90,0)	333 (91,2)	220 (89,4)	224 (91,1)
<b>Aktive Gelenke, Anzahl zu Baseline</b>				
MW (SD)	6,4 (5,70)	6,7 (5,58)	6,2 (5,77)	6,6 (5,50)
Median	5,0	5,0	5,0	5,0
Min; Max	0, 28	0, 28	0, 28	0, 25
Fehlend (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>Aktive Gelenke, Anzahl zu Baseline, Kategorisierung (%)</b>				
0	40 (11,1)	34 (9,3)	29 (11,8)	23 (9,3)
>0	320 (88,9)	331 (90,7)	217 (88,2)	223 (90,7)
<b>SDI-Globaler-Score zu Baseline</b>				
MW (SD)	0,6 (1,04)	0,6 (0,89)	0,5 (0,97)	0,6 (0,91)
Median	0,0	0,0	0,0	0,0
Min; Max	0, 5	0, 5	0, 5	0, 5
Fehlend (%)	1 (0,3)	3 (0,8)	1 (0,4)	2 (0,8)
<b>SDI-Globaler-Score zu Baseline, Kategorisierung (%)</b>				
0 (kein Schaden)	245 (68,1)	231 (63,3)	170 (69,1)	152 (61,8)
≥1 (Schaden)	114 (31,7)	131 (35,9)	75 (30,5)	92 (37,4)
Fehlend (%)	1 (0,3)	3 (0,8)	1 (0,4)	2 (0,8)
<b>Zeit von der SLE-Diagnose bis zur Randomisierung (Monate)</b>				
MW (SD)	123,2 (103,42)	105,7 (94,75)	125,0 (105,56)	101,9 (91,51)
Median	91,0	79,0	98,0	75,0
Min; Max	0, 555	4, 503	0, 493	4, 503
Fehlend (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>Cushingoide Erscheinungen (%)</b>				
Jegliche cushingoide Erscheinung	108 (30,0)	126 (34,5)	74 (30,1)	82 (33,3)
Mondgesicht	57 (15,8)	65 (17,8)	42 (17,1)	47 (19,1)
Stiernacken	28 (7,8)	24 (6,6)	19 (7,7)	12 (4,9)
Purpur oder lila Striae	27 (7,5)	28 (7,7)	21 (8,5)	17 (6,9)
Stammbetonte Adipositas	50 (13,9)	54 (14,8)	33 (13,4)	35 (14,2)
Hirsutismus	20 (5,6)	12 (3,3)	14 (5,7)	7 (2,8)

Charakteristika	TULIP SLE LTE, ITT-Population		TULIP SLE LTE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente	
	Anifrolumab-Arm N=360	zVT-Arm N=365	Anifrolumab-Arm N=246	zVT-Arm N=246
Akne	24 (6,7)	16 (4,4)	14 (5,7)	10 (4,1)
Hämatomentwicklung bei minimalem Trauma	53 (14,7)	52 (14,2)	36 (14,6)	28 (11,4)
Atrophie (Pergamenthaut)	35 (9,7)	43 (11,8)	22 (8,9)	25 (10,2)
<b>Resultat von Typ I IFN Gensignatur-Test (%)</b>				
Niedrig	62 (17,2)	64 (17,5)	45 (18,3)	48 (19,5)
Hoch	298 (82,8)	301 (82,5)	201 (81,7)	198 (80,5)
<b>Anti-dsDNA Level zu Baseline</b>				
MW (SD)	67,8 (195,59)	103,3 (392,31)	66,0 (190,83)	109,1 (425,60)
Median	15,1	13,5	15,0	12,6
Min; Max	1, 1897	1, 3790	1, 1808	1, 3790
Fehlend (%)	29 (8,1)	39 (10,7)	17 (6,9)	27 (11,0)
<b>Anti-dsDNA Level zu Baseline, Kategorisierung (%)</b>				
Negativ	193 (53,6)	210 (57,5)	131 (53,3)	144 (58,5)
Positiv	167 (46,4)	155 (42,5)	115 (46,7)	102 (41,5)
<b>ANA-Level (%)</b>				
Abnormal (Titer $\geq$ 1:80)	324 (90,0)	329 (90,1)	216 (87,8)	222 (90,2)
Normal (Titer < 1:80)	23 (6,4)	26 (7,1)	18 (7,3)	16 (6,5)
Fehlend (%)	13 (3,6)	10 (2,7)	12 (4,9)	8 (3,3)
<b>Komplement C3 Level zu Baseline</b>				
MW (SD)	1,01 (0,31)	1,01 (0,31)	1,01 (0,32)	1,01 (0,32)
Median	1,01	0,99	1,02	1,00
Min; Max	0,2, 1,9	0,4, 2,0	0,2, 1,9	0,4, 2,0
Fehlend (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>Komplement C3 Level zu Baseline, Kategorisierung (%)</b>				
Abnormal	130 (36,1)	137 (37,5)	92 (37,4)	91 (37,0)
Normal	230 (63,9)	228 (62,5)	154 (62,6)	155 (63,0)
<b>Komplement C4-Level zu Baseline</b>				
MW (SD)	0,17 (0,09)	0,17 (0,08)	0,17 (0,08)	0,17 (0,08)
Median	0,15	0,16	0,16	0,17
Min; Max	0,1, 0,6	0,1, 0,4	0,1, 0,5	0,1, 0,4
Fehlend (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Charakteristika	TULIP SLE LTE, ITT-Population		TULIP SLE LTE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente	
	Anifrolumab-Arm N=360	zVT-Arm N=365	Anifrolumab-Arm N=246	zVT-Arm N=246
<b>Komplement C4-Level zu Baseline, Kategorisierung (%)</b>				
Abnormal	84 (23,3)	85 (23,3)	54 (22,0)	56 (22,8)
Normal	276 (76,7)	280 (76,7)	192 (78,0)	190 (77,2)
<b>Komplement CH50-Level zu Baseline</b>				
MW (SD)	235,00 (108,87)	245,31 (105,46)	231,02 (108,65)	249,13 (106,38)
Median	228,00	252,00	219,00	250,00
Min; Max	5,0, 420,0	5,0, 420,0	5,0, 420,0	5,0, 420,0
Fehlend (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>Komplement CH50-Level zu Baseline, Kategorisierung (%)</b>				
Abnormal	35 (9,7)	31 (8,5)	23 (9,3)	21 (8,5)
Normal	325 (90,3)	334 (91,5)	223 (90,7)	225 (91,5)
ANA: Anti-nukleäre Antikörper; BILAG: <i>British Isles Lupus Assessment Group of SLE Clinics</i> ; CLASI: <i>Cutaneous Lupus Disease Area and Severity Index</i> ; IFN: Interferon; ITT: Intention to Treat; LTE: <i>Long-term Extension</i> ; MW: Mittelwert; PGA: <i>Physician Global Assessment</i> ; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SDI: <i>Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index</i> ; SLE: Systemischer Lupus erythematodes; SLEDAI: Systemischer Lupus erythematodes Krankheitsaktivitäts-Index; SLEDAI-2K: SLEDAI – <i>Revised Version</i> ; dsDNA: Doppelsträngige DNA; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.				

Die krankheitsspezifischen Charakteristika der TULIP SLE LTE, ITT-Population und ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente sind mit den bereits beschriebenen Charakteristika der Meta-Analyse ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente, vergleichbar. Es liegen keine nennenswerten Unterschiede vor.

Tabelle 4-33: Beobachtungszeit in Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente)

Charakteristika	TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population		TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente	
	Anifrolumab-Arm	zVT-Arm	Anifrolumab-Arm	zVT-Arm
<b>BICLA: Beobachtungszeit (Wochen)</b>				
MW (SD)	49,0 (10,08)	46,8 (12,38)	48,9 (10,13)	46,5 (12,64)
Median	52,1	52,1	52,1	52,1
Min; Max	0, 57	0, 54	0, 57	0, 54
Fehlend (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>SRI(4): Beobachtungszeit (Wochen)</b>				
MW (SD)	48,9 (10,09)	46,9 (12,20)	48,9 (10,15)	46,5 (12,65)
Median	52,1	52,1	52,1	52,1
Min; Max	0, 57	0, 54	0, 57	0, 54
Fehlend (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>BILAG-2004-Index-Globaler-Score: Beobachtungszeit (Wochen)</b>				
MW (SD)	48,9 (10,20)	46,9 (12,20)	48,8 (10,30)	46,5 (12,64)
Median	52,1	52,1	52,1	52,1
Min; Max	0, 57	0, 54	0, 57	0, 54
Fehlend (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>SLEDAI-2K-Gesamtscore: Beobachtungszeit (Wochen)</b>				
MW (SD)	48,7 (10,26)	46,5 (12,57)	48,6 (10,30)	46,0 (13,06)
Median	52,1	52,1	52,1	52,1
Min; Max	0, 57	0, 54	0, 57	0, 54
Fehlend (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>PGA VAS: Beobachtungszeit (Wochen)</b>				
MW (SD)	48,9 (10,23)	46,9 (12,20)	48,8 (10,35)	46,5 (12,65)
Median	52,1	52,1	52,1	52,1
Min; Max	0, 57	0, 54	0, 57	0, 54
Fehlend (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>PtGA VAS: Beobachtungszeit (Wochen)</b>				
MW (SD)	48,4 (11,11)	45,9 (13,30)	48,4 (10,93)	45,5 (13,55)
Median	52,1	52,1	52,1	52,1
Min; Max	0, 57	0, 54	0, 57	0, 54
Fehlend (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Charakteristika	TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population		TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente	
	Anifrolumab-Arm	zVT-Arm	Anifrolumab-Arm	zVT-Arm
<b>Anzahl der schmerzhaften Gelenke: Beobachtungszeit (Wochen)</b>				
MW (SD)	48,9 (10,10)	46,9 (12,21)	48,9 (10,16)	46,5 (12,66)
Median	52,1	52,1	52,1	52,1
Min; Max	0, 57	0, 54	0, 57	0, 54
Fehlend (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>Anzahl der geschwollenen Gelenke: Beobachtungszeit (Wochen)</b>				
MW (SD)	48,9 (10,10)	46,9 (12,21)	48,9 (10,16)	46,5 (12,66)
Median	52,1	52,1	52,1	52,1
Min; Max	0, 57	0, 54	0, 57	0, 54
Fehlend (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>CLASI-Aktivitäts-Score: Beobachtungszeit (Wochen)</b>				
MW (SD)	48,9 (10,08)	46,9 (12,21)	48,9 (10,13)	46,5 (12,65)
Median	52,1	52,1	52,1	52,1
Min; Max	0, 57	0, 54	0, 57	0, 54
Fehlend (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>SDI-Score: Beobachtungszeit (Wochen)</b>				
MW (SD)	45,2 (15,90)	42,9 (17,71)	44,9 (16,21)	42,8 (17,39)
Median	52,1	52,1	52,1	52,1
Min; Max	0, 54	0, 54	0, 54	0, 54
Fehlend (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>Fatigue (FACIT-F): Beobachtungszeit (Wochen)</b>				
MW (SD)	48,5 (10,75)	46,1 (13,00)	48,6 (10,56)	45,8 (13,38)
Median	52,1	52,1	52,1	52,1
Min; Max	0, 57	0, 54	0, 57	0, 54
Fehlend (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>EQ-5D VAS : Beobachtungszeit (Wochen)</b>				
MW (SD)	46,8 (12,95)	44,4 (14,79)	46,7 (12,91)	44,0 (14,98)
Median	52,1	52,1	52,1	52,1
Min; Max	0, 57	0, 54	0, 57	0, 54
Fehlend (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>SF-36 MCS: Beobachtungszeit (Wochen)</b>				
MW (SD)	48,0 (12,06)	45,5 (13,88)	48,2 (11,69)	45,2 (14,13)
Median	52,1	52,1	52,1	52,1
Min; Max	0, 57	0, 54	0, 57	0, 54



Charakteristika	TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population		TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente	
	Anifrolumab-Arm	zVT-Arm	Anifrolumab-Arm	zVT-Arm
Fehlend (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>SF-36 PCS: Beobachtungszeit (Wochen)</b>				
MW (SD)	48,0 (12,06)	45,5 (13,88)	48,2 (11,69)	45,2 (14,13)
Median	52,1	52,1	52,1	52,1
Min; Max	0, 57	0, 54	0, 57	0, 54
Fehlend (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<p>BICLA: <i>BILAG-based Composite Lupus Assessment</i>; BILAG: <i>British Isles Lupus Assessment Group of SLE Clinics</i>; CLASI: <i>Cutaneous Lupus Disease Area and Severity Index</i>; EQ-5D VAS: <i>Visuelle Analogskala des EuroQol-5-Dimensionen-Fragebogens</i>; FACIT-F: <i>Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue</i>; ITT: <i>Intention to Treat</i>; MCS: <i>Mental Component Score</i>; MW: <i>Mittelwert</i>; PCS: <i>Physical Component Score</i>; PGA: <i>Physician Global Assessment</i>; PtGA: <i>Patient Global Assessment</i>; RCT: <i>Randomisierte kontrollierte Studie</i>; SD: <i>Standardabweichung</i>; SDI: <i>Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index</i>; SF-36: <i>Short Form 36</i>; SLEDAI: <i>Systemischer Lupus erythematodes Krankheitsaktivitäts-Index</i>; SLEDAI-2K: <i>SLEDAI – Revised Version</i>; VAS: <i>Visuelle Analogskala</i>; zVT: <i>Zweckmäßige Vergleichstherapie</i>.</p>				

Tabelle 4-34: Beobachtungszeit in Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP-1, ITT-Population, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente)

Charakteristika	TULIP-1, ITT-Population		TULIP-1, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente	
	Anifrolumab-Arm	zVT-Arm	Anifrolumab-Arm	zVT-Arm
<b>BICLA: Beobachtungszeit (Wochen)</b>				
MW (SD)	48,3 (10,76)	48,5 (10,58)	48,4 (10,71)	48,4 (10,72)
Median	52,1	52,1	52,1	52,1
Min; Max	0, 54	0, 54	0, 54	5, 54
Fehlend (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>SRI(4): Beobachtungszeit (Wochen)</b>				
MW (SD)	48,3 (10,79)	48,4 (10,58)	48,4 (10,77)	48,4 (10,72)
Median	52,1	52,1	52,1	52,1
Min; Max	0, 54	0, 54	0, 54	5, 54
Fehlend (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>BILAG-2004-Index-Globaler-Score: Beobachtungszeit (Wochen)</b>				
MW (SD)	48,1 (11,03)	48,4 (10,57)	48,2 (11,10)	48,3 (10,71)
Median	52,1	52,1	52,1	52,1
Min; Max	0, 54	0, 54	0, 54	5, 54

Charakteristika	TULIP-1, ITT-Population		TULIP-1, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente	
	Anifrolumab-Arm	zVT-Arm	Anifrolumab-Arm	zVT-Arm
Fehlend (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>SLEDAI-2K-Gesamtscore: Beobachtungszeit (Wochen)</b>				
MW (SD)	47,9 (11,09)	47,9 (11,29)	48,1 (11,10)	47,7 (11,75)
Median	52,1	52,1	52,1	52,1
Min; Max	0, 54	0, 54	0, 54	0, 54
Fehlend (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>PGA VAS: Beobachtungszeit (Wochen)</b>				
MW (SD)	48,2 (11,10)	48,4 (10,59)	48,3 (11,20)	48,4 (10,73)
Median	52,1	52,1	52,1	52,1
Min; Max	0, 54	0, 54	0, 54	5, 54
Fehlend (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>PtGA VAS: Beobachtungszeit (Wochen)</b>				
MW (SD)	47,3 (12,36)	47,3 (12,15)	47,8 (11,83)	47,4 (11,96)
Median	52,1	52,1	52,1	52,1
Min; Max	0, 54	0, 54	0, 54	0, 54
Fehlend (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>Anzahl der schmerzhaften Gelenke: Beobachtungszeit (Wochen)</b>				
MW (SD)	48,3 (10,79)	48,4 (10,59)	48,4 (10,76)	48,4 (10,74)
Median	52,1	52,1	52,1	52,1
Min; Max	0, 54	0, 54	0, 54	5, 54
Fehlend (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>Anzahl der geschwollenen Gelenke: Beobachtungszeit (Wochen)</b>				
MW (SD)	48,3 (10,79)	48,4 (10,59)	48,4 (10,76)	48,4 (10,74)
Median	52,1	52,1	52,1	52,1
Min; Max	0, 54	0, 54	0, 54	5, 54
Fehlend (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>CLASI-Aktivitäts-Score: Beobachtungszeit (Wochen)</b>				
MW (SD)	48,3 (10,76)	48,4 (10,58)	48,4 (10,71)	48,4 (10,72)
Median	52,1	52,1	52,1	52,1
Min; Max	0, 54	0, 54	0, 54	5, 54
Fehlend (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>SDI-Score: Beobachtungszeit (Wochen)</b>				
MW (SD)	42,6 (17,98)	44,7 (16,48)	42,5 (18,23)	45,3 (15,37)
Median	52,1	52,1	52,1	52,1

Charakteristika	TULIP-1, ITT-Population		TULIP-1, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente	
	Anifrolumab-Arm	zVT-Arm	Anifrolumab-Arm	zVT-Arm
Min; Max	0, 54	0, 54	0, 54	0, 54
Fehlend (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>Fatigue (FACIT-F): Beobachtungszeit (Wochen)</b>				
MW (SD)	47,5 (12,06)	47,8 (11,33)	48,1 (11,44)	48,0 (11,17)
Median	52,1	52,1	52,1	52,1
Min; Max	0, 54	0, 54	0, 54	0, 54
Fehlend (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>EQ-5D VAS : Beobachtungszeit (Wochen)</b>				
MW (SD)	45,1 (14,86)	46,1 (13,80)	45,4 (14,75)	46,4 (13,41)
Median	52,1	52,1	52,1	52,1
Min; Max	0, 54	0, 54	0, 54	0, 54
Fehlend (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>SF-36 MCS: Beobachtungszeit (Wochen)</b>				
MW (SD)	46,7 (13,68)	47,2 (12,43)	47,4 (13,04)	47,4 (12,16)
Median	52,1	52,1	52,1	52,1
Min; Max	0, 54	0, 54	0, 54	0, 54
Fehlend (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>SF-36 PCS: Beobachtungszeit (Wochen)</b>				
MW (SD)	46,7 (13,68)	47,2 (12,43)	47,4 (13,04)	47,4 (12,16)
Median	52,1	52,1	52,1	52,1
Min; Max	0, 54	0, 54	0, 54	0, 54
Fehlend (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<p>BICLA: <i>BILAG-based Composite Lupus Assessment</i>; BILAG: <i>British Isles Lupus Assessment Group of SLE Clinics</i>; CLASI: <i>Cutaneous Lupus Disease Area and Severity Index</i>; EQ-5D VAS: <i>Visuelle Analogskala des EuroQol-5-Dimensionen-Fragebogens</i>; FACIT-F: <i>Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue</i>; ITT: <i>Intention to Treat</i>; MCS: <i>Mental Component Score</i>; MW: <i>Mittelwert</i>; PCS: <i>Physical Component Score</i>; PGA: <i>Physician Global Assessment</i>; PtGA: <i>Patient Global Assessment</i>; RCT: <i>Randomisierte kontrollierte Studie</i>; SD: <i>Standardabweichung</i>; SDI: <i>Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index</i>; SF-36: <i>Short Form 36</i>; SLEDAI: <i>Systemischer Lupus erythematodes Krankheitsaktivitäts-Index</i>; SLEDAI-2K: <i>SLEDAI – Revised Version</i>; VAS: <i>Visuelle Analogskala</i>; zVT: <i>Zweckmäßige Vergleichstherapie</i>.</p>				

Tabelle 4-35: Beobachtungszeit in Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP-2, ITT-Population, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente)

Charakteristika	TULIP-2, ITT-Population		TULIP-2, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente	
	Anifrolumab-Arm	zVT-Arm	Anifrolumab-Arm	zVT-Arm
<b>BICLA: Beobachtungszeit (Wochen)</b>				
MW (SD)	49,4 (9,25)	47,2 (11,45)	49,0 (9,61)	46,6 (12,38)
Median	52,1	52,1	52,1	52,1
Min; Max	2, 54	0, 54	11, 54	0, 54
Fehlend (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>SRI(4): Beobachtungszeit (Wochen)</b>				
MW (SD)	49,4 (9,25)	47,2 (11,47)	49,0 (9,61)	46,6 (12,41)
Median	52,1	52,1	52,1	52,1
Min; Max	2, 54	0, 54	11, 54	0, 54
Fehlend (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>BILAG-2004-Index-Globaler-Score: Beobachtungszeit (Wochen)</b>				
MW (SD)	49,4 (9,26)	47,2 (11,46)	49,0 (9,62)	46,6 (12,40)
Median	52,1	52,1	52,1	52,1
Min; Max	2, 54	0, 54	11, 54	0, 54
Fehlend (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>SLEDAI-2K-Gesamtscore: Beobachtungszeit (Wochen)</b>				
MW (SD)	49,1 (9,34)	46,7 (11,89)	48,7 (9,60)	46,1 (12,67)
Median	52,1	52,1	52,1	52,1
Min; Max	2, 54	0, 54	11, 54	0, 54
Fehlend (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>PGA VAS: Beobachtungszeit (Wochen)</b>				
MW (SD)	49,4 (9,26)	47,2 (11,45)	49,0 (9,62)	46,6 (12,38)
Median	52,1	52,1	52,1	52,1
Min; Max	2, 54	0, 54	11, 54	0, 54
Fehlend (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>PtGA VAS: Beobachtungszeit (Wochen)</b>				
MW (SD)	48,9 (10,16)	45,7 (13,08)	48,5 (10,47)	45,0 (13,83)
Median	52,1	52,1	52,1	52,1
Min; Max	2, 54	0, 54	4, 54	0, 54
Fehlend (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>Anzahl der schmerzhaften Gelenke: Beobachtungszeit (Wochen)</b>				
MW (SD)	49,4 (9,26)	47,2 (11,47)	49,0 (9,62)	46,6 (12,41)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Charakteristika	TULIP-2, ITT-Population		TULIP-2, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente	
	Anifrolumab-Arm	zVT-Arm	Anifrolumab-Arm	zVT-Arm
Median	52,1	52,1	52,1	52,1
Min; Max	2, 54	0, 54	11, 54	0, 54
Fehlend (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>Anzahl der geschwollenen Gelenke: Beobachtungszeit (Wochen)</b>				
MW (SD)	49,4 (9,26)	47,2 (11,47)	49,0 (9,62)	46,6 (12,41)
Median	52,1	52,1	52,1	52,1
Min; Max	2, 54	0, 54	11, 54	0, 54
Fehlend (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>CLASI-Aktivitäts-Score: Beobachtungszeit (Wochen)</b>				
MW (SD)	49,4 (9,26)	47,2 (11,47)	49,0 (9,62)	46,6 (12,41)
Median	52,1	52,1	52,1	52,1
Min; Max	2, 54	0, 54	11, 54	0, 54
Fehlend (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>SDI-Score: Beobachtungszeit (Wochen)</b>				
MW (SD)	46,4 (14,76)	42,6 (17,86)	45,6 (15,55)	42,1 (17,91)
Median	52,1	52,1	52,1	52,1
Min; Max	0, 54	0, 54	0, 54	0, 54
Fehlend (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>Fatigue (FACIT-F): Beobachtungszeit (Wochen)</b>				
MW (SD)	49,2 (9,23)	46,5 (12,25)	48,8 (9,59)	45,7 (13,22)
Median	52,1	52,1	52,1	52,1
Min; Max	2, 54	0, 54	11, 54	0, 54
Fehlend (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>EQ-5D VAS : Beobachtungszeit (Wochen)</b>				
MW (SD)	47,3 (11,78)	43,8 (14,85)	46,7 (11,87)	42,8 (15,58)
Median	52,1	52,1	52,1	52,1
Min; Max	0, 54	0, 54	11, 54	0, 54
Fehlend (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>SF-36 MCS: Beobachtungszeit (Wochen)</b>				
MW (SD)	48,7 (10,91)	45,6 (13,70)	48,5 (10,78)	44,8 (14,45)
Median	52,1	52,1	52,1	52,1
Min; Max	0, 54	0, 54	0, 54	0, 54
Fehlend (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Charakteristika	TULIP-2, ITT-Population		TULIP-2, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente	
	Anifrolumab-Arm	zVT-Arm	Anifrolumab-Arm	zVT-Arm
<b>SF-36 PCS: Beobachtungszeit (Wochen)</b>				
MW (SD)	48,7 (10,91)	45,6 (13,70)	48,5 (10,78)	44,8 (14,45)
Median	52,1	52,1	52,1	52,1
Min; Max	0, 54	0, 54	0, 54	0, 54
Fehlend (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<p>BICLA: <i>BILAG-based Composite Lupus Assessment</i>; BILAG: <i>British Isles Lupus Assessment Group of SLE Clinics</i>; CLASI: <i>Cutaneous Lupus Disease Area and Severity Index</i>; EQ-5D VAS: <i>Visuelle Analogskala des EuroQol-5-Dimensionen-Fragebogens</i>; FACIT-F: <i>Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue</i>; ITT: <i>Intention to Treat</i>; MCS: <i>Mental Component Score</i>; MW: <i>Mittelwert</i>; PCS: <i>Physician Global Assessment</i>; PtGA: <i>Patient Global Assessment</i>; RCT: <i>Randomisierte kontrollierte Studie</i>; SD: <i>Standardabweichung</i>; SDI: <i>Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index</i>; SF-36: <i>Short Form 36</i>; SLEDAI: <i>Systemischer Lupus erythematodes Krankheitsaktivitäts-Index</i>; SLEDAI-2K: <i>SLEDAI – Revised Version</i>; VAS: <i>Visuelle Analogskala</i>; zVT: <i>Zweckmäßige Vergleichstherapie</i>.</p>				

Tabelle 4-36: Beobachtungszeit in Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MUSE, ITT-Population, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente)

Charakteristika	MUSE, ITT-Population		MUSE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente	
	Anifrolumab-Arm	zVT-Arm	Anifrolumab-Arm	zVT-Arm
<b>BICLA: Beobachtungszeit (Wochen)</b>				
MW (SD)	49,3 (10,30)	43,0 (15,87)	49,5 (10,01)	43,2 (15,26)
Median	52,1	52,1	52,3	52,1
Min; Max	6, 57	0, 54	7, 57	4, 54
Fehlend (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>SRI(4): Beobachtungszeit (Wochen)</b>				
MW (SD)	49,3 (10,30)	43,5 (15,30)	49,5 (10,01)	43,2 (15,26)
Median	52,1	52,1	52,3	52,1
Min; Max	6, 57	4, 54	7, 57	4, 54
Fehlend (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>BILAG-2004-Index-Globaler-Score: Beobachtungszeit (Wochen)</b>				
MW (SD)	49,3 (10,30)	43,5 (15,30)	49,5 (10,01)	43,2 (15,26)
Median	52,1	52,1	52,3	52,1
Min; Max	6, 57	4, 54	7, 57	4, 54
Fehlend (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>SLEDAI-2K-Gesamtscore: Beobachtungszeit (Wochen)</b>				
MW (SD)	49,3 (10,30)	43,5 (15,30)	49,5 (10,01)	43,2 (15,26)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Charakteristika	MUSE, ITT-Population		MUSE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente	
	Anifrolumab-Arm	zVT-Arm	Anifrolumab-Arm	zVT-Arm
Median	52,1	52,1	52,3	52,1
Min; Max	6, 57	4, 54	7, 57	4, 54
Fehlend (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>PGA VAS: Beobachtungszeit (Wochen)</b>				
MW (SD)	49,3 (10,30)	43,5 (15,30)	49,5 (10,01)	43,2 (15,26)
Median	52,1	52,1	52,3	52,1
Min; Max	6, 57	4, 54	7, 57	4, 54
Fehlend (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>PtGA VAS: Beobachtungszeit (Wochen)</b>				
MW (SD)	49,4 (10,25)	43,5 (15,30)	49,5 (10,01)	43,2 (15,26)
Median	52,1	52,1	52,3	52,1
Min; Max	6, 57	4, 54	7, 57	4, 54
Fehlend (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>Anzahl der schmerzhaften Gelenke: Beobachtungszeit (Wochen)</b>				
MW (SD)	49,3 (10,30)	43,5 (15,30)	49,5 (10,01)	43,2 (15,26)
Median	52,1	52,1	52,3	52,1
Min; Max	6, 57	4, 54	7, 57	4, 54
Fehlend (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>Anzahl der geschwollenen Gelenke: Beobachtungszeit (Wochen)</b>				
MW (SD)	49,3 (10,30)	43,5 (15,30)	49,5 (10,01)	43,2 (15,26)
Median	52,1	52,1	52,3	52,1
Min; Max	6, 57	4, 54	7, 57	4, 54
Fehlend (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>CLASI-Aktivitäts-Score: Beobachtungszeit (Wochen)</b>				
MW (SD)	49,3 (10,30)	43,5 (15,30)	49,5 (10,01)	43,2 (15,26)
Median	52,1	52,1	52,3	52,1
Min; Max	6, 57	4, 54	7, 57	4, 54
Fehlend (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>SDI-Score: Beobachtungszeit (Wochen)</b>				
MW (SD)	47,8 (13,07)	40,3 (19,30)	48,2 (12,43)	39,7 (19,27)
Median	52,1	52,1	52,3	52,1
Min; Max	0, 54	0, 54	0, 54	0, 54
Fehlend (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Charakteristika	MUSE, ITT-Population		MUSE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente	
	Anifrolumab-Arm	zVT-Arm	Anifrolumab-Arm	zVT-Arm
<b>Fatigue (FACIT-F): Beobachtungszeit (Wochen)</b>				
MW (SD)	49,0 (10,75)	42,4 (16,13)	49,3 (10,57)	42,0 (16,08)
Median	52,1	52,1	52,3	52,1
Min; Max	4, 57	4, 54	4, 57	4, 54
Fehlend (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>EQ-5D VAS : Beobachtungszeit (Wochen)</b>				
MW (SD)	49,0 (10,75)	42,4 (16,13)	49,3 (10,57)	42,0 (16,08)
Median	52,1	52,1	52,3	52,1
Min; Max	4, 57	4, 54	4, 57	4, 54
Fehlend (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>SF-36 MCS: Beobachtungszeit (Wochen)</b>				
MW (SD)	49,0 (10,75)	42,4 (16,13)	49,3 (10,57)	42,0 (16,08)
Median	52,1	52,1	52,3	52,1
Min; Max	4, 57	4, 54	4, 57	4, 54
Fehlend (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>SF-36 PCS: Beobachtungszeit (Wochen)</b>				
MW (SD)	49,0 (10,75)	42,4 (16,13)	49,3 (10,57)	42,0 (16,08)
Median	52,1	52,1	52,3	52,1
Min; Max	4, 57	4, 54	4, 57	4, 54
Fehlend (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
BICLA: <i>BILAG-based Composite Lupus Assessment</i> ; BILAG: <i>British Isles Lupus Assessment Group of SLE Clinics</i> ; CLASI: <i>Cutaneous Lupus Disease Area and Severity Index</i> ; EQ-5D VAS: <i>Visuelle Analogskala des EuroQol-5-Dimensionen-Fragebogens</i> ; FACIT-F: <i>Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue</i> ; ITT: <i>Intention to Treat</i> ; MCS: <i>Mental Component Score</i> ; MW: <i>Mittelwert</i> ; PCS: <i>Physical Component Score</i> ; PGA: <i>Physician Global Assessment</i> ; PtGA: <i>Patient Global Assessment</i> ; RCT: <i>Randomisierte kontrollierte Studie</i> ; SD: <i>Standardabweichung</i> ; SDI: <i>Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index</i> ; SF-36: <i>Short Form 36</i> ; SLEDAI: <i>Systemischer Lupus erythematodes Krankheitsaktivitäts-Index</i> ; SLEDAI-2K: <i>SLEDAI – Revised Version</i> ; VAS: <i>Visuelle Analogskala</i> ; zVT: <i>Zweckmäßige Vergleichstherapie</i> .				

Tabelle 4-37: Beobachtungszeit in Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP SLE LTE, ITT-Population, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente)

Charakteristika	TULIP SLE LTE, ITT-Population		TULIP SLE LTE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente	
	Anifrolumab-Arm	zVT-Arm	Anifrolumab-Arm	zVT-Arm
<b>SLEDAI-2K-Gesamtscore: Beobachtungszeit (Wochen)</b>				
MW (SD)	118,6 (64,04)	71,9 (53,71)	115,2 (64,32)	70,7 (53,52)



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Charakteristika	TULIP SLE LTE, ITT-Population		TULIP SLE LTE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente	
	Anifrolumab-Arm	zVT-Arm	Anifrolumab-Arm	zVT-Arm
Median	129,8	52,3	129,0	52,3
Min; Max	0; 223	0; 218	0; 223	0; 218
Fehlend (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>PGA VAS: Beobachtungszeit (Wochen)</b>				
MW (SD)	120,9 (64,30)	72,8 (54,28)	117,6 (64,76)	71,5 (53,98)
Median	131,9	52,3	130,1	52,3
Min; Max	0; 223	0; 218	0; 223	0; 218
Fehlend (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>SDI-Score: Beobachtungszeit (Wochen)</b>				
MW (SD)	110,8 (61,30)	67,9 (49,75)	107,7 (61,94)	67,0 (49,69)
Median	108,3	52,3	107,1	52,3
Min; Max	0; 219	0; 211	0; 219	0; 211
Fehlend (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
ITT: Intention to Treat; LTE: <i>Long-term Extension</i> ; MW: Mittelwert; PGA: <i>Physician Global Assessment</i> ; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SDI: <i>Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index</i> ; SLE: Systemischer Lupus erythematodes; SLEDAI: Systemischer Lupus erythematodes Krankheitsaktivitäts-Index; SLEDAI-2K: SLEDAI – <i>Revised Version</i> ; VAS: Visuelle Analogskala; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.				

Tabelle 4-38: Charakterisierung der Studienpopulationen – Hintergrundmedikation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente)

Charakteristika	TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population		TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente	
	Anifrolumab-Arm N=459	zVT-Arm N=468	Anifrolumab-Arm N=315	zVT-Arm N=321
<b>Medikation zu Baseline</b>				
Antimalariamittel n (%)	319 (69,5)	342 (73,1)	219 (69,5)	248 (77,3)
Kortikosteroide n (%)	370 (80,6)	392 (83,8)	256 (81,3)	262 (81,6)
Immunsuppressiva n (%)	224 (48,8)	223 (47,6)	80 (25,4)	76 (23,7)
Zweifach-Therapie <sup>a</sup> n (%)	210 (45,8)	236 (50,4)	152 (48,3)	180 (56,1)
Dreifach-Therapie <sup>b</sup> n (%)	124 (27,0)	127 (27,1)	46 (14,6)	43 (13,4)

Charakteristika	TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population		TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente	
	Anifrolumab- Arm N=459	zVT-Arm N=468	Anifrolumab- Arm N=315	zVT-Arm N=321
a: Eine Zweifach-Therapie ist definiert als eine Therapie mit Antimalariamittel und/oder Kortikosteroiden und/oder Immunsuppressivum (zwei dieser Komponenten). b: Eine Dreifach-Therapie ist definiert als eine Therapie mit Antimalariamittel, Kortikosteroiden und Immunsuppressivum. ITT: <i>Intention to Treat</i> ; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.				

Über zwei Drittel der PatientInnen, die nur in Deutschland zugelassene Medikamente erhielten, wurden zu Baseline mit Antimalariamittel (unter Anifrolumab: 69,5%; unter der zVT: 77,3%) und über 80% der PatientInnen mit Kortikosteroiden (unter Anifrolumab: 81,3%; unter der zVT: 81,6%) therapiert. Unter Anifrolumab erhielten 25,4% und unter der zVT 23,7% der PatientInnen Immunsuppressiva. Eine „Zweifach-Therapie“ erhielten unter Anifrolumab 48,3% und unter der zVT 56,1% der PatientInnen; eine „Dreifach-Therapie“, bestehend aus Antimalariamittel, Kortikosteroid und Immunsuppressivum erhielten unter Anifrolumab 14,6% und unter der zVT 13,4% der PatientInnen.

Die Hintergrundmedikation der PatientInnen der ITT-Population ist hinsichtlich der Antimalariamittel, der Kortikosteroide und der Zweifach-Therapie vergleichbar; Immunsuppressiva (unter Anifrolumab: 48,8%; unter der zVT: 47,6%) und die „Dreifach-Therapie“ (unter Anifrolumab: 27,0%; unter der zVT: 27,1%) wurden häufiger in der ITT-Population verabreicht.

Tabelle 4-39: Charakterisierung der Studienpopulationen – Hintergrundmedikation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP-1, ITT-Population, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente)

Charakteristika	TULIP-1, ITT-Population		TULIP-1, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente	
	Anifrolumab- Arm N=180	zVT-Arm N=184	Anifrolumab- Arm N=127	zVT-Arm N=125
<b>Medikation zu Baseline</b>				
Antimalariamittel n (%)	124 (68,9)	134 (72,8)	92 (71,7)	98 (78,4)
Kortikosteroide n (%)	150 (83,3)	153 (83,2)	106 (83,5)	103 (82,4)
Immunsuppressiva n (%)	85 (47,2)	91 (49,5)	32 (25,2)	32 (25,6)
Zweifach-Therapie <sup>a</sup> n (%)	94 (52,2)	86 (46,7)	69 (54,3)	62 (49,6)
Dreifach-Therapie <sup>b</sup> n (%)	43 (23,9)	54 (29,3)	17 (13,4)	23 (18,4)

Charakteristika	TULIP-1, ITT-Population		TULIP-1, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente	
	Anifrolumab- Arm N=180	zVT-Arm N=184	Anifrolumab- Arm N=127	zVT-Arm N=125
a: Eine Zweifach-Therapie ist definiert als eine Therapie mit Antimalariamittel und/oder Kortikosteroiden und/oder Immunsuppressivum (zwei dieser Komponenten). b: Eine Dreifach-Therapie ist definiert als eine Therapie mit Antimalariamittel, Kortikosteroiden und Immunsuppressivum. ITT: <i>Intention to Treat</i> ; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.				

Die Hintergrundmedikation der Studie TULIP-1 ist mit der bereits beschriebenen Hintergrundmedikation der Meta-Analyse für beide Populationen vergleichbar.

Tabelle 4-40: Charakterisierung der Studienpopulationen – Hintergrundmedikation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP-2, ITT-Population, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente)

Charakteristika	TULIP-2, ITT-Population		TULIP-2, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente	
	Anifrolumab- Arm N=180	zVT-Arm N=182	Anifrolumab- Arm N=119	zVT-Arm N=121
<b>Medikation zu Baseline</b>				
Antimalariamittel n (%)	119 (66,1)	133 (73,1)	75 (63,0)	92 (76,0)
Kortikosteroide n (%)	141 (78,3)	151 (83,0)	96 (80,7)	96 (79,3)
Immunsuppressiva n (%)	88 (48,9)	86 (47,3)	27 (22,7)	25 (20,7)
Zweifach-Therapie <sup>a</sup> n (%)	80 (44,4)	93 (51,1)	55 (46,2)	71 (58,7)
Dreifach-Therapie <sup>b</sup> n (%)	45 (25,0)	48 (26,4)	13 (10,9)	11 (9,1)
a: Eine Zweifach-Therapie ist definiert als eine Therapie mit Antimalariamittel und/oder Kortikosteroiden und/oder Immunsuppressivum (zwei dieser Komponenten). b: Eine Dreifach-Therapie ist definiert als eine Therapie mit Antimalariamittel, Kortikosteroiden und Immunsuppressivum. ITT: <i>Intention to Treat</i> ; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.				

Die Hintergrundmedikation der Studie TULIP-2 ist mit der bereits beschriebenen Hintergrundmedikation der Meta-Analyse für beide Populationen vergleichbar.

Tabelle 4-41: Charakterisierung der Studienpopulationen – Hintergrundmedikation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MUSE, ITT-Population, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente)

Charakteristika	MUSE, ITT-Population		MUSE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente	
	Anifrolumab-Arm N=99	zVT-Arm N=102	Anifrolumab-Arm N=69	zVT-Arm N=75
<b>Medikation zu Baseline</b>				
Antimalariamittel n (%)	76 (76,8)	75 (73,5)	53 (76,8)	58 (77,3)
Kortikosteroide n (%)	79 (79,8)	88 (86,3)	54 (78,3)	63 (84,0)
Immunsuppressiva n (%)	51 (51,5)	46 (45,1)	21 (30,4)	19 (25,3)
Zweifach-Therapie <sup>a</sup> n (%)	36 (36,4)	57 (55,9)	28 (40,6)	47 (62,7)
Dreifach-Therapie <sup>b</sup> n (%)	36 (36,4)	25 (24,5)	16 (23,2)	9 (12,0)
a: Eine Zweifach-Therapie ist definiert als eine Therapie mit Antimalariamittel und/oder Kortikosteroiden und/oder Immunsuppressivum (zwei dieser Komponenten). b: Eine Dreifach-Therapie ist definiert als eine Therapie mit Antimalariamittel, Kortikosteroiden und Immunsuppressivum. ITT: <i>Intention to Treat</i> ; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.				

Die Hintergrundmedikation der Studie MUSE ist mit der bereits beschriebenen Hintergrundmedikation der Meta-Analyse für beide Populationen vergleichbar.

*Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

*Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.*

## Charakterisierung der eingeschlossenen Studien

### **TULIP-1**

Bei der Studie TULIP-1 (NCT02446912) handelt es sich um eine multizentrische, doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte, parallele Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Verträglichkeit von i.v. verabreichtem Anifrolumab im

Vergleich zu Placebo bei erwachsenen PatientInnen mit moderatem bis schwerem Autoantikörper-positivem SLE mit begleitender patientenindividueller Standardtherapie. Eingeschlossene PatientInnen wurden im Verhältnis 1:2:2 in drei Behandlungsarme randomisiert und erhielten eine festgelegte Dosis Anifrolumab (150 oder 300 mg) oder Placebo i.v. alle vier Wochen in der 48-wöchiger Behandlungszeit. Anifrolumab wurde i.v. über Infusionspumpe für mindestens 30 min verabreicht. Zum Zeitpunkt der Randomisierung nahmen die PatientInnen entweder eines oder eine Kombination der folgenden Mittel ein: OCS, Antimalariamittel, und/oder Immunsuppressiva.

Zusätzlich zur patientenindividuellen Standardtherapie war im Studienverlauf die Behandlung mit Kortikosteroiden zulässig. Die PatientInnen konnten bis zu drei Tage in Folge mit Kortikosteroiden behandelt werden, ohne dass dies als Kortikosteroid-Stoßtherapie gewertet wurde, sofern es sich um eine geringe Erhöhung der Kortikosteroid-Dosis handelte (Kortikosteroid-Dosis zu Tag 1 + 5 mg oder Kortikosteroid-Dosis zu Tag 1 + 25%). Darüber hinaus war in den ersten zwölf Wochen eine Kortikosteroid-Stoßtherapie zulässig, um die Verstärkung der SLE-Aktivität oder einer nicht-SLE-Erkrankung (z.B. Asthma oder Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) Exazerbation) zu kontrollieren. PatientInnen, die mehr als eine Kortikosteroid-Stoßtherapie während der ersten zwölf Wochen erhalten haben, wurden als Non-Responder für die darauffolgende Bewertung der Krankheitsaktivität betrachtet, unabhängig vom Grund für die Kortikosteroid-Stoßtherapie (SLE oder nicht-SLE). Zwischen Woche zwölf und Woche 40 war maximal eine Steigerung der OCS-Dosis für nicht-SLE-Erkrankungen erlaubt. Zwischen Woche acht und Woche 40 sollte versucht werden, die OCS-Dosis zu reduzieren (OCS-Tapering). Nach Woche 40 war kein weiteres Tapering zulässig. Für weitere Details wird auf das Studienprotokoll und den statistischen Analyseplan verwiesen (siehe auch <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02446912>) [160, 183, 184].

Insgesamt wurden 364 PatientInnen in die Studie TULIP-1 eingeschlossen und erhielten mindestens eine Behandlungsdosis und sind daher Teil des *Full Analysis Sets*. 180 PatientInnen erhielten Anifrolumab 300 mg und 184 PatientInnen erhielten Placebo.

Die Studie TULIP-1 startete am 09.06.2015. Die letzte Visite der letzten PatientIn erfolgte am 17.07.2018.

### **TULIP-2**

Bei der Studie TULIP-2 (NCT02446899) handelt es sich um eine multizentrische, doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte, parallele Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Verträglichkeit von i.v. verabreichten 300 mg Anifrolumab im Vergleich zu Placebo bei erwachsenen PatientInnen mit moderatem bis schwerem Autoantikörper-positivem SLE mit begleitender patientenindividueller Standardtherapie. Eingeschlossene PatientInnen wurden im Verhältnis 1:1 in zwei Behandlungsarme randomisiert und erhielten eine konstante Dosis Anifrolumab (300 mg) oder Placebo i.v. alle vier Wochen in der 48-wöchigen Behandlungszeit. Anifrolumab wurde i.v. über eine Infusionspumpe für mindestens 30 min verabreicht. Zum Zeitpunkt der Randomisierung nahmen die PatientInnen

entweder ein oder eine Kombination der folgenden Mittel ein: OCS, Antimalariamittel, und/oder Immunsuppressiva.

Zusätzlich zur patientenindividuellen Standardtherapie war im Studienverlauf die Behandlung mit Kortikosteroiden zulässig. Die PatientInnen konnten bis zu drei Tage in Folge mit Kortikosteroiden behandelt werden, ohne dass dies als Kortikosteroid-Stoßtherapie gewertet wurde, sofern es sich um eine geringe Erhöhung der Kortikosteroid-Dosis handelte (Kortikosteroid-Dosis zu Tag 1 + 5 mg oder Kortikosteroid-Dosis zu Tag 1 + 25%). Darüber hinaus war in den ersten zwölf Wochen eine Kortikosteroid-Stoßtherapie zulässig, um die Verstärkung der SLE-Aktivität oder einer nicht-SLE-Erkrankung (z.B. Asthma oder COPD Exazerbation) zu kontrollieren. PatientInnen, die mehr als eine Kortikosteroid-Stoßtherapie während der ersten zwölf Wochen erhalten haben, wurden als Non-Responder für eine darauffolgende Bewertung der Krankheitsaktivität betrachtet, unabhängig vom Grund für die Kortikosteroid-Stoßtherapie (SLE oder nicht-SLE). Zwischen Woche zwölf und Woche 40 war maximal eine Steigerung der OCS-Dosis für nicht-SLE-Erkrankungen erlaubt. Zwischen Woche acht und Woche 40 sollte versucht werden, die OCS-Dosis zu reduzieren (OCS-Tapering). Nach Woche 40 war kein weiteres Tapering zulässig. Für weitere Details wird auf das Studienprotokoll und den statistischen Analyseplan verwiesen (siehe auch <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02446899>) [164, 185, 186].

Insgesamt wurden 362 PatientInnen in die Studie TULIP-2 eingeschlossen und erhielten mindestens eine Behandlungsdosis, 180 davon Anifrolumab 300 mg und 182 Placebo. Zusätzlich wurden drei PatientInnen in die Studie aufgenommen, erhielten jedoch keine Behandlungsdosis (1 PatientIn unter Anifrolumab und 2 PatientInnen unter der zVT) und sind daher nicht Teil des *Full Analysis Sets*.

Die Studie TULIP-2 startete am 09.07.2015. Die letzte Visite der letzten PatientIn erfolgte am 06.12.2018.

### **MUSE**

Bei der Studie MUSE (NCT01438489) handelt es sich um eine multizentrische, doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte, parallele Phase-II-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Anifrolumab im Vergleich zu Placebo bei erwachsenen PatientInnen mit chronischem, moderatem bis schwerem aktivem SLE trotz patientenindividueller Standardtherapie. Eingeschlossene PatientInnen wurden im Verhältnis 1:1:1 in drei Behandlungsarme randomisiert und erhielten eine festgelegte Dosis Anifrolumab (300 oder 1.000 mg) oder Placebo i.v. alle vier Wochen während der 48-wöchigen Behandlungszeit.

Eine Kortikosteroid-Stoßtherapie war zwischen Tag 1-71 und Tag 169-281 zulässig, um die Verstärkung der SLE-Aktivität zu kontrollieren, sofern die Kortikosteroid-Dosis innerhalb von 14 Tagen wieder auf das Niveau von Tag 1 bzw. Tag 169 oder darunter reduziert werden konnte. PatientInnen, die noch nach Tag 71 bzw. Tag 281 eine erhöhte Kortikosteroid-Dosis im Vergleich zu Tag 1 bzw. Tag 169 erhalten haben, wurden als Non-Responder für die darauffolgende Bewertung der Krankheitsaktivität betrachtet. Zwischen Tag 1 und Tag 113

sowie zwischen Tag 169 und Tag 309 sollte versucht werden, die OCS-Dosis zu reduzieren (OCS-Tapering). Für weitere Details wird auf das Studienprotokoll und den statistischen Analyseplan verwiesen [169, 187, 188].

Insgesamt wurden 201 PatientInnen in die Studie MUSE eingeschlossen und erhielten mindestens eine Behandlungsdosis, 99 davon Anifrolumab 300 mg und 102 Placebo. Zusätzlich wurden zwei PatientInnen in die Studie aufgenommen, erhielten jedoch keine Behandlungsdosis (1 PatientIn unter Anifrolumab und 1 PatientIn unter der zVT) und sind daher nicht Teil des *Full Analysis Sets*.

Die Studie MUSE startete am 24.01.2012. Die letzte Visite der letzten PatientIn erfolgte am 08.04.2015.

### ***TULIP SLE LTE***

Bei der Studie D3461C00009 (weiter TULIP SLE LTE genannt) handelt es sich um eine laufende, multizentrische, doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte, parallele Phase-III-Studie zur Langzeituntersuchung der Verträglichkeit von Anifrolumab 300 mg i.v. alle vier Wochen im Vergleich zu Placebo, jeweils zusätzlich zu einer begleitenden patientenindividuellen Standardtherapie. Dafür wurden erwachsene PatientInnen mit moderatem bis schwerem aktivem SLE, die die Teilnahme an den 52-wöchigen Studien TULIP-1 oder TULIP-2 abgeschlossen haben, für weitere 104 Wochen untersucht. Daraus ergibt sich eine Gesamtstudiendauer von 156 Wochen.

Die behandelten PatientInnen in den Studien TULIP-1 oder TULIP-2 wiesen einen moderaten bis schweren aktiven SLE zur Zeit der Randomisierung auf. Die Teilnahme an der TULIP SLE LTE erfolgte unabhängig vom Schweregrad der Erkrankung.

PatientInnen, die die Teilnahme an den 52-wöchigen Studien TULIP-1 oder TULIP-2 abgeschlossen haben, die Behandlung fortsetzen wollten und alle Einschlusskriterien erfüllten, konnten an der Studie TULIP SLE LTE teilnehmen. Die Zuteilung der PatientInnen zu einem Behandlungsarm erfolgte mit einem Interaktiven stimmbasierten System/Interaktiven webbasierten System (IVRS/IWRS) im ungefähren Verhältnis zwischen Anifrolumab 300 mg und Placebo von 4:1. Dabei wurde folgender Algorithmus verwendet:

- PatientInnen, die vorher schon eine Behandlung mit 300 mg Anifrolumab erhielten, wurden weiterhin verblindet mit 300 mg Anifrolumab behandelt,
- PatientInnen, die vorher eine Behandlung mit 150 mg Anifrolumab erhielten, wurden verblindet auf 300 mg Anifrolumab umgestellt,
- PatientInnen, die vorher Placebo erhielten, wurden im Verhältnis 1:1 verblindet auf die Behandlungsarme Anifrolumab (300 mg) und Placebo randomisiert.

Die SLE-Hintergrundmedikation für OCS, Antimalariamittel und Immunsuppressiva konnte entsprechend der Beurteilung der Prüferärzte angepasst werden.

Insgesamt wurden 725 PatientInnen in die Studie TULIP SLE LTE eingeschlossen und erhielten mindestens eine Behandlungsdosis, 360 davon erhielten in den Studien TULIP-1 und TULIP-2 Anifrolumab 300 mg und 365 Placebo.

Die Studie TULIP SLE LTE startete am 30.06.2016. Die Studie ist noch nicht abgeschlossen. Der hier dargestellte Datenschnitt stammt von einer Interimanalyse vom 19.03.2020. Die finale Analyse wird voraussichtlich Ende Q1/2022 durchgeführt und liegt zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung noch nicht vor.

### **Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext**

Es wird von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse der Studien TULIP-1, TULIP-2, MUSE und TULIP SLE LTE auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen. Dies wird im Folgenden begründet.

Die Einschlusskriterien bezüglich der Krankheitsschwere der zur Nutzenbewertung herangezogenen Studien entsprechen den Empfehlungen der EULAR-Leitlinie zur Klassifikation des moderaten bis schweren SLE. Eine moderate SLE-Erkrankung wird dort definiert als  $\geq 2$  BILAG B-Organbewertungen und eine schwere Erkrankung als  $\geq 1$  BILAG A-Organbewertung [5].

Wie im Abschnitt zur Umsetzung der zVT erläutert, repräsentiert die im zVT-Arm eingesetzte patientenindividuelle Standardtherapie den deutschen Versorgungsalltag adäquat. Durch den Zuschnitt der Studienpopulation werden lediglich diejenigen PatientInnen zur Ableitung des Zusatznutzens betrachtet, welche eine in Deutschland zugelassene Medikation erhalten.

Auch aufgrund der Baseline-Charakteristika der zur Nutzenbewertung herangezogenen Studienpopulation ist von einer Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen. Über alle Studien hinweg war der überwiegende Anteil der PatientInnen kaukasischer Abstammung (>60%) und etwa 34% der Studienteilnehmer sind aus Westeuropa. Die Studien wurden auch in Studienzentren in Deutschland durchgeführt<sup>20</sup>. Frauen erkranken deutlich häufiger an SLE als Männer, ihr Anteil liegt bei 88% aller Erkrankten [7]. Diese geschlechterspezifische Erkrankungshäufigkeit spiegelt sich in den Studienpopulationen wider, beide Studienarme umfassen etwa 91% weibliche Patienten und bilden somit die Geschlechterverteilung der SLE-PatientInnen in Deutschland ab.

---

<sup>20</sup> Die Studien TULIP-1 und TULIP-2 und deren Verlängerungsstudie TULIP SLE LTE wurden unter anderem an deutschen Zentren durchgeführt. An der MUSE-Studie war kein deutsches Zentrum beteiligt.



#### 4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F

Tabelle 4-42: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			PatientIn	Behandelnde Personen			
TULIP-1 (NCT02446912)	ja	ja	ja	ja	ja	nein	niedrig
TULIP-2 (NCT02446899)	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
MUSE (NCT01438489)	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
TULIP SLE LTE (NCT02794285)	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

#### TULIP-1 (NCT02446912)

In dieser Studie wurde Blockrandomisierung mit einem IVRS/IWRS verwendet. Eingeschlossene PatientInnen wurden im Verhältnis 1:2:2 in drei Behandlungsarme randomisiert und erhielten eine festgelegte Dosis Anifrolumab (150 oder 300 mg) oder Placebo i.v. Die AstraZeneca Biostatistik-Gruppe war zuständig für die Erzeugung des Randomisierungsschemas unter der Verwendung des GRand Systems.

TULIP-1 war eine doppelblinde Studie. Die Herstellung der Prüfpräparat-Infusionsbeutel Anifrolumab oder Placebo erfolgte in den Studienzentren durch eine nicht verblindete, qualifizierte Person (Apotheker oder *Study-Nurse*). Nach der Verdünnung gemäß Studienmanual ließen sich Placebo und aktives Prüfprodukt nicht mehr unterscheiden. Auf diese Weise wurde die Verblindung von Prüffärzten, sonstigem Studienpersonal und PatientInnen gewährleistet. Diese verblieben über den gesamten Studienzeitraum verblindet.

Im Studienbericht der Studie TULIP-1 werden eine präspezifizierte Analyse und eine Post-hoc-Analyse dargestellt. In der präspezifizierten Analyse entsprach ein Teil der Regeln zur Verwendung von eingeschränkten Medikamenten jedoch nicht der ursprünglichen Intention des Protokolls und/oder wurde für die Patientenpopulation nicht als aus klinischer Sicht angemessen beurteilt (insbesondere hinsichtlich der Verwendung von NSARs). Es wurde deshalb eine Post-hoc-Analyse mit klinisch angemesseneren Regeln zur Verwendung von eingeschränkten Medikamenten durchgeführt.

Ferner wurden im Rahmen des Zulassungsverfahrens für die Studie TULIP-1 die Regeln zur Verwendung von eingeschränkten Medikamenten der Studie TULIP-2 angewendet, um eine Beurteilung auf Grundlage eines konsistenten Vorgehens zu gewährleisten. Da die Analysen *post-hoc* entsprechend der präspezifizierten TULIP-2-Methodik durchgeführt wurden, wird davon ausgegangen, dass dies keine Auswirkungen auf das Verzerrungspotenzial hat. Das Verzerrungspotenzial wird deshalb als niedrig eingestuft.

Der Datenschnitt, der für die Erstellung des CSR verwendet wurde, wurde nach der Erstellung noch weiter bereinigt. Dies hat lediglich kleinere numerische Auswirkungen auf die Analysen zur Verträglichkeit und beeinflusst das Verzerrungspotenzial nicht.

### **TULIP-2 (NCT02446899)**

In dieser Studie wurde Blockrandomisierung mit einem IVRS/IWRS verwendet. Eingeschlossene PatientInnen wurden im Verhältnis 1:1 in zwei Behandlungsarme randomisiert und erhielten 300 mg Anifrolumab oder Placebo i.v. Die AstraZeneca Biostatistik-Gruppe war zuständig für die Erzeugung des Randomisierungsschemas unter der Verwendung des GRandom Systems.

TULIP-2 war eine doppelblinde Studie. Die Herstellung der Prüfpräparat-Infusionsbeutel Anifrolumab oder Placebo erfolgte in den Studienzentren durch eine nicht verblindete, qualifizierte Person (Apotheker oder *Study Nurse*). Nach Verdünnung gemäß Studienmanual ließen sich Placebo und aktives Prüfprodukt nicht mehr unterscheiden. Auf diese Weise wurde die Verblindung von Prüfärzten, sonstigem Studienpersonal und PatientInnen gewährleistet. Diese verblieben über den gesamten Studienzeitraum verblindet.

### **MUSE (NCT01438489)**

Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (computergenerierte Liste, Beschreibung siehe unten).

In dieser Studie wurde eine zentrale Randomisierung angewendet. Es wurde ein IVRS/IWRS verwendet, um in einen Behandlungsarm zu randomisieren und eine verblindete Prüfmedikamenten-Kit-Nummer zuzuweisen. Eine PatientIn wurde als randomisiert betrachtet, wenn der Prüfer oder das zuständige Personal das IVRS/IWRS informiert hat, dass der/die PatientIn die Einschlusskriterien erfüllt und das IVRS/IWRS der PatientIn eine verblindete Prüfmedikamenten-Kit-Nummer zugewiesen hat.

MUSE ist eine doppelblinde Studie, in der Anifrolumab und Placebo identisch etikettiert wurden und optisch nicht zu unterscheiden waren. Daher konnten weder die PatientInnen noch die Prüfarzte, das Studienpersonal und der Sponsor Kenntnis über die verabreichte Therapie erlangen. Diese verblieben über den gesamten Studienzeitraum verblindet.

### **TULIP SLE LTE (NCT02794285)**

PatientInnen, die die Teilnahme an der 52-wöchigen TULIP-1- oder TULIP-2-Studie abgeschlossen haben, gewillt waren, die Behandlung fortzusetzen, und alle Einschlusskriterien erfüllten, konnten an der TULIP SLE LTE teilnehmen. Die Zuteilung der PatientInnen zu einem Behandlungsarm erfolgte mit einem IVRS/IWRS im ungefähren Verhältnis zwischen Anifrolumab 300 mg und Placebo von 4:1. Dabei wurde folgender Algorithmus verwendet:

- PatientInnen, die vorher schon eine Anifrolumab 300 mg Behandlung erhielten, wurden weiterhin verblindet mit 300 mg Anifrolumab behandelt,
- PatientInnen, die vorher eine Anifrolumab 150 mg Behandlung erhielten, wurden auf eine Anifrolumab 300 mg verblindete Behandlung umgestellt,
- PatientInnen, die vorher ein Placebo erhielten, wurden mit einem IVRS/IWRS im Verhältnis 1:1 auf Anifrolumab 300 mg: Placebo neu randomisiert.

Die Studie war ursprünglich komplett doppelblind (d.h. verblindet für PatientInnen, Prüfarzte und Studienpersonal, Sponsor und vorgesehene CRO), aber beim Abschluss und Entblindung der Studien TULIP-1 und TULIP-2 wurde dem Sponsor die Zuteilung der PatientInnen zu einem Behandlungsarm (für die meisten PatientInnen) bekannt. Das gesamte Personal, das bei der *Contract Research Organization* (CRO) in die Auswertung der Studie involviert war, blieb verblindet, nur AstraZeneca war entblindet, zusammen mit wenigen Statistikern/Programmierern bei der CRO. Nach Entblindung der Studie TULIP SLE LTE (30.04.2020) wurde dem Sponsor die Zuteilung der PatientInnen zu dem Behandlungsarm bekannt. Das gesamte Personal, das bei der CRO in die Auswertung der Studie involviert war, blieb verblindet. Die Verblindung blieb erhalten für die Prüfer, das Prüfzentrumspersonal und für die PatientInnen. Um die Verblindung aufrechtzuerhalten, wurden die PatientInnen Anifrolumab-Arm scheinrandomisiert, die PatientInnen im zVT-Arm wurden echt randomisiert. Prozesse wurden aufgesetzt, um dem potenziellen Einfluss, der mit der Entblindung der Daten während einer laufenden Studie verbunden ist, zu minimieren. Folgende Prozesse wurden verwendet: Verwendung geschwärzter Dokumente zur Überprüfung von Protokollabweichungen und Berichte, Verwendung beschränkter Zugriffs auf Dokumente, die nicht verblindete Daten enthalten und vorsichtiges Tracking aller Individuen, die nicht verblindet sind. Alle Schritte und Prozesse sind in einem *Interim Unblinding Analysis Plan* beschrieben.

#### **4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien**

*Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden.*

*Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-43: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	TULIP-1+ TULIP-2+ MUSE	TULIP-1+ TULIP-2	TULIP-1	TULIP-2	MUSE	TULIP SLE LTE
<b>Mortalität</b>						
Gesamtüberleben	ja	ja	ja	ja	ja	nein
<b>Morbidität</b>						
BICLA	ja	ja	ja	ja	ja	nein
SRI	ja	ja	ja	ja	ja	nein
BILAG-2004 <sup>a</sup>	ja	ja	ja	ja	ja	nein
SLEDAI-2K <sup>b</sup>	ja	ja	ja	ja	ja	ja
PGA VAS	ja	ja	ja	ja	ja	ja
PtGA VAS	ja	ja	ja	ja	ja	nein
BILAG-2004 Krankheitsschübe	ja	ja	ja	ja	ja	nein
Kortikosteroid- Reduktion	ja	ja	ja	ja	ja	nein
Gelenkstatus	ja	ja	ja	ja	ja	nein
LLDAS <sup>c</sup>	nein	ja	ja	ja	nein	nein
CLASI-Aktivitäts- Score	ja	ja	ja	ja	ja	nein
SDI	ja	ja	ja	ja	ja	ja
Fatigue (FACIT-F)	ja	ja	ja	ja	ja	nein
Schmerzen <sup>d</sup>	nein	ja	ja	ja	ja	nein
EQ-5D VAS	ja	ja	ja	ja	ja	nein

Studie	TULIP-1+ TULIP-2+ MUSE	TULIP-1+ TULIP-2	TULIP-1	TULIP-2	MUSE	TULIP SLE LTE
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>						
Lupus-QoL	ja	ja	ja	ja	ja	nein
SF-36	ja	ja	ja	ja	ja	nein
HAQ	nein	nein	nein	nein	ja	nein
<b>Verträglichkeit</b>						
UE <sup>c</sup>	ja	ja	ja	ja	ja	ja
Krankheitsschübe nach modifiziertem SELENA-Flare- Index <sup>c</sup>	nein	ja	ja	ja	nein	nein
C-SSRS <sup>c</sup>	nein	ja	ja	ja	nein	nein
PHQ-8 <sup>c</sup>	nein	ja	ja	ja	nein	nein
<p>a: Die einzelnen BILAG-2004-Organsysteme werden nur für TULIP-1+TULIP-2 dargestellt.</p> <p>b: Die einzelnen SLEDAI-2K-Organsysteme werden nur für TULIP-1+TULIP-2 dargestellt.</p> <p>c: Der Endpunkt wurde in der Studie MUSE nicht erhoben und wird daher nur für die Meta-Analyse TULIP-1+TULIP-2 dargestellt.</p> <p>d: Für den Endpunktabschnitt Schmerzen wird der Endpunkt NRS-Schmerzskala für die Meta-Analyse TULIP-1+TULIP-2 dargestellt. Für die Studie MUSE wird der Endpunkt Schmerz VAS dargestellt.</p> <p>e: Die UESI Anaphylaxie, Hypersensitivität, nicht-opportunistische Infektion und opportunistische Infektion, sowie MACE wurden in der Studie MUSE nicht erhoben und werden daher nur für die Meta-Analyse TULIP-1+TULIP-2 dargestellt.</p> <p>BICLA: <i>BILAG-based Composite Lupus Assessment</i>, BILAG: <i>British Isles Lupus Assessment Group of SLE Clinics</i>, CLASI: <i>Cutaneous Lupus Disease Area and Severity Index</i>, C-SSRS: <i>Columbia Suicide Severity Rating Scale</i>, EQ-5D VAS: <i>Visuelle Analogskala des EuroQol-5-Dimensionen-Fragebogens (EuroQol 5 Dimensions Visual Analogue Scale)</i>, FACIT-F: <i>Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue</i>, HAQ: <i>Health Assessment Questionnaire</i>, LLDAS: <i>Lupus Low Disease Activity State</i>, MACE: <i>Major Adverse Cardiac Event</i>, NRS: <i>Numeric Rating Scale</i>, PHQ-8: <i>Personal Health Questionnaire Depression Scale-8</i>, PGA: <i>Physician Global Assessment</i>, PtGA: <i>Patient Global Assessment</i>, QoL: <i>Lebensqualität</i>, SDI: <i>Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index</i>, SELENA: <i>Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus – National Assessment</i>, SF-36: <i>Short Form 36</i>, SLEDAI: <i>Systemischer Lupus Erythematosus Krankheitsaktivitäts-Index</i>, SLEDAI-2K: <i>SLEDAI – Revised Version</i>, SRI: <i>Systemic Lupus Erythematosus Responder Index</i>, UE: <i>Unerwünschtes Ereignis</i>, UESI: <i>Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse</i>, VAS: <i>Visuelle Analogskala</i>.</p>						

Sofern nicht anders angegeben, werden im Dossier nur die Meta-Analyse der Studien TULIP-1+TULIP-2+MUSE und die jeweiligen Einzelstudien dargestellt. Die Ergebnisse der Meta-Analyse TULIP-1+TULIP-2 sind im Anhang 4-G abgelegt und wird im vorliegenden Dossier nur dann dargestellt, wenn der entsprechende Endpunkt für die Studie MUSE nicht erhoben wurde.

#### 4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann

sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
  - Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind inkl. Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufsbeobachtungen pro Messzeitpunkt)
  - dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
  - bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
  - bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
  - entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
  - Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
  - Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde.

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (z.B. Überlebenszeitanalysen) adressiert werden, und zwar für alle Endpunkte (einschließlich UE nach den nachfolgend genannten Kriterien), für die eine solche Analyse aufgrund deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeiten erforderlich ist.

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden. Dabei ist für jeden Endpunkt, für den eine solche Analyse durchgeführt wird, eine separate Kaplan-Meier-Kurve darzustellen.

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]).

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,
2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),
3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,

4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,

5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:

- UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
- Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).

7. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (z. B. Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE und SUE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, d.h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts bzw. eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher

Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B. wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

#### 4.3.1.3.1.1 Mortalität – RCT

##### 4.3.1.3.1.1.1 Gesamtüberleben

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-44: Operationalisierung von Gesamtüberleben

Studie	Operationalisierung
TULIP-1	Das Gesamtüberleben war kein präspezifizierter Endpunkt in der Studie TULIP-1. Alle Todesfälle wurden jedoch als SUE erfasst. Auf dieser Basis wurde eine <i>Post-hoc</i> -Analyse des Gesamtüberlebens durchgeführt. Das HR und zugehörige 95%-KI wurden mittels eines stratifizierten <i>Cox-Proportional-Hazards</i> -Modells unter Verwendung der Breslow-Methode berechnet. Zum Vergleich des Gesamtüberlebens wurde ein zweiseitiger stratifizierter Log-Rank-Test durchgeführt. Die Stratifizierungsfaktoren waren SLEDAI-2K-Score zum Screening (<10 Punkte vs. ≥10 Punkte), OCS-Dosis zu Woche 0 (<10 mg/Tag vs. ≥10 mg/Tag Prednison oder Äquivalent) und Typ I Interferon Gensignaturtestergebnis zum Screening (hoch vs. niedrig). Die mediane Ereigniszeit inkl. KI wurde anhand der Kaplan-Meier-Methode mittels <i>Brookmeyer-Crowley</i> log(-log) Transformation berechnet.
TULIP-2	Die Analyse erfolgte analog zur Studie TULIP-1.
MUSE	Die Analyse erfolgte analog zur Studie TULIP-1.
TULIP SLE LTE	Endpunkt nicht erhoben. Todesfälle wurden als SUE erfasst (Abschnitt 4.3.1.3.1.4.1).



Studie	Operationalisierung
	HR: <i>Hazard Ratio</i> ; KI: Konfidenzintervall; OCS: Orales Kortikosteroid; SLEDAI: Systemischer Lupus erythematoses Krankheitsaktivitäts-Index; SLEDAI-2K: SLEDAI – <i>Revised Version</i> ; SUE: Schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-45: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
TULIP-1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
TULIP-2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
MUSE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
TULIP SLE LTE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: <i>Intention to Treat</i> ; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei den Studien TULIP-1 und TULIP-2 handelt es sich um multizentrische, doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte, parallele Studien, in welchen Anifrolumab und Placebo für Prüfarzte und PatientInnen nicht unterscheidbar waren.

MUSE ist eine doppelblinde Studie, in der Anifrolumab und Placebo identisch etikettiert wurden und somit nicht unterscheidbar waren. Daher konnten weder die PatientIn noch Prüfarzte, Studienpersonal und der Sponsor Kenntnis über die verabreichte Therapie erlangen. Diese verblieben über den gesamten Studienzeitraum verblindet.

PatientInnen, die die Teilnahme an der 52-wöchigen Studie TULIP-1 oder TULIP-2 abgeschlossen hatten, gewillt waren, die Behandlung fortzusetzen, und alle Einschlusskriterien erfüllten, konnten an der TULIP SLE LTE teilnehmen. Die Zuteilung der PatientInnen zu einem Behandlungsarm erfolgte mit einem IVRS/IWRS im ungefähren Verhältnis zwischen Anifrolumab 300 mg und Placebo von 4:1. PatientInnen, die vorher schon eine Anifrolumab

Behandlung (in jeglicher Dosierung) erhielten, wurden weiterhin mittels Scheinrandomisierung verblindet mit Anifrolumab (300 mg) behandelt. PatientInnen, die vorher ein Placebo erhielten, wurden mit einem IVRS/IWRS im Verhältnis 1:1 auf Anifrolumab 300 mg: Placebo neu randomisiert.

Die Studie TULIP SLE LTE war ursprünglich komplett doppelblind. Beim Abschluss und Entblindung der Studien TULIP-1 und TULIP-2 wurde dem Sponsor die Zuteilung der PatientInnen zu einem Behandlungsarm (für die meisten PatientInnen) bekannt. Das gesamte Personal, das bei der CRO in die Auswertung der Studie involviert war, blieb verblindet, nur AstraZeneca war entblindet, zusammen mit wenigen Statistikern/Programmierern bei der CRO. Nach Entblindung der Studie TULIP SLE LTE (30.04.2020) wurde dem Sponsor die Zuteilung der PatientInnen zu dem Behandlungsarm bekannt. Das gesamte Personal, das bei der CRO in die Auswertung der Studie involviert war, sowie die Prüfer, das Prüfzentrumspersonal und die PatientInnen, blieb verblindet. Prozesse wurden aufgesetzt, um dem potenziellen Einfluss, der mit der Entblindung der Daten während einer laufenden Studie verbunden ist, zu minimieren.

Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population. Die Einschränkung auf in Deutschland zugelassene Medikamente in einer der dargestellten Populationen hat aus Sicht von AstraZeneca keinen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial. Dies begründet sich auf die gleichmäßige Verteilung der Patienten auf Anifrolumab bzw. die zVT-Arm bezogen auf die Demografie und die Baseline-Merkmale und damit auch auf die zur Randomisierung verwendeten Stratifizierungsfaktoren. Für die Analyse des Endpunkts Mortalität ergibt sich daher kein Hinweis auf ein mögliches Verzerrungspotenzial.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-46: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, TULIP-1, TULIP-2, MUSE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente)

Studie	Anifrolumab-Arm			zVT-Arm			Behandlungs- effekt
	N	n (%)	Median (Wochen) [95%-KI]	N	n (%)	Median (Wochen) [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
<b>Gesamtüberleben</b>							
TULIP-1+ TULIP-2+ MUSE	315	1 (0,3)	N.E. [N.B.; N.B.]	321	1 (0,3)	N.E. [N.B.; N.B.]	0,92 [0,06; 14,74] 0,9624
TULIP-1	127	1 (0,8)	N.E. [N.B.; N.B.]	125	1 (0,8)	N.E. [N.B.; N.B.]	0,92 [0,06; 14,74] 0,9624

Studie	Anifrolumab-Arm			zVT-Arm			Behandlungs- effekt
	N	n (%)	Median (Wochen) [95%-KI]	N	n (%)	Median (Wochen) [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
TULIP-2	119	0 (0,0)	N.E. [N.B.; N.B.]	121	0 (0,0)	N.E. [N.B.; N.B.]	N.B. [N.B.; N.B.] N.B.
MUSE	69	0 (0,0)	N.E. [N.B.; N.B.]	75	0 (0,0)	N.E. [N.B.; N.B.]	N.B. [N.B.; N.B.] N.B.

Das HR und zugehörige 95%-KI wurden mittels eines stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modells unter Verwendung der Breslow-Methode berechnet. Die mediane Ereigniszeit inkl. 95%-KI wurde anhand der Kaplan-Meier-Methode mittels Brookmeyer-Crowley log(-log) Transformation berechnet.  
Ein zweiseitiger stratifizierter Log-Rank-Test wurde durchgeführt.  
Stratifizierungsfaktoren: SLEDAI-2K Score zum Screening (<10 Punkte vs. ≥10 Punkte), OCS-Dosis zu Woche 0 (<10 mg/Tag vs. ≥10 mg/Tag Prednison oder Äquivalent) und Typ I Interferon Gensignaturtestergebnis zum Screening (hoch vs. niedrig). Für die Meta-Analyse wurde zusätzlich nach Studie (TULIP-1, TULIP-2, MUSE) stratifiziert.  
HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; N.B.: Nicht berechenbar; N.E.: Nicht erreicht; OCS: Orales Kortikosteroid; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SLEDAI: Systemischer Lupus erythematodes Krankheitsaktivitäts-Index; SLEDAI-2K: SLEDAI – Revised Version; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.

Tabelle 4-47: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, TULIP-1, TULIP-2, MUSE, ITT-Population)

Studie	Anifrolumab-Arm			zVT-Arm			Behandlungs- effekt
	N	n (%)	Median (Wochen) [95%-KI]	N	n (%)	Median (Wochen) [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
<b>Gesamtüberleben</b>							
TULIP-1+ TULIP-2+ MUSE	459	2 (0,4)	N.E. [N.B.; N.B.]	468	1 (0,2)	N.E. [N.B.; N.B.]	1,74 [0,16; 19,26] 0,6652
TULIP-1	180	1 (0,6)	N.E. [N.B.; N.B.]	184	1 (0,5)	N.E. [N.B.; N.B.]	0,92 [0,06; 14,73] 0,9557
TULIP-2	180	1 (0,6)	N.E. [N.B.; N.B.]	182	0 (0,0)	N.E. [N.B.; N.B.]	N.B. [N.B.; N.B.] N.B.
MUSE	99	0 (0,0)	N.E. [N.B.; N.B.]	102	0 (0,0)	N.E. [N.B.; N.B.]	N.B. [N.B.; N.B.] N.B.

Studie	Anifrolumab-Arm			zVT-Arm			Behandlungs- effekt
	N	n (%)	Median (Wochen) [95%-KI]	N	n (%)	Median (Wochen) [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
<p>Das HR und zugehörige 95%-KI wurden mittels eines stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modells unter Verwendung der Breslow-Methode berechnet. Die mediane Ereigniszeit inkl. 95%-KI wurde anhand der Kaplan-Meier-Methode mittels Brookmeyer-Crowley log(-log) Transformation berechnet.</p> <p>Ein zweiseitiger stratifizierter Log-Rank-Test wurde durchgeführt.</p> <p>Stratifizierungsfaktoren: SLEDAI-2K Score zum Screening (&lt;10 Punkte vs. ≥10 Punkte), OCS-Dosis zu Woche 0 (&lt;10 mg/Tag vs. ≥10 mg/Tag Prednison oder Äquivalent) und Typ I Interferon Gensignaturtestergebnis zum Screening (hoch vs. niedrig). Für die Meta-Analyse wurde zusätzlich nach Studie (TULIP-1, TULIP-2, MUSE) stratifiziert.</p> <p>HR: <i>Hazard Ratio</i>; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; N.B.: Nicht berechenbar; N.E.: Nicht erreicht; OCS: Orales Kortikosteroid; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SLEDAI: Systemischer Lupus erythematodes Krankheitsaktivitäts-Index; SLEDAI-2K: SLEDAI – <i>Revised Version</i>; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.</p>							

Für den Endpunkt Gesamtüberleben beträgt das HR der Meta-Analyse 0,92 (95%-KI: 0,06;14,74; p=0,9624) für die Population, die in Deutschland zugelassene Medikamente erhielt. Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant. Der Median für Gesamtüberleben wurde in keinem Behandlungsarm erreicht. Da in den Studien TULIP-2 und MUSE keine Todesfälle auftraten, entspricht der Schätzer der Meta-Analyse dem der Studie TULIP-1. Insgesamt trat in beiden Behandlungsarmen jeweils ein Todesfall auf.

Für die ITT-Population beträgt das HR der Meta-Analyse 1,74 (95%-KI: 0,16;19,26; p=0,6652). Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant. Der Median für Gesamtüberleben wurde in keinem Behandlungsarm erreicht. In der Meta-Analyse traten zwei Todesfälle unter Anifrolumab auf und ein Todesfall unter der zVT. Die Todesfälle unter Anifrolumab setzen sich aus je einem Todesfall in den Studien TULIP-1 und TULIP-2 zusammen, der Todesfall unter der zVT trat in der Studie TULIP-1 auf.

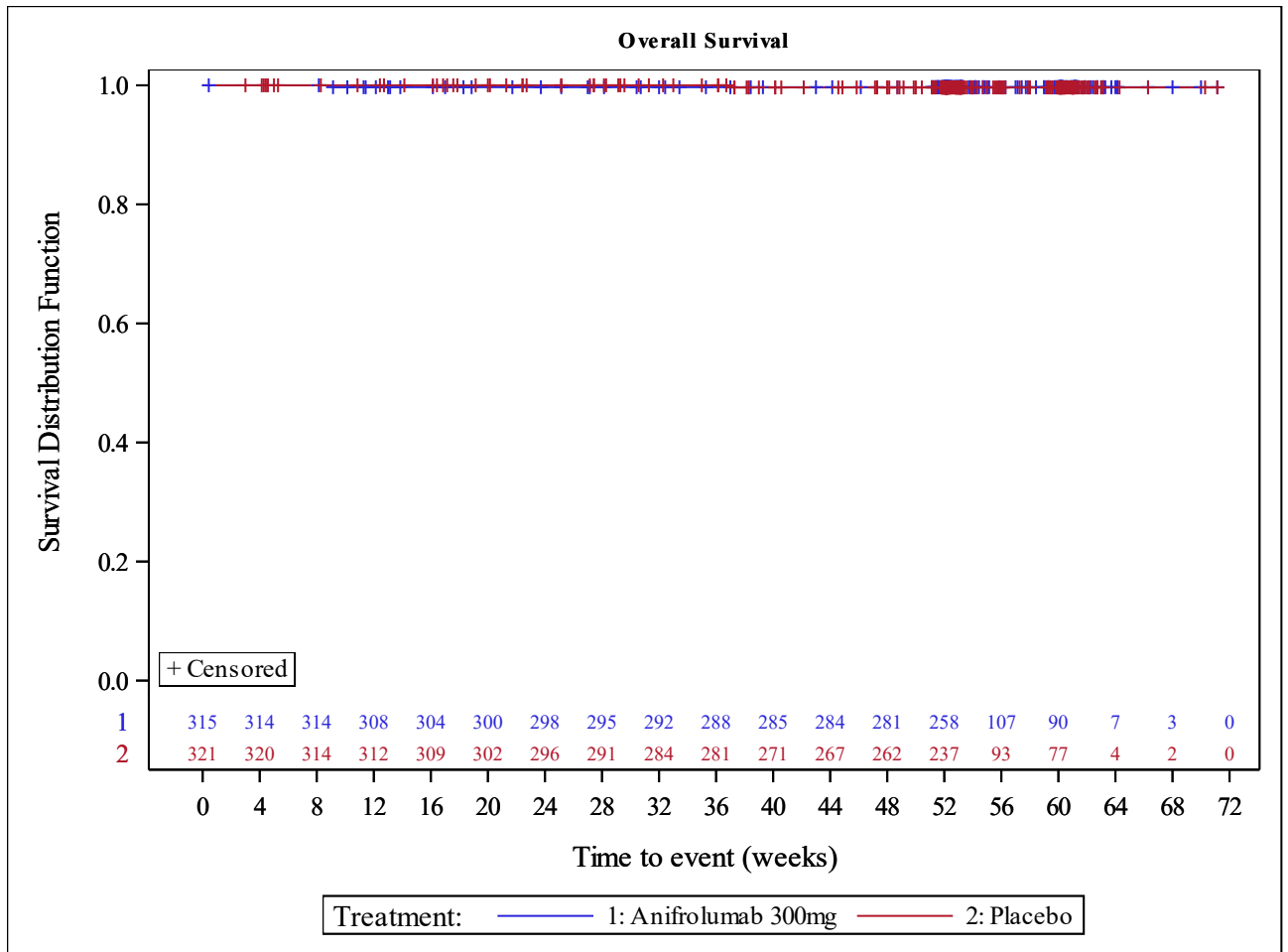


Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente)

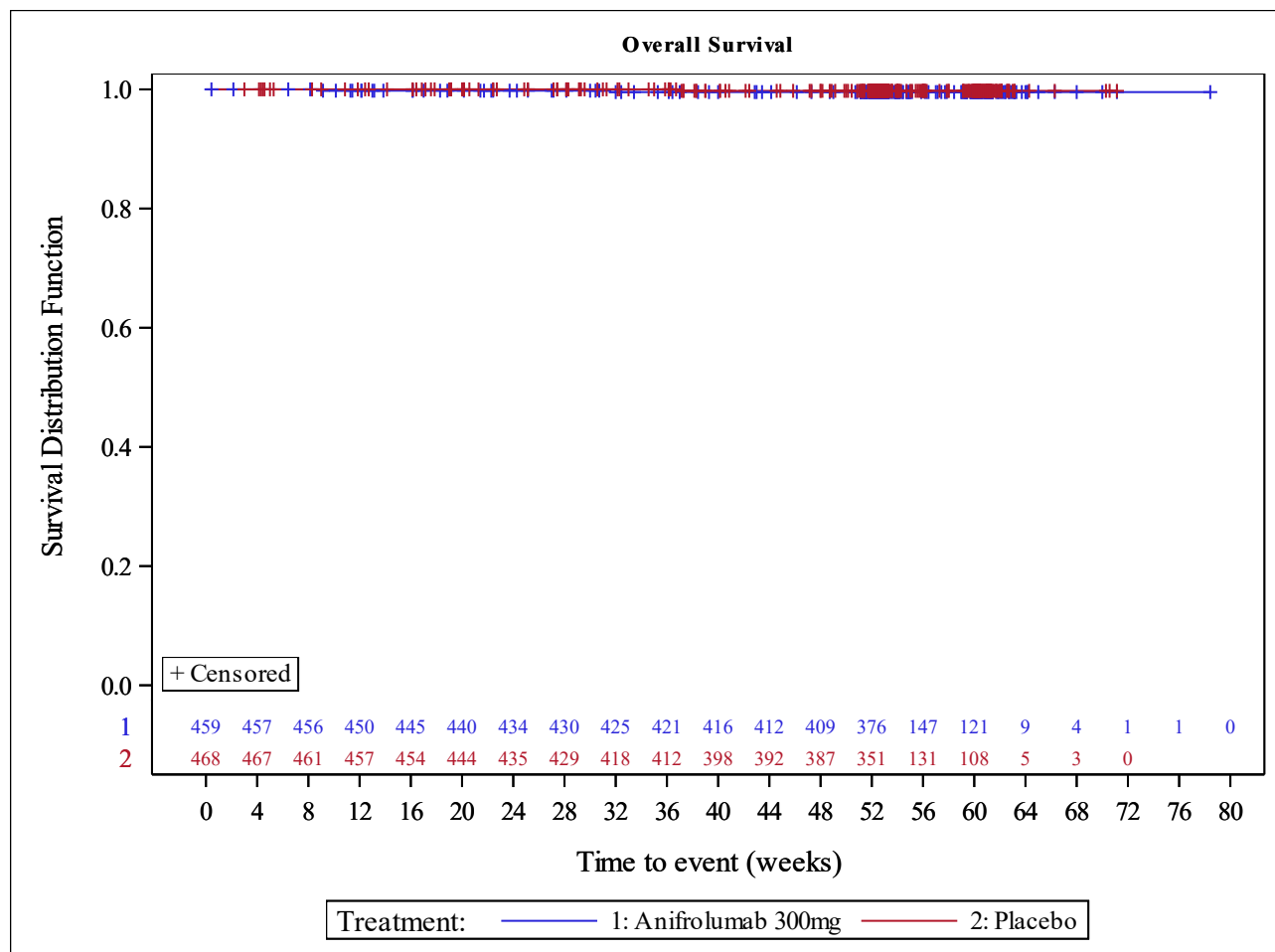


Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population)

Die Kaplan-Meier-Kurven für die Einzelstudien werden in Anhang 4-G dargestellt.

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Da für den Endpunkt Gesamtüberleben nur für die Studie TULIP-1 ein Effekt berechnet werden kann, wird auf die Darstellung eines Forest-Plots für die Meta-Analyse verzichtet.

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargestellt.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### 4.3.1.3.1.2 Morbidität – RCT

##### 4.3.1.3.1.2.1 BILAG-based Composite Lupus Assessment (BICLA)

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-48: Operationalisierung von BICLA

Studie	Operationalisierung
TULIP-1	<p>Das Ansprechen nach BICLA zur Woche 52 war ein sekundärer Wirksamkeits-Endpunkt. BICLA ist ein kombinierter Endpunkt bestehend aus den drei folgenden, im SLE etablierten, Messinstrumenten: BILAG-2004, SLEDAI-2K und PGA. Ein Ansprechen ist wie folgt definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Verbesserung aller Baseline BILAG-2004 A- und B-Organbewertungen UND</li> <li>• keine Verschlechterung der Krankheitsaktivität in anderen Organsystemen (keine neuen BILAG-2004 A (<math>\geq 1</math>) oder B (<math>\geq 2</math>)) UND</li> <li>• keine Verschlechterung zu Baseline in SLEDAI-2K (kein Anstieg <math>&gt;0</math> Punkte) UND</li> <li>• keine Verschlechterung im PGA (Zunahme von <math>&lt;0,30</math> Punkten vom Ausgangswert auf einer 3-Punkt-Skala) UND</li> <li>• kein dauerhaftes Abbrechen der Studienbehandlung UND</li> <li>• keine Behandlung durch beschränkt einsetzbare Medikamente über die laut Protokoll erlaubten Dosis-Grenzwerte hinaus.</li> </ul> <p>Der BICLA ist evidenzbasiert, beruht auf den Daten der Phase-II-Studie von Wallace et al (2014) und wurde für die Bewertung des Behandlungserfolgs bei PatientInnen mit SLE entwickelt [13]. Dabei wurde gezeigt, dass der BICLA ein empfindliches, klinisch aussagekräftiges, zusammengesetztes Instrument für die Beurteilung der SLE-Krankheitsaktivität ist [11]. Die EMA empfiehlt den BICLA zur Erfassung der Krankheitsaktivität, da sich mit einzelnen Indizes der therapeutische Effekt bei einem so vielschichtigen Krankheitsbild nicht ausreichend beurteilen lässt [3].</p> <p>Der BICLA misst die Reduktion der Krankheitsaktivität (Verbesserung aller Baseline BILAG-2004 A- und B-Bewertungen), ohne gleichzeitige Verschlechterung in anderen oder demselben Organsystem (keine BILAG-2004-Schübe: <math>\geq 1</math> A- oder <math>\geq 2</math> B-Schübe), ohne gleichzeitige Verschlechterung im SLEDAI-2K und ohne gleichzeitige Verschlechterung der Gesamtbeurteilung des Arztes (keine PGA-Verschlechterung).</p> <p><b>Präsentierte Analysen:</b></p> <p><b>Ansprechrare</b></p> <p>Als präspezifizierte Analyse wird basierend auf der Risikodifferenz ein Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test, stratifiziert nach SLEDAI-2K-Wert beim Screening (<math>&lt;10</math> Punkte vs. <math>\geq 10</math> Punkte), OCS-Dosis zu Woche 0 (Tag 1; <math>&lt;10</math> mg/Tag vs. <math>\geq 10</math> mg/Tag Prednison oder Äquivalent) und dem Ergebnis eines Typ I IFN-Tests (hoch vs. niedrig) dargestellt. Der CMH-Schätzer wird mit 95%-KI und zweiseitigem p-Wert für den Unterschied in den Behandlungsarmen zu Woche 52 dargestellt.</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>Zusätzlich wird jeweils die Anzahl und der Anteil an PatientInnen mit mindestens einem Ereignis dargestellt sowie das RR, OR und RD (jeweils stratifiziert) inkl. Wald-KI und der zum RR zugehörige p-Wert (Wald-Test).</p> <p>Zur Bewertung des Behandlungsunterschieds wird primär das RR herangezogen.</p> <p><b>Zeit bis zum anhaltenden Ansprechen</b></p> <p>Um die Zeit bis zum anhaltenden Ansprechen bis Woche 52 zu untersuchen, wird außerdem eine Ereigniszeitanalyse mit der MID 4 durchgeführt. Die Zeit bis zum anhaltenden Ansprechen bis Woche 52 ist definiert als die Zeit von Beginn der Studie bis zur Visite, bei der ein BICLA-Ansprechen erreicht und bis inkl. der Visite zu Woche 52 beibehalten wurde.</p> <p>Das HR und zugehörige 95%-KI wurden mittels eines stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modells unter Verwendung der Breslow-Methode berechnet. Zum Vergleich des BICLA wurde ein zweiseitiger stratifizierter Log-Rank-Test durchgeführt. Die mediane Ereigniszeit inkl. KI wurde anhand der Kaplan-Meier-Methode berechnet.</p> <p><b>Sensitivitätsanalysen für Ansprechrates</b></p> <p>Um die Robustheit der Analysen nachzuweisen, wurden folgende Sensitivitätsanalysen durchgeführt und in Anhang 4-G dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Einfluss eines vorzeitigen Abbruchs der Behandlung (<i>tipping point analysis</i>)</li> <li>• Einfluss von mittleren fehlenden Werten</li> <li>• Modifizierter BILAG</li> <li>• Exklusive PatientInnen ohne Baseline BILAG A- oder BILAG B-Organbewertungen oder Baseline PGA VAS &gt;2,7</li> <li>• Ohne Kriterium von eingeschränkter Medikation</li> </ul> <p>Die Methodik dieser Analysen ist in Abschnitt 4.2.5.4 dargestellt.</p> <p>Der Verlauf über die Zeit wird grafisch dargestellt.</p>
TULIP-2	Die Analyse erfolgte analog zur Studie TULIP-1.
MUSE	<p>Im Protokoll und in den Tabellen wird der Endpunkt als „BB-SRI“ bezeichnet. Des Weiteren wird er (an anderen Stellen) BICLA benannt. Diese beiden Erhebungen sind identisch. Die Definition des Endpunkts ist bei TULIP-1 angegeben.</p> <p><b>Präsentierte Analysen:</b></p> <p><b>Ansprechrates</b></p> <p>Das präspezifizierte OR wird mithilfe eines logistischen Regressionsmodells bestimmt. Das Modell enthält als Kovariable den Behandlungsarm und Stratifizierungsvariablen. Die Stratifizierungsvariablen sind SLEDAI-2K-Wert beim Screening (&lt;10 Punkte vs. ≥10 Punkte), OCS-Dosis zu Baseline (&lt;10 mg/Tag vs. ≥10 mg/Tag Prednison oder Äquivalent) und das Ergebnis eines Typ I IFN-Tests (hoch vs. niedrig) beim Screening. Der Schätzer wird mit 95%-KI und zweiseitigem p-Wert für den Unterschied in den Behandlungsarmen zu Tag 365 dargestellt, was dem Analysezeitpunkt von Woche 52 in den Studien TULIP-1 und TULIP-2 entspricht.</p> <p>In der Subpopulation der PatientInnen mit einem positiven diagnostischen Testresultat beim Screening werden die Stratifizierungsvariablen SLEDAI-2K-Wert beim Screening und OCS-Dosis zu Baseline in der Analyse berücksichtigt.</p> <p>Zusätzlich wird jeweils die Anzahl und der Anteil an PatientInnen mit mindestens einem Ereignis dargestellt sowie das RR, RD und der CMH-Test, basierend auf der Risikodifferenz inkl. Wald-KI, und der zum RR zugehörige p-Wert (Wald-Test).</p> <p>Zur Bewertung des Behandlungsunterschieds wird primär das RR herangezogen.</p> <p>Der Verlauf über die Zeit wird grafisch dargestellt.</p>



Studie	Operationalisierung
	<b>Zeit bis zum anhaltenden Ansprechen</b> Die Zeit bis zum anhaltenden Ansprechen wurde für die Studie MUSE nicht ausgewertet, da die benötigten Daten dazu nicht erhoben wurden.
TULIP SLE LTE	Endpunkt nicht erhoben.
BICLA: <i>BILAG-based Composite Lupus Assessment</i> ; BILAG: <i>British Isles Lupus Assessment Group of SLE Clinics</i> ; CMH: Cochran-Mantel Haenszel; EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur; HR: <i>Hazard Ratio</i> ; IFN: Interferon; KI: Konfidenzintervall; MID: <i>Minimal Important Difference</i> ; OCS: Orales Kortikosteroid; OR: <i>Odds Ratio</i> ; PGA: <i>Physician Global Assessment</i> ; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SLE: Systemischer Lupus erythematosus; SLEDAI: Systemischer Lupus erythematosus Krankheitsaktivitäts-Index; SLEDAI-2K: SLEDAI – <i>Revised Version</i> ; SRI: <i>Systemic Lupus Erythematosus Responder Index</i> ; VAS: Visuelle Analogskala.	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F..

Tabelle 4-49: Bewertung des Verzerrungspotenzials für BICLA in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
TULIP-1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
TULIP-2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
MUSE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: <i>Intention to Treat</i> ; BICLA: <i>BILAG-based Composite Lupus Assessment</i> ; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei den Studien TULIP-1 und TULIP-2 handelt es sich um multizentrische, doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte, parallele Studien, in welchen Anifrolumab und Placebo für Prüfarzte und PatientInnen nicht unterscheidbar waren.

MUSE ist eine doppelblinde Studie, in der Anifrolumab und Placebo identisch etikettiert wurden und somit nicht unterscheidbar waren. Daher konnten weder die PatientIn noch Prüfarzte, Studienpersonal und der Sponsor Kenntnis über die verabreichte Therapie erlangen. Diese verblieben über den gesamten Studienzeitraum verblindet.

Der BICLA wurde als prädefinierter Wirksamkeitsendpunkt berichtet. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population. Die Einschränkung auf in Deutschland zugelassene Medikamente in einer der dargestellten Populationen hat aus Sicht von AstraZeneca keinen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial. Dies begründet sich auf die gleichmäßige Verteilung der Patienten auf den Anifrolumab bzw. auf die zVT bezogen auf die Demografie und die Baseline-Merkmale und damit auch auf die zur Randomisierung verwendeten Stratifizierungsfaktoren. Für die Analyse des Endpunkts BICLA ergibt sich daher kein Hinweis auf ein mögliches Verzerrungspotenzial.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-50: Deskriptive Darstellung der Einzelkomponenten des Endpunkts BICLA-Ansprechrates (TULIP-1+TULIP-2, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente)

Einzelkomponente	Anifrolumab-Arm		zVT-Arm	
	N	n (%)	N	n (%)
BICLA-Ansprechrates	246	115 (46,7)	246	78 (31,7)
BILAG Verbesserung <sup>a</sup>	246	116 (47,2)	246	80 (32,5)
Keine Verschlechterung in SLEDAI-2K	246	167 (67,9)	246	131 (53,3)
Keine Verschlechterung im PGA	246	164 (66,7)	246	134 (54,5)
Kein dauerhaftes Abbrechen der Studienbehandlung	246	205 (83,3)	246	180 (73,2)
Keine Behandlung durch beschränkt einsetzbare Medikamente über die laut Protokoll erlaubten Dosis-Grenzwerte hinaus.	246	195 (79,3)	246	174 (70,7)

a: BILAG Verbesserung ist definiert als:

- Verbesserung aller Baseline BILAG-2004 A- und B-Organbewertungen UND
- keine Verschlechterung der Krankheitsaktivität in anderen Organsystemen (keine neuen BILAG-2004 A ( $\geq 1$ ) oder B ( $\geq 2$ ))

BICLA: *BILAG-based Composite Lupus Assessment*; BILAG: *British Isles Lupus Assessment Group of SLE Clinics*; ITT: *Intention to Treat*; PGA: *Physician Global Assessment*; RCT: *Randomisierte kontrollierte Studie*; SLEDAI: *Systemischer Lupus erythematodes Krankheitsaktivitäts-Index*; SLEDAI-2K: *SLEDAI – Revised Version*; zVT: *Zweckmäßige Vergleichstherapie*.

Tabelle 4-51: Deskriptive Darstellung der Einzelkomponenten des Endpunkts BICLA-Ansprechrates (TULIP-1+TULIP-2, ITT-Population)

Einzelkomponente	Anifrolumab-Arm		zVT-Arm	
	N	n (%)	N	n (%)
BICLA-Ansprechrates	360	171 (47,5)	366	112 (30,6)

Einzelkomponente	Anifrolumab-Arm		zVT-Arm	
	N	n (%)	N	n (%)
BILAG Verbesserung <sup>a</sup>	360	173 (48,1)	366	117 (32,0)
Keine Verschlechterung in SLEDAI-2K	360	243 (67,5)	366	198 (54,1)
Keine Verschlechterung im PGA	360	239 (66,4)	366	200 (54,6)
Kein dauerhaftes Abbrechen der Studienbehandlung	360	298 (82,8)	366	276 (75,4)
Keine Behandlung durch beschränkt einsetzbare Medikamente über die laut Protokoll erlaubten Dosis-Grenzwerte hinaus.	360	284 (78,9)	366	251 (68,6)

a: BILAG Verbesserung ist definiert als:

- Verbesserung aller Baseline BILAG-2004 A- und B-Organbewertungen UND
- keine Verschlechterung der Krankheitsaktivität in anderen Organsystemen (keine neuen BILAG-2004 A ( $\geq 1$ ) oder B ( $\geq 2$ ))

BICLA: *BILAG-based Composite Lupus Assessment*; BILAG: *British Isles Lupus Assessment Group of SLE Clinics*; ITT: Intention to Treat; PGA: *Physician Global Assessment*; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SLEDAI: Systemischer Lupus erythematodes Krankheitsaktivitäts-Index; SLEDAI-2K: SLEDAI – *Revised Version*; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.

Tabelle 4-52: Deskriptive Darstellung der Einzelkomponenten des Endpunkts BICLA-Ansprechrates (TULIP-1, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente)

Einzelkomponente	Anifrolumab-Arm		zVT-Arm	
	N	n (%)	N	n (%)
BICLA-Ansprechrates	127	64 (50,4)	125	41 (32,8)
BILAG Verbesserung <sup>a</sup>	127	64 (50,4)	125	42 (33,6)
Keine Verschlechterung in SLEDAI-2K	127	89 (70,1)	125	71 (56,8)
Keine Verschlechterung im PGA	127	86 (67,7)	125	74 (59,2)
Kein dauerhaftes Abbrechen der Studienbehandlung	127	104 (81,9)	125	97 (77,6)
Keine Behandlung durch beschränkt einsetzbare Medikamente über die laut Protokoll erlaubten Dosis-Grenzwerte hinaus.	127	101 (79,5)	125	90 (72,0)

a: BILAG Verbesserung ist definiert als:

- Verbesserung aller Baseline BILAG-2004 A- und B-Organbewertungen UND
- keine Verschlechterung der Krankheitsaktivität in anderen Organsystemen (keine neuen BILAG-2004 A ( $\geq 1$ ) oder B ( $\geq 2$ ))

BICLA: *BILAG-based Composite Lupus Assessment*; BILAG: *British Isles Lupus Assessment Group of SLE Clinics*; ITT: Intention to Treat; PGA: *Physician Global Assessment*; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SLEDAI: Systemischer Lupus erythematodes Krankheitsaktivitäts-Index; SLEDAI-2K: SLEDAI – *Revised Version*; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.

Tabelle 4-53: Deskriptive Darstellung der Einzelkomponenten des Endpunkts BICLA-Ansprechrates (TULIP-1, ITT-Population)

Einzelkomponente	Anifrolumab-Arm		zVT-Arm	
	N	n (%)	N	n (%)
BICLA-Ansprechrates	180	85 (47,2)	184	55 (29,9)
BILAG Verbesserung <sup>a</sup>	180	85 (47,2)	184	58 (31,5)
Keine Verschlechterung in SLEDAI-2K	180	121 (67,2)	184	104 (56,5)
Keine Verschlechterung im PGA	180	117 (65,0)	184	105 (57,1)
Kein dauerhaftes Abbrechen der Studienbehandlung	180	145 (80,6)	184	146 (79,3)
Keine Behandlung durch beschränkt einsetzbare Medikamente über die laut Protokoll erlaubten Dosis-Grenzwerte hinaus.	180	140 (77,8)	184	128 (69,6)

a: BILAG Verbesserung ist definiert als:

- Verbesserung aller Baseline BILAG-2004 A- und B-Organbewertungen UND
- keine Verschlechterung der Krankheitsaktivität in anderen Organsystemen (keine neuen BILAG-2004 A ( $\geq 1$ ) oder B ( $\geq 2$ ))

BICLA: *BILAG-based Composite Lupus Assessment*; BILAG: *British Isles Lupus Assessment Group of SLE Clinics*; ITT: *Intention to Treat*; PGA: *Physician Global Assessment*; RCT: *Randomisierte kontrollierte Studie*; SLEDAI: *Systemischer Lupus erythematodes Krankheitsaktivitäts-Index*; SLEDAI-2K: *SLEDAI – Revised Version*; zVT: *Zweckmäßige Vergleichstherapie*.

Tabelle 4-54: Deskriptive Darstellung der Einzelkomponenten des Endpunkts BICLA-Ansprechrates (TULIP-2, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente)

Einzelkomponente	Anifrolumab-Arm		zVT-Arm	
	N	n (%)	N	n (%)
BICLA-Ansprechrates	119	51 (42,9)	121	37 (30,6)
BILAG Verbesserung <sup>a</sup>	119	52 (43,7)	121	38 (31,4)
Keine Verschlechterung in SLEDAI-2K	119	78 (65,5)	121	60 (49,6)
Keine Verschlechterung im PGA	119	78 (65,5)	121	60 (49,6)
Kein dauerhaftes Abbrechen der Studienbehandlung	119	101 (84,9)	121	83 (68,6)
Keine Behandlung durch beschränkt einsetzbare Medikamente über die laut Protokoll erlaubten Dosis-Grenzwerte hinaus.	119	94 (79,0)	121	84 (69,4)

a: BILAG Verbesserung ist definiert als:

- Verbesserung aller Baseline BILAG-2004 A- und B-Organbewertungen UND
- keine Verschlechterung der Krankheitsaktivität in anderen Organsystemen (keine neuen BILAG-2004 A ( $\geq 1$ ) oder B ( $\geq 2$ ))

BICLA: *BILAG-based Composite Lupus Assessment*; BILAG: *British Isles Lupus Assessment Group of SLE Clinics*; ITT: *Intention to Treat*; PGA: *Physician Global Assessment*; RCT: *Randomisierte kontrollierte Studie*; SLEDAI: *Systemischer Lupus erythematodes Krankheitsaktivitäts-Index*; SLEDAI-2K: *SLEDAI – Revised Version*; zVT: *Zweckmäßige Vergleichstherapie*.

Tabelle 4-55: Deskriptive Darstellung der Einzelkomponenten des Endpunkts BICLA-Ansprechrates (TULIP-2, ITT-Population)

Einzelkomponente	Anifrolumab-Arm		zVT-Arm	
	N	n (%)	N	n (%)
BICLA-Ansprechrates	180	86 (47,8)	182	57 (31,3)
BILAG Verbesserung <sup>a</sup>	180	88 (48,9)	182	59 (32,4)
Keine Verschlechterung in SLEDAI-2K	180	122 (67,8)	182	94 (51,6)
Keine Verschlechterung im PGA	180	122 (67,8)	182	95 (52,2)
Kein dauerhaftes Abbrechen der Studienbehandlung	180	153 (85,0)	182	130 (71,4)
Keine Behandlung durch beschränkt einsetzbare Medikamente über die laut Protokoll erlaubten Dosis-Grenzwerte hinaus.	180	144 (80,0)	182	123 (67,6)

a: BILAG Verbesserung ist definiert als:

- Verbesserung aller Baseline BILAG-2004 A- und B-Organbewertungen UND
- keine Verschlechterung der Krankheitsaktivität in anderen Organsystemen (keine neuen BILAG-2004 A (≥1) oder B (≥2))

BICLA: *BILAG-based Composite Lupus Assessment*; BILAG: *British Isles Lupus Assessment Group of SLE Clinics*; ITT: Intention to Treat; PGA: *Physician Global Assessment*; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SLEDAI: Systemischer Lupus erythematodes Krankheitsaktivitäts-Index; SLEDAI-2K: *SLEDAI – Revised Version*; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.

Tabelle 4-56: Ansprechrate für BICLA aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zu Woche 52 (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, TULIP-1, TULIP-2, MUSE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente)

Studie	Anifrolumab-Arm		zVT-Arm		Behandlungseffekt	
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI]; p-Wert RD [95%-KI]; p-Wert	CMH [95%-KI] p-Wert
<b>BICLA-Ansprechrates</b>						
TULIP-1+ TULIP-2+ MUSE	315	147 (46,7)	321	100 (31,2)	<b>1,49 [1,22; 1,82], 0,0001 1,93 [1,39; 2,69], &lt;0,0001 15,23 [7,73; 22,72], &lt;0,0001</b>	N.B. [N.B.; N.B.] N.B.
TULIP-1	127	64 (50,4)	125	41 (32,8)	<b>1,53 [1,14; 2,06], 0,0047 2,10 [1,26; 3,52], 0,0047 17,83 [5,79; 29,86], 0,0037</b>	<b>16,79 [4,86; 28,73] 0,0058</b>
TULIP-2	119	51 (42,9)	121	37 (30,6)	1,31 [0,93; 1,86], 0,1259 1,54 [0,90; 2,63], 0,1183 9,74 [-2,45; 21,92], 0,1175	10,62 [-1,60; 22,84] 0,0884

Studie	Anifrolumab-Arm		zVT-Arm		Behandlungseffekt	
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI]; p-Wert RD [95%-KI]; p-Wert	CMH [95%-KI] p-Wert
MUSE	69	32 (46,4)	75	22 (29,3)	<b>1,71 [1,10; 2,66], 0,0162</b> <b>2,48 [1,19; 5,14], 0,0148</b> <b>19,80 [4,57; 35,02],</b> <b>0,0108</b>	N.B. [N.B.; N.B.] N.B.

RR, OR und RD wurden mittels Mantel-Haenszel Methode berechnet.  
KIs und p-Werte wurden mittels Normalapproximation (Wald) berechnet. Die Responderraten (%), die Risikodifferenz und 95%-KI wurden mittels eines stratifizierten Cochran-Mantel-Haenszel-Modells mit Stratifizierungsfaktoren berechnet. Stratifizierungsfaktoren: SLEDAI-2K Score zum Screening (<10 Punkte vs. ≥10 Punkte), OCS-Dosis zu Woche 0 (<10 mg/Tag vs. ≥10 mg/Tag Prednison oder Äquivalent) und Typ I Interferon Gensignaturtestergebnis zum Screening (hoch vs. niedrig). Für die Meta-Analyse wurde zusätzlich nach Studie (TULIP-1, TULIP-2, MUSE) stratifiziert.  
BICLA: *BILAG-based Composite Lupus Assessment*; CMH: Cochran-Mantel Haenszel; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; N.B.: Nicht berechenbar; OCS: Orales Kortikosteroid; OR: *Odds Ratio*; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SLEDAI: Systemischer Lupus erythematoses Krankheitsaktivitäts-Index; SLEDAI-2K: SLEDAI – *Revised Version*; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.

Tabelle 4-57: Ansprechrate für BICLA aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zu Woche 52 (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, TULIP-1, TULIP-2, MUSE, ITT-Population)

Studie	Anifrolumab-Arm		zVT-Arm		Behandlungseffekt	
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI]; p-Wert RD [95%-KI]; p-Wert	CMH [95%-KI] p-Wert
<b>BICLA-Ansprechrate</b>						
TULIP-1+ TULIP-2+ MUSE	459	224 (48,8)	468	138 (29,5)	<b>1,65 [1,40; 1,96], &lt;0,0001</b> <b>2,28 [1,74; 3,00], &lt;0,0001</b> <b>19,37 [13,19; 25,55],</b> <b>&lt;0,0001</b>	N.B. [N.B.; N.B.] N.B.
TULIP-1	180	85 (47,2)	184	55 (29,9)	<b>1,57 [1,20; 2,05], 0,0010</b> <b>2,07 [1,35; 3,18], 0,0009</b> <b>17,22 [7,30; 27,15],</b> <b>0,0007</b>	<b>16,97 [7,17; 26,77]</b> <b>0,0007</b>
TULIP-2	180	86 (47,8)	182	57 (31,3)	<b>1,52 [1,17; 1,97], 0,0018</b> <b>1,99 [1,30; 3,06], 0,0016</b> <b>16,37 [6,39; 26,35],</b> <b>0,0013</b>	<b>16,31 [6,35; 26,27]</b> <b>0,0013</b>
MUSE	99	53 (53,5)	102	26 (25,5)	<b>2,17 [1,47; 3,18], &lt;0,0001</b> <b>3,72 [1,99; 6,97], &lt;0,0001</b> <b>28,80 [16,10; 41,49],</b> <b>&lt;0,0001</b>	N.B. [N.B.; N.B.] N.B.

Studie	Anifrolumab-Arm		zVT-Arm		Behandlungseffekt	
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI]; p-Wert RD [95%-KI]; p-Wert	CMH [95%-KI] p-Wert
<p>RR, OR und RD wurden mittels Mantel-Haenszel Methode berechnet.            KIs und p-Werte wurden mittels Normalapproximation (Wald) berechnet. Die Responderraten (%), die Risikodifferenz und 95%-KI wurden mittels eines stratifizierten Cochran-Mantel-Haenszel-Modells mit Stratifizierungsfaktoren berechnet.            Stratifizierungsfaktoren: SLEDAI-2K Score zum Screening (&lt;10 Punkte vs. ≥10 Punkte), OCS-Dosis zu Woche 0 (&lt;10 mg/Tag vs. ≥10 mg/Tag Prednison oder Äquivalent) und Typ I Interferon Gensignaturtestergebnis zum Screening (hoch vs. niedrig). Für die Meta-Analyse wurde zusätzlich nach Studie (TULIP-1, TULIP-2, MUSE) stratifiziert.            BICLA: <i>BILAG-based Composite Lupus Assessment</i>; CMH: Cochran-Mantel Haenszel; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; N.B.: Nicht berechenbar; OCS: Orales Kortikosteroid; OR: <i>Odds Ratio</i>; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SLEDAI: Systemischer Lupus erythematoses Krankheitsaktivitäts-Index; SLEDAI-2K: SLEDAI – <i>Revised Version</i>; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.</p>						

Für den Endpunkt BICLA-Ansprechrates beträgt das RR der Meta-Analyse 1,49 (95%-KI: 1,22; 1,82; p=0,0001) für die Population, die in Deutschland zugelassene Medikamente erhielt. Der Unterschied ist statistisch signifikant zugunsten von Anifrolumab.

Für die ITT-Population beträgt das RR der Meta-Analyse 1,65 (95%-KI: 1,40; 1,96; p<0,0001). Der Unterschied ist statistisch signifikant zugunsten von Anifrolumab.

Tabelle 4-58: Ergebnisse für Zeit bis zum anhaltenden BICLA-Ansprechen bis Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP-1+TULIP-2, TULIP-1, TULIP-2, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente)

Studie	Anifrolumab-Arm			zVT-Arm			Behandlungs- effekt
	N	n (%)	Median (Wochen) [95%-KI]	N	n (%)	Median (Wochen) [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
<b>Zeit bis zum anhaltenden BICLA-Ansprechen bis Woche 52</b>							
TULIP-1+ TULIP-2	246	115 (46,7)	52,00 [48,00; 53,14]	246	78 (31,7)	N.E. [53,00; N.B.]	<b>1,63</b> <b>[1,22; 2,17]</b> <b>0,0015</b>
TULIP-1	127	64 (50,4)	48,14 [35,71; 52,00]	125	41 (32,8)	N.E. [53,00; N.B.]	<b>1,95</b> <b>[1,32; 2,90]</b> <b>0,0005</b>
TULIP-2	119	51 (42,9)	53,00 [49,00; N.B.]	121	37 (30,6)	53,00 [52,00; N.B.]	1,27 [0,83; 1,95] 0,3634

Das HR und zugehörige 95%-KI wurden mittels eines stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modells unter Verwendung der Breslow-Methode berechnet. Die mediane Ereigniszeit inkl. 95%-KI wurde anhand der Kaplan-Meier-Methode mittels Brookmeyer-Crowley log(-log) Transformation berechnet.  
Ein zweiseitiger stratifizierter Log-Rank-Test wurde durchgeführt.  
Stratifizierungsfaktoren: SLEDAI-2K Score zum Screening (<10 Punkte vs. ≥10 Punkte), OCS-Dosis zu Woche 0 (<10 mg/Tag vs. ≥10 mg/Tag Prednison oder Äquivalent) und Typ I Interferon Gensignaturtestergebnis zum Screening (hoch vs. niedrig). Für die Meta-Analyse wurde zusätzlich nach Studie (TULIP-1, TULIP-2) stratifiziert.  
BICLA: *BILAG-based Composite Lupus Assessment*; HR: *Hazard Ratio*; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; N.B.: Nicht berechenbar; N.E.: Nicht erreicht; OCS: Orales Kortikosteroid; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SLEDAI: Systemischer Lupus erythematodes Krankheitsaktivitäts-Index; SLEDAI-2K: SLEDAI – *Revised Version*; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.

Tabelle 4-59: Ergebnisse für Zeit bis zum anhaltenden BICLA-Ansprechen bis Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP-1+TULIP-2, TULIP-1, TULIP-2, ITT-Population)

Studie	Anifrolumab-Arm			zVT-Arm			Behandlungs- effekt
	N	n (%)	Median (Wochen) [95%-KI]	N	n (%)	Median (Wochen) [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
<b>Zeit bis zum anhaltenden BICLA-Ansprechen bis Woche 52</b>							
TULIP-1+ TULIP-2	360	171 (47,5)	51,86 [48,00; 52,57]	366	112 (30,6)	N.E. [N.B.; N.B.]	<b>1,73</b> <b>[1,36; 2,20]</b> <b>&lt;0,0001</b>



Studie	Anifrolumab-Arm			zVT-Arm			Behandlungs- effekt
	N	n (%)	Median (Wochen) [95%-KI]	N	n (%)	Median (Wochen) [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
TULIP-1	180	85 (47,2)	48,71 [44,14; N.B.]	184	55 (29,9)	N.E. [N.B.; N.B.]	<b>1,94</b> <b>[1,38; 2,72]</b> <b>0,0001</b>
TULIP-2	180	86 (47,8)	52,00 [48,00; N.B.]	182	57 (31,3)	N.E. [52,86; N.B.]	<b>1,55</b> <b>[1,11; 2,17]</b> <b>0,0168</b>

Das HR und zugehörige 95%-KI wurden mittels eines stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modells unter Verwendung der Breslow-Methode berechnet. Die mediane Ereigniszeit inkl. 95%-KI wurde anhand der Kaplan-Meier-Methode mittels Brookmeyer-Crowley log(-log) Transformation berechnet.  
Ein zweiseitiger stratifizierter Log-Rank-Test wurde durchgeführt.  
Stratifizierungsfaktoren: SLEDAI-2K Score zum Screening (<10 Punkte vs. ≥10 Punkte), OCS-Dosis zu Woche 0 (<10 mg/Tag vs. ≥10 mg/Tag Prednison oder Äquivalent) und Typ I Interferon Gensignaturtestergebnis zum Screening (hoch vs. niedrig). Für die Meta-Analyse wurde zusätzlich nach Studie (TULIP-1, TULIP-2) stratifiziert.  
BICLA: *BILAG-based Composite Lupus Assessment*; HR: *Hazard Ratio*; ITT: *Intention to Treat*; KI: *Konfidenzintervall*; N.B.: *Nicht berechenbar*; N.E.: *Nicht erreicht*; OCS: *Orales Kortikosteroid*; RCT: *Randomisierte kontrollierte Studie*; SLEDAI: *Systemischer Lupus erythematodes Krankheitsaktivitäts-Index*; SLEDAI-2K: *SLEDAI – Revised Version*; zVT: *Zweckmäßige Vergleichstherapie*.

Für den Endpunkt Zeit bis zum anhaltenden BICLA-Ansprechen beträgt das HR der Meta-Analyse 1,63 (95%-KI: 1,22; 2,17; p=0,0015) für die Population, die in Deutschland zugelassene Medikamente erhielt. Der Unterschied ist statistisch signifikant zugunsten von Anifrolumab. Der Median für die Zeit bis zum anhaltenden BICLA-Ansprechen betrug unter Anifrolumab 52,00 (95%-KI: 48,00; 53,14) Monate. Der Median für die Zeit bis zum anhaltenden BICLA-Ansprechen wurde unter der zVT nicht erreicht.

Für die ITT-Population beträgt das HR der Meta-Analyse 1,73 (95%-KI: 1,36; 2,20; p<0,0001). Der Unterschied ist statistisch signifikant zugunsten von Anifrolumab. Der Median für die Zeit bis zum anhaltenden BICLA-Ansprechen betrug unter Anifrolumab 51,86 (95%-KI: 48,00; 52,57) Monate. Der Median für die Zeit bis zum anhaltenden BICLA-Ansprechen wurde unter der zVT nicht erreicht.

#### **BICLA-Fazit:**

Für den Endpunkt BICLA steigt die Ansprech-Wahrscheinlichkeit um 49% bei PatientInnen, die mit in Deutschland zugelassenen Medikamenten behandelt wurden. Auch bei der Zeit bis zum anhaltenden BICLA-Ansprechen zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Anifrolumab.

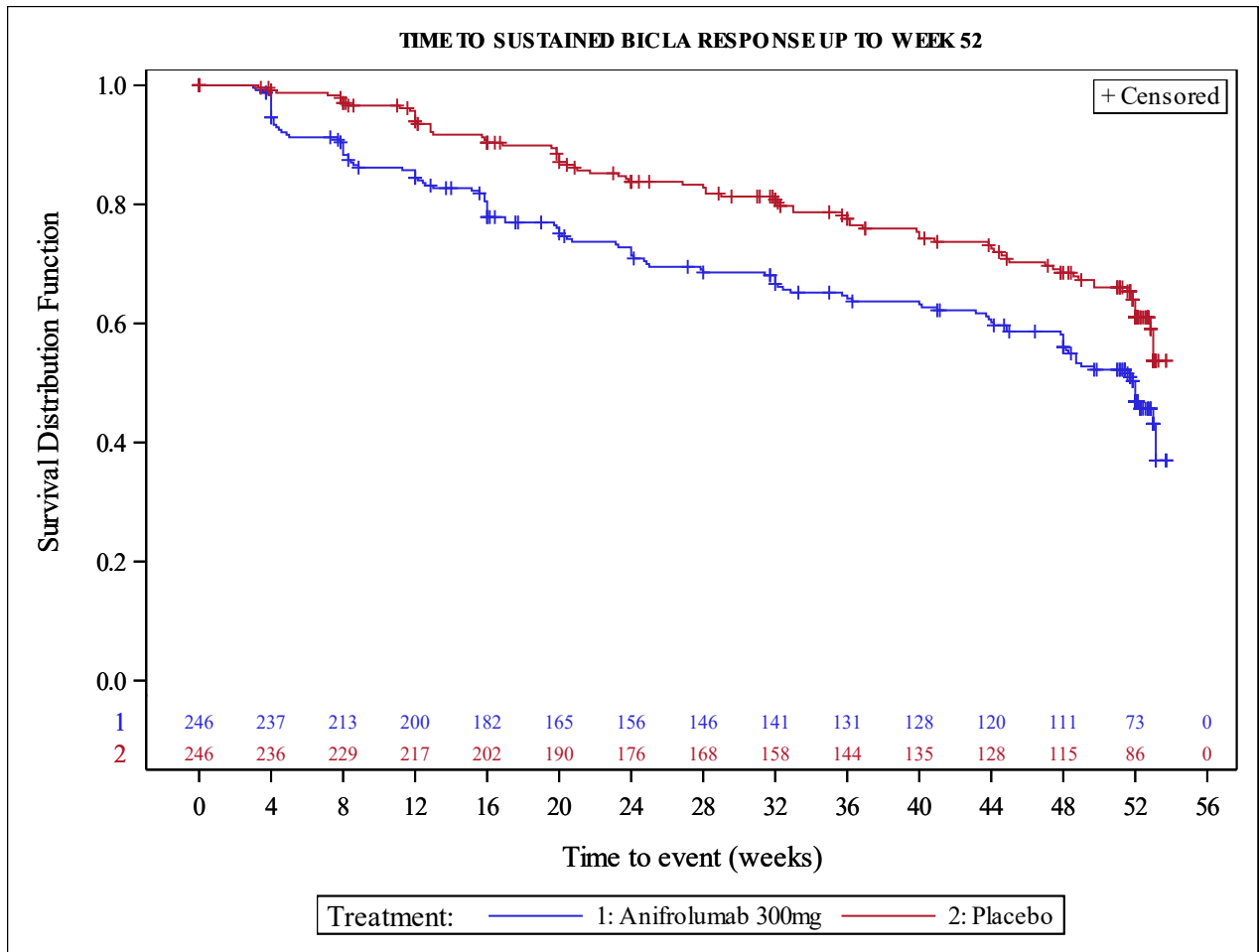


Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum anhaltenden BICLA-Ansprechen (TULIP-1+TULIP-2, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente)

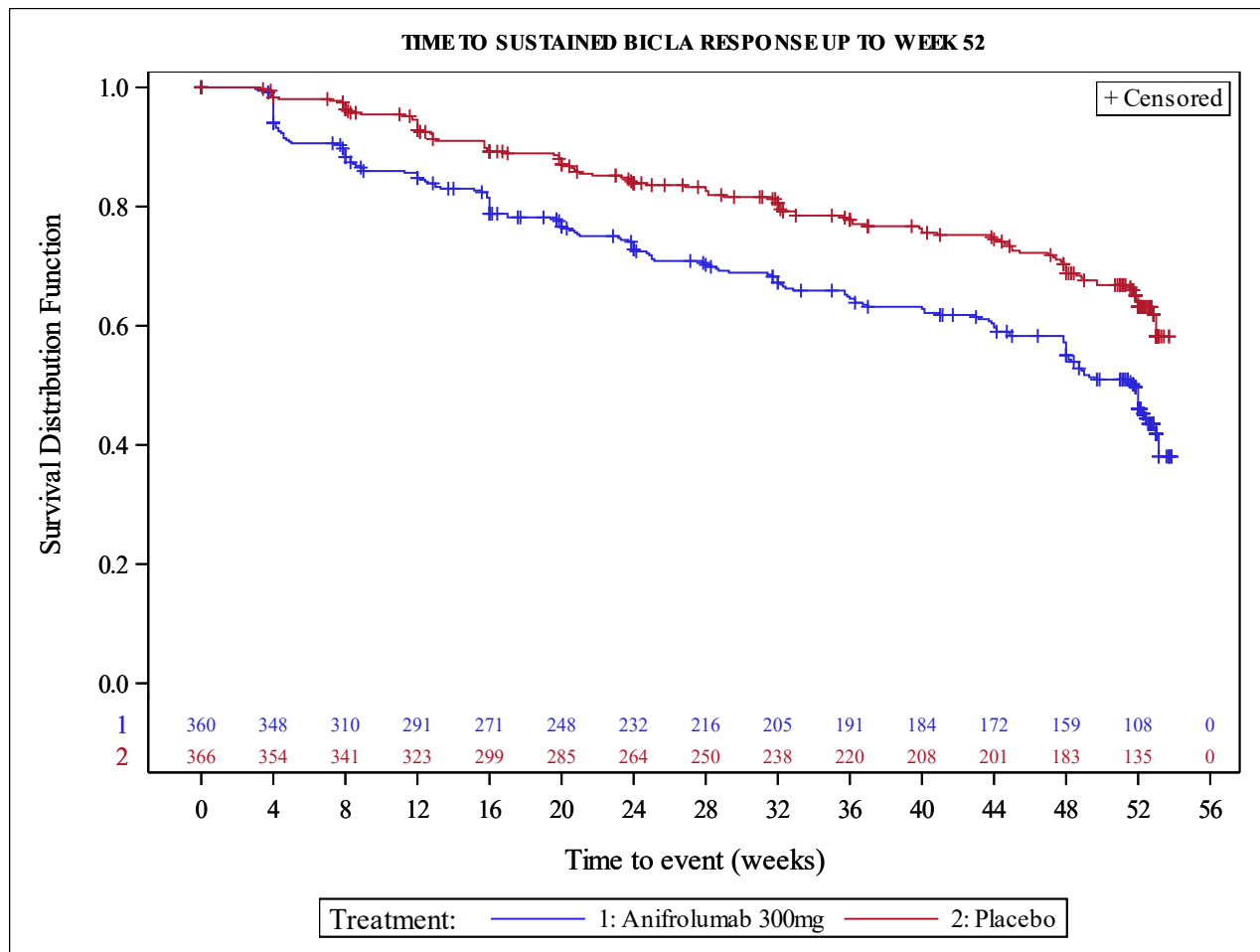


Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum anhaltenden BICLA-Ansprechen (TULIP-1+TULIP-2, ITT-Population)

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

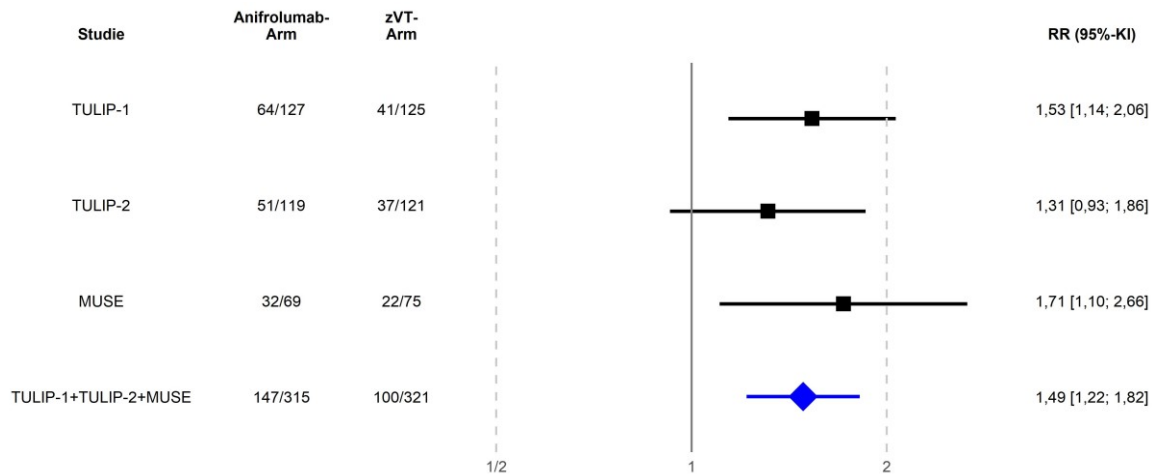


Abbildung 4-7: Forest-Plot für den Endpunkt BICLA-Ansprechrte (TULIP-1, TULIP-2, MUSE, TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente)

Der Interaktions-p-Wert zwischen den Studien betrug  $p=0,8897$

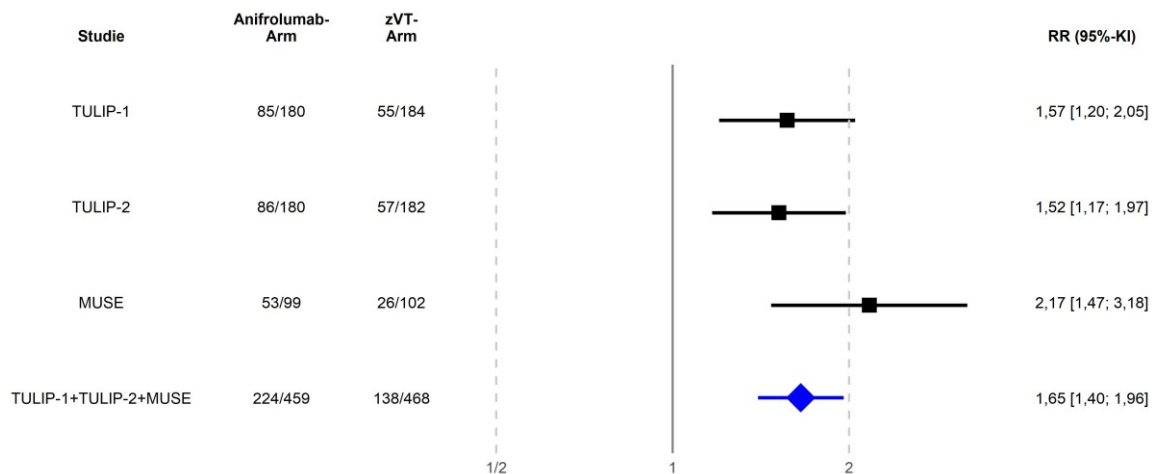


Abbildung 4-8: Forest-Plot für den Endpunkt BICLA-Ansprechrte (TULIP-1, TULIP-2, MUSE, TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population)

Der Interaktions-p-Wert zwischen den Studien betrug  $p=0,3689$

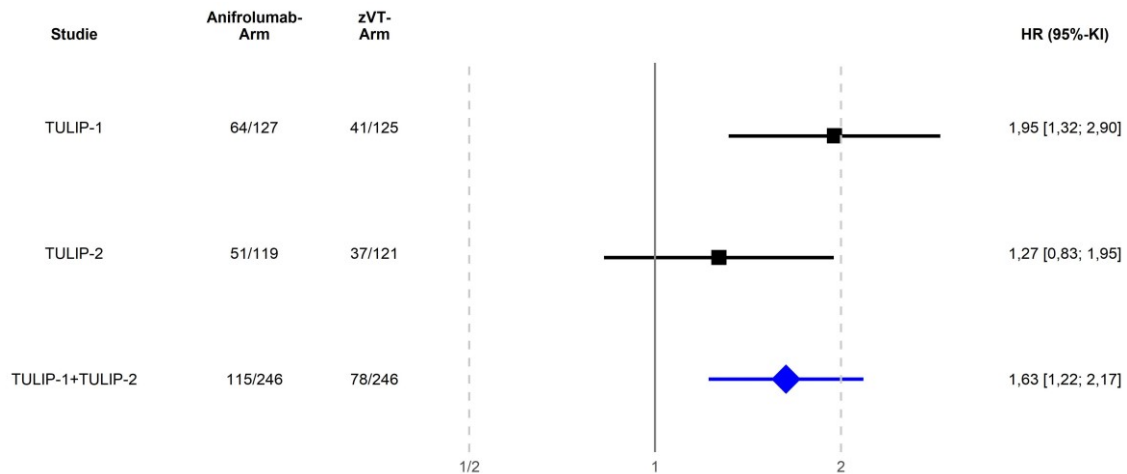


Abbildung 4-9: Forest-Plot für den Endpunkt Zeit bis zum anhaltenden BICLA-Ansprechen bis Woche 52 (TULIP-1, TULIP-2, TULIP-1+TULIP-2, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente)

Der Interaktions-p-Wert zwischen den Studien betrug  $p=0,1511$

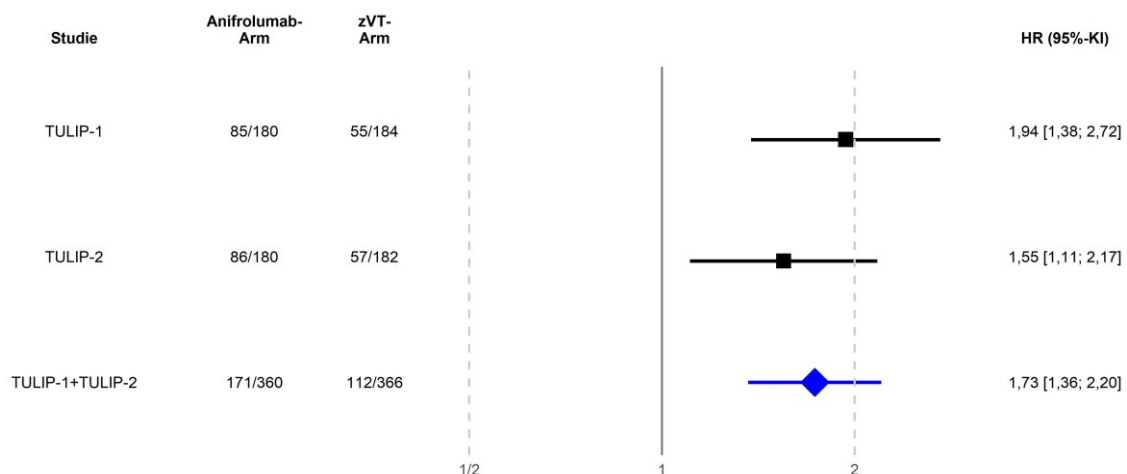


Abbildung 4-10: Forest-Plot für den Endpunkt Zeit bis zum anhaltenden BICLA-Ansprechen bis Woche 52 (TULIP-1, TULIP-2, TULIP-1+TULIP-2, ITT-Population)

Der Interaktions-p-Wert zwischen den Studien betrug  $p=0,3292$

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargestellt.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### 4.3.1.3.1.2.2 Systemic Lupus Erythematosus Responder Index (SRI)

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-60: Operationalisierung von SRI

Studie	Operationalisierung
TULIP-1	<p>Der primäre Wirksamkeits-Endpunkt war das Ansprechen nach SRI(4) (SLE Responder Index) zu Woche 52. Der SRI(4)/(8) ist ein kombinierter Endpunkt bestehend aus den drei folgenden, im SLE etablierten, Messinstrumenten: SLEDAI-2K, BILAG-2004 und PGA. Ein Ansprechen ist wie folgt definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Reduktion des SLEDAI-2K <math>\geq 4/\geq 8</math> Punkte vom Ausgangswert. Eine Reduktion um <math>\geq 4/\geq 8</math> Punkte gilt als erreicht, wenn die Abnahme des Scores im Vergleich zum Ausgangswert mindestens 4/8 Punkte beträgt UND</li> <li>• keine neue BILAG A- oder höchstens eine neue BILAG B-Organbewertung im Vergleich zum Ausgangswert UND</li> <li>• keine Verschlechterung im PGA (maximale Zunahme von <math>&lt; 0,30</math> Punkten vom Ausgangswert auf einer 3-Punktskala) UND</li> <li>• Kein dauerhaftes Abbrechen der Studienbehandlung UND</li> <li>• keine Behandlung durch beschränkt einsetzbare Medikamente über die laut Protokoll erlaubten Dosis-Grenzwerte hinaus.</li> </ul> <p>Der SRI ist evidenzbasiert, beruht auf den Daten der Phase-II-Studie (LBSL02; [25]) und wurde in Zusammenarbeit mit FDA und EMA entwickelt.</p> <p>Der SRI misst die Reduktion der Krankheitsaktivität (SLEDAI-2K-Reduktion <math>\geq 4/\geq 8</math> Punkte), ohne gleichzeitige Verschlechterung in anderen oder demselben Organsystem (keine neuen BILAG A oder höchstens ein neuer BILAG B) und ohne gleichzeitige Verschlechterung der Gesamtbeurteilung des Arztes (keine PGA-Verschlechterung).</p> <p><b>Präsentierte Analysen:</b></p> <p><b>Ansprechrates</b></p> <p>Als präspezifizierte Analyse wird ein Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test, basierend auf der Risikodifferenz und stratifiziert nach SLEDAI-2K-Wert beim Screening (<math>&lt; 10</math> Punkte vs. <math>\geq 10</math> Punkte), OCS-Dosis zu Woche 0 (Tag 1; <math>&lt; 10</math> mg/Tag vs. <math>\geq 10</math> mg/Tag Prednison oder Äquivalent) und dem Ergebnis eines Typ I IFN-Tests (hoch vs. niedrig) dargestellt. Der CMH-Schätzer wird mit 95%-KI und zweiseitigem p-Wert für den Unterschied in den Behandlungsarmen zu Woche 52 dargestellt.</p> <p>Zusätzlich wird jeweils die Anzahl und der Anteil an PatientInnen mit mindestens einem Ereignis dargestellt sowie das RR, OR und RD (jeweils stratifiziert) inkl. Wald-KI und der zum RR zugehörige p-Wert (Wald-Test).</p> <p>Zur Bewertung des Behandlungsunterschieds wird primär das RR herangezogen.</p> <p>Der Verlauf über die Zeit wird grafisch dargestellt.</p> <p>Das HR und zugehörige 95%-KI wurden mittels eines stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modells unter Verwendung der Breslow-Methode berechnet. Zum Vergleich des SRI wurde ein zweiseitiger stratifizierter Log-Rank-Test durchgeführt. Die mediane Ereigniszeit inkl. KI wurde anhand der Kaplan-Meier-Methode berechnet.</p> <p><b>Sensitivitätsanalysen für Ansprechrates</b></p> <p>Um die Robustheit der Analysen nachzuweisen wurden folgende Sensitivitätsanalysen durchgeführt und in Anhang 4-G dargestellt:</p>

Studie	Operationalisierung
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Einfluss eines vorzeitigen Abbruchs der Behandlung (<i>tipping point analysis</i>)</li> <li>• Einfluss von mittleren fehlenden Werten</li> <li>• SRI(5), SRI(6), SRI(7)</li> </ul> <p>Die Methodik dieser Analysen ist in Abschnitt 4.2.5.4 dargestellt.</p> <p>Der SRI(8) wird als eigenständige Auswertung zur Bestätigung der Ergebnisse des SRI inklusive Subgruppen dargestellt.</p>
TULIP-2	Der SRI war ein sekundärer Wirksamkeitsendpunkt in der Studie TULIP-2. Die Analyse erfolgte analog zur Studie TULIP-1.
MUSE	<p>Der primäre Wirksamkeits-Endpunkt war das Ansprechen nach SRI(4) (SLE Responder Index) zum Tag 169. Die Definition des Endpunkts ist bei TULIP-1 angegeben.</p> <p><b>Präsentierte Analysen:</b></p> <p><b>Ansprechrate</b></p> <p>Das präspezifizierte OR wird mithilfe eines logistischen Regressionsmodells bestimmt. Das Modell enthält als Kovariable den Behandlungsarm und Stratifizierungsvariablen. Die Stratifizierungsvariablen SLEDAI-2K-Wert beim Screening (&lt;10 Punkte vs. ≥10 Punkte), OCS-Dosis zu Baseline (&lt;10 mg/Tag vs. ≥10 mg/Tag Prednison oder Äquivalent) und das Ergebnis eines Typ I IFN-Tests (hoch vs. niedrig) beim Screening dargestellt. Der Schätzer wird mit 95%-KI und zweiseitigem p-Wert für den Unterschied in den Behandlungsarmen zu Tag 365 dargestellt.</p> <p>In der Subpopulation der PatientInnen mit einem positiven diagnostischen Testresultat beim Screening werden die Stratifizierungsvariablen SLEDAI-2K-Wert beim Screening und OCS-Dosis zu Baseline in der Analyse berücksichtigt.</p> <p>PatientInnen, bei denen es nicht möglich war, OCS auf &lt;10 mg/Tag und ≤Tag 1-Dosis von Prednison oder bis zum Tag 281 nicht auf eine OCS-Dosis &lt;10 mg/Tag und ≤Tag 1-Dosis bis Tag 365 aufrecht zu erhalten, wurden für diesen Endpunkt als Non-Responder eingestuft.</p> <p>Zusätzlich wird jeweils die Anzahl und der Anteil an PatientInnen mit mindestens einem Ereignis dargestellt sowie das RR und RD inkl. Wald-KI und der zum RR zugehörige p-Wert (Wald-Test).</p> <p>Zur Bewertung des Behandlungsunterschieds wird primär das RR herangezogen.</p> <p>Der Verlauf über die Zeit wird grafisch dargestellt.</p> <p>Ein Ansprechen nach modifiziertem SRI(X) (mSRI) ist wie folgt definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Reduktion des SLEDAI-2K <math>\geq X</math> Punkte vom Ausgangswert. Eine Reduktion um <math>\geq X</math> Punkte gilt als erreicht, wenn die Änderung vom Ausgangswert <math>\leq X</math> beträgt UND</li> <li>• keine neue A- und nicht mehr als 1 neue B-Bewertung für Organbewertungen nach BILAG im Vergleich zum Ausgangswert UND</li> <li>• eine Verbesserung im PGA (Reduktion um <math>\geq 0,30</math> Punkte vom Ausgangswert)</li> </ul> <p>Der SRI(8) wird als eigenständige Auswertung zur Bestätigung der Ergebnisse der SRI inklusive Subgruppen dargestellt.</p>
TULIP SLE LTE	Endpunkt nicht erhoben.

Studie	Operationalisierung
	BILAG: <i>British Isles Lupus Assessment Group of SLE Clinics</i> ; CMH: <i>Cochran-Mantel Haenszel</i> ; EMA: <i>Europäische Arzneimittel-Agentur</i> ; FDA: <i>Food and Drug Administration</i> ; HR: <i>Hazard Ratio</i> ; IFN: <i>Interferon</i> ; KI: <i>Konfidenzintervall</i> ; mSRI: <i>Modifizierter SRI</i> ; OCS: <i>Orales Kortikosteroid</i> ; OR: <i>Odds Ratio</i> ; PGA: <i>Physician Global Assessment</i> ; RD: <i>Risikodifferenz</i> ; RR: <i>Relatives Risiko</i> ; SLE: <i>Systemischer Lupus erythematodes</i> ; SLEDAI: <i>Systemischer Lupus erythematodes Krankheitsaktivitäts-Index</i> ; SLEDAI-2K: <i>SLEDAI – Revised Version</i> ; SRI: <i>Systemic Lupus Erythematosus Responder Index</i> .

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-61: Bewertung des Verzerrungspotenzials für SRI in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
TULIP-1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
TULIP-2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
MUSE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: <i>Intention to Treat</i> ; RCT: <i>Randomisierte kontrollierte Studie</i> ; SRI: <i>Systemic Lupus Erythematosus Responder Index</i> .						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei den Studien TULIP-1 und TULIP-2 handelt es sich um multizentrische, doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte, parallele Studien, in welchen Anifrolumab und Placebo für Prüfarzte und PatientInnen nicht unterscheidbar waren.

MUSE ist eine doppelblinde Studie, in der Anifrolumab und Placebo identisch etikettiert wurden und somit nicht unterscheidbar waren. Daher konnte weder die PatientIn noch Prüfarzte, Studienpersonal und der Sponsor Kenntnis über die verabreichte Therapie erlangen. Diese verblieben über den gesamten Studienzeitraum verblindet.

Der SRI wurde als Wirksamkeitsendpunkt berichtet. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population. Die Einschränkung auf in Deutschland zugelassene Medikamente in einer der dargestellten Subpopulationen hat aus Sicht von AstraZeneca keinen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial. Dies begründet sich auf die gleichmäßige Verteilung der Patienten auf



Anifrolumab bzw. die zVT bezogen auf die Demografie und die Baseline-Merkmale und damit auch auf die zur Randomisierung verwendeten Stratifizierungsfaktoren. Für die Analyse des Endpunkts SRI ergibt sich daher kein Hinweis auf ein mögliches Verzerrungspotenzial.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-62: Deskriptive Darstellung der Einzelkomponenten des Endpunkts SRI(4)-Ansprechrate (TULIP-1+TULIP-2, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente)

Einzelkomponente	Anifrolumab-Arm		zVT-Arm	
	N	n (%)	N	n (%)
SRI(4)-Ansprechrate	246	126 (51,2)	246	100 (40,7)
Keine Verschlechterung im PGA	246	164 (66,7)	246	134 (54,5)
Kein dauerhaftes Abbrechen der Studienbehandlung	246	205 (83,3)	246	180 (73,2)
Keine Behandlung durch beschränkt einsetzbare Medikamente über die laut Protokoll erlaubten Dosis-Grenzwerte hinaus.	246	195 (79,3)	246	174 (70,7)
Reduktion des SLEDAI-2K $\geq$ 4 Punkte vom Ausgangswert	246	127 (51,6)	246	101 (41,1)
Keine Verschlechterung in BILAG <sup>a</sup>	246	167 (67,9)	246	132 (53,7)

a: Keine Verschlechterung in BILAG ist definiert als keine neue BILAG A- oder höchstens eine neue BILAG B-Organbewertung im Vergleich zum Ausgangswert  
 BILAG: *British Isles Lupus Assessment Group of SLE Clinics*; ITT: Intention to Treat; PGA: *Physician Global Assessment*; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SLEDAI: Systemischer Lupus erythematodes Krankheitsaktivitäts-Index; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.

Tabelle 4-63: Deskriptive Darstellung der Einzelkomponenten des Endpunkts SRI(4)-Ansprechrate (TULIP-1+TULIP-2, ITT-Population)

Einzelkomponente	Anifrolumab-Arm		zVT-Arm	
	N	n (%)	N	n (%)
SRI(4)-Ansprechrate	360	188 (52,2)	366	147 (40,2)
Keine Verschlechterung im PGA	360	239 (66,4)	366	200 (54,6)
Kein dauerhaftes Abbrechen der Studienbehandlung	360	298 (82,8)	366	276 (75,4)
Keine Behandlung durch beschränkt einsetzbare Medikamente über die laut Protokoll erlaubten Dosis-Grenzwerte hinaus.	360	284 (78,9)	366	251 (68,6)

Einzelkomponente	Anifrolumab-Arm		zVT-Arm	
	N	n (%)	N	n (%)
Reduktion des SLEDAI-2K $\geq$ 4 Punkte vom Ausgangswert	360	190 (52,8)	366	151 (41,3)
Keine Verschlechterung in BILAG <sup>a</sup>	360	244 (67,8)	366	199 (54,4)

a: Keine Verschlechterung in BILAG ist definiert als keine neue BILAG A- oder höchstens eine neue BILAG B-Organbewertung im Vergleich zum Ausgangswert  
 BILAG: *British Isles Lupus Assessment Group of SLE Clinics*; ITT: Intention to Treat; PGA: *Physician Global Assessment*; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SLEDAI: Systemischer Lupus erythematoses Krankheitsaktivitäts-Index; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.

Tabelle 4-64: Deskriptive Darstellung der Einzelkomponenten des Endpunkts SRI(4)-Ansprechrate (TULIP-1, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente)

Einzelkomponente	Anifrolumab-Arm		zVT-Arm	
	N	n (%)	N	n (%)
SRI(4)-Ansprechrate	127	65 (51,2)	125	55 (44,0)
Keine Verschlechterung im PGA	127	86 (67,7)	125	74 (59,2)
Kein dauerhaftes Abbrechen der Studienbehandlung	127	104 (81,9)	125	97 (77,6)
Keine Behandlung durch beschränkt einsetzbare Medikamente über die laut Protokoll erlaubten Dosis-Grenzwerte hinaus.	127	101 (79,5)	125	90 (72,0)
Reduktion des SLEDAI-2K $\geq$ 4 Punkte vom Ausgangswert	127	66 (52,0)	125	55 (44,0)
Keine Verschlechterung in BILAG <sup>a</sup>	127	87 (68,5)	125	72 (57,6)

a: Keine Verschlechterung in BILAG ist definiert als keine neue BILAG A- oder höchstens eine neue BILAG B-Organbewertung im Vergleich zum Ausgangswert  
 BILAG: *British Isles Lupus Assessment Group of SLE Clinics*; ITT: Intention to Treat; PGA: *Physician Global Assessment*; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SLEDAI: Systemischer Lupus erythematoses Krankheitsaktivitäts-Index; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.

Tabelle 4-65: Deskriptive Darstellung der Einzelkomponenten des Endpunkts SRI(4)-Ansprechrate (TULIP-1, ITT-Population)

Einzelkomponente	Anifrolumab-Arm		zVT-Arm	
	N	n (%)	N	n (%)
SRI(4)-Ansprechrate	180	88 (48,9)	184	79 (42,9)
Keine Verschlechterung im PGA	180	117 (65,0)	184	105 (57,1)
Kein dauerhaftes Abbrechen der Studienbehandlung	180	145 (80,6)	184	146 (79,3)

Einzelkomponente	Anifrolumab-Arm		zVT-Arm	
	N	n (%)	N	n (%)
Keine Behandlung durch beschränkt einsetzbare Medikamente über die laut Protokoll erlaubten Dosis-Grenzwerte hinaus.	180	140 (77,8)	184	128 (69,6)
Reduktion des SLEDAI-2K $\geq$ 4 Punkte vom Ausgangswert	180	89 (49,4)	184	80 (43,5)
Keine Verschlechterung in BILAG <sup>a</sup>	180	119 (66,1)	184	105 (57,1)

a: Keine Verschlechterung in BILAG ist definiert als keine neue BILAG A- oder höchstens eine neue BILAG B-Organbewertung im Vergleich zum Ausgangswert  
 BILAG: *British Isles Lupus Assessment Group of SLE Clinics*; ITT: Intention to Treat; PGA: *Physician Global Assessment*; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SLEDAI: Systemischer Lupus erythematoses Krankheitsaktivitäts-Index; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.

Tabelle 4-66: Deskriptive Darstellung der Einzelkomponenten des Endpunkts SRI(4)-Ansprechrate (TULIP-2, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente)

Einzelkomponente	Anifrolumab-Arm		zVT-Arm	
	N	n (%)	N	n (%)
SRI(4)-Ansprechrate	119	61 (51,3)	121	45 (37,2)
Keine Verschlechterung im PGA	119	78 (65,5)	121	60 (49,6)
Kein dauerhaftes Abbrechen der Studienbehandlung	119	101 (84,9)	121	83 (68,6)
Keine Behandlung durch beschränkt einsetzbare Medikamente über die laut Protokoll erlaubten Dosis-Grenzwerte hinaus.	119	94 (79,0)	121	84 (69,4)
Reduktion des SLEDAI-2K $\geq$ 4 Punkte vom Ausgangswert	119	61 (51,3)	121	46 (38,0)
Keine Verschlechterung in BILAG <sup>a</sup>	119	80 (67,2)	121	60 (49,6)

a: Keine Verschlechterung in BILAG ist definiert als keine neue BILAG A- oder höchstens eine neue BILAG B-Organbewertung im Vergleich zum Ausgangswert  
 BILAG: *British Isles Lupus Assessment Group of SLE Clinics*; ITT: Intention to Treat; PGA: *Physician Global Assessment*; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SLEDAI: Systemischer Lupus erythematoses Krankheitsaktivitäts-Index; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.

Tabelle 4-67: Deskriptive Darstellung der Einzelkomponenten des Endpunkts SRI(4)-Ansprechrate (TULIP-2, ITT-Population)

Einzelkomponente	Anifrolumab-Arm		zVT-Arm	
	N	n (%)	N	n (%)
SRI(4)-Ansprechrate	180	100 (55,6)	182	68 (37,4)

Einzelkomponente	Anifrolumab-Arm		zVT-Arm	
	N	n (%)	N	n (%)
Keine Verschlechterung im PGA	180	122 (67,8)	182	95 (52,2)
Kein dauerhaftes Abbrechen der Studienbehandlung	180	153 (85,0)	182	130 (71,4)
Keine Behandlung durch beschränkt einsetzbare Medikamente über die laut Protokoll erlaubten Dosis-Grenzwerte hinaus.	180	144 (80,0)	182	123 (67,6)
Reduktion des SLEDAI-2K $\geq$ 4 Punkte vom Ausgangswert	180	101 (56,1)	182	71 (39,0)
Keine Verschlechterung in BILAG <sup>a</sup>	180	125 (69,4)	182	94 (51,6)

a: Keine Verschlechterung in BILAG ist definiert als keine neue BILAG A- oder höchstens eine neue BILAG B-Organbewertung im Vergleich zum Ausgangswert  
 BILAG: *British Isles Lupus Assessment Group of SLE Clinics*; ITT: Intention to Treat; PGA: *Physician Global Assessment*; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SLEDAI: Systemischer Lupus erythematodes Krankheitsaktivitäts-Index; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.

Tabelle 4-68: Ansprechrate für SRI(4) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zu Woche 52 (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, TULIP-1, TULIP-2, MUSE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente)

Studie	Anifrolumab-Arm		zVT-Arm		Behandlungseffekt	
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI]; p-Wert RD [95%-KI]; p-Wert	CMH [95%-KI] p-Wert
<b>SRI(4)-Ansprechrate</b>						
TULIP-1+ TULIP-2+ MUSE	315	168 (53,3)	321	130 (40,5)	<b>1,34 [1,13; 1,58], 0,0008</b> <b>1,73 [1,26; 2,38], 0,0008</b> <b>13,52 [5,77; 21,26],</b> <b>0,0006</b>	N.B. [N.B.; N.B.] N.B.
TULIP-1	127	65 (51,2)	125	55 (44,0)	1,16 [0,90; 1,50], 0,2608 1,32 [0,81; 2,18], 0,2669 7,08 [-5,36; 19,52], 0,2647	6,74 [-5,51; 18,98] 0,2807
TULIP-2	119	61 (51,3)	121	45 (37,2)	<b>1,36 [1,01; 1,84], 0,0452</b> <b>1,72 [1,02; 2,89], 0,0406</b> <b>13,33 [0,70; 25,96],</b> <b>0,0386</b>	<b>13,43 [0,97; 25,89]</b> <b>0,0347</b>
MUSE	69	42 (60,9)	75	30 (40,0)	<b>1,67 [1,19; 2,36], 0,0034</b> <b>2,95 [1,44; 6,07], 0,0032</b> <b>25,24 [9,79; 40,70],</b> <b>0,0014</b>	N.B. [N.B.; N.B.] N.B.

Studie	Anifrolumab-Arm		zVT-Arm		Behandlungseffekt	
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI]; p-Wert RD [95%-KI]; p-Wert	CMH [95%-KI] p-Wert
<p>RR, OR und RD wurden mittels Mantel-Haenszel Methode berechnet.            KIs und p-Werte wurden mittels Normalapproximation (Wald) berechnet. Die Responderraten (%), die Risikodifferenz und 95%-KI wurden mittels eines stratifizierten Cochran-Mantel-Haenszel-Modells mit Stratifizierungsfaktoren berechnet. Stratifizierungsfaktoren: SLEDAI-2K Score zum Screening (&lt;10 Punkte vs. ≥10 Punkte), OCS-Dosis zu Woche 0 (&lt;10 mg/Tag vs. ≥10 mg/Tag Prednison oder Äquivalent) und Typ I Interferon Gensignaturtestergebnis zum Screening (hoch vs. niedrig). Für die Meta-Analyse wurde zusätzlich nach Studie (TULIP-1, TULIP-2, MUSE) stratifiziert.            CMH: Cochran-Mantel Haenszel; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; N.B.: Nicht berechenbar; OCS: Orales Kortikosteroid; OR: <i>Odds Ratio</i>; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SLEDAI: Systemischer Lupus erythematoses Krankheitsaktivitäts-Index; SLEDAI-2K: SLEDAI – <i>Revised Version</i>; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.</p>						

Tabelle 4-69: Ansprechrate für SRI(4) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zu Woche 52 (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, TULIP-1, TULIP-2, MUSE, ITT-Population)

Studie	Anifrolumab-Arm		zVT-Arm		Behandlungseffekt	
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI]; p-Wert RD [95%-KI]; p-Wert	CMH [95%-KI] p-Wert
<b>SRI(4)-Ansprechrate</b>						
TULIP-1+ TULIP-2+ MUSE	459	250 (54,5)	468	188 (40,2)	<b>1,37 [1,19; 1,57], &lt;0,0001</b> <b>1,81 [1,39; 2,35], &lt;0,0001</b> <b>14,70 [8,31; 21,08],</b> <b>&lt;0,0001</b>	N.B. [N.B.; N.B.] N.B.
TULIP-1	180	88 (48,9)	184	79 (42,9)	1,14 [0,91; 1,43], 0,2453 1,27 [0,85; 1,92], 0,2475 6,12 [-4,22; 16,46], 0,2460	6,01 [-4,18; 16,20] 0,2477
TULIP-2	180	100 (55,6)	182	68 (37,4)	<b>1,49 [1,18; 1,87], 0,0006</b> <b>2,11 [1,38; 3,22], 0,0005</b> <b>18,27 [8,17; 28,36],</b> <b>0,0004</b>	<b>18,21 [8,10; 28,32]</b> <b>0,0004</b>
MUSE	99	62 (62,6)	102	41 (40,2)	<b>1,62 [1,21; 2,16], 0,0012</b> <b>2,74 [1,52; 4,94], 0,0008</b> <b>23,92 [10,65; 37,18],</b> <b>0,0004</b>	N.B. [N.B.; N.B.] N.B.
<p>RR, OR und RD wurden mittels Mantel-Haenszel Methode berechnet.            KIs und p-Werte wurden mittels Normalapproximation (Wald) berechnet. Die Responderraten (%), die Risikodifferenz und 95%-KI wurden mittels eines stratifizierten Cochran-Mantel-Haenszel-Modells mit Stratifizierungsfaktoren berechnet. Stratifizierungsfaktoren: SLEDAI-2K Score zum Screening (&lt;10 Punkte vs. ≥10 Punkte), OCS-Dosis zu Woche 0 (&lt;10 mg/Tag vs. ≥10 mg/Tag Prednison oder Äquivalent) und Typ I Interferon Gensignaturtestergebnis zum Screening (hoch vs. niedrig). Für die Meta-Analyse wurde zusätzlich nach Studie (TULIP-1, TULIP-2, MUSE) stratifiziert.            CMH: Cochran-Mantel Haenszel; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; N.B.: Nicht berechenbar; OCS: Orales Kortikosteroid; OR: <i>Odds Ratio</i>; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SLEDAI: Systemischer Lupus erythematoses Krankheitsaktivitäts-Index; SLEDAI-2K: SLEDAI – <i>Revised Version</i>; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.</p>						

Für den SRI(4) beträgt das RR der Meta-Analyse 1,34 (95%-KI: 1,13; 1,58, p=0,0008) für die Population, die in Deutschland zugelassene Medikamente erhielt. Der Unterschied ist statistisch signifikant zugunsten von Anifrolumab.

Für die ITT-Population beträgt das RR der Meta-Analyse 1,37 (95%-KI: 1,19; 1,57; p<0,0001). Der Unterschied ist statistisch signifikant zugunsten von Anifrolumab.

Tabelle 4-70: Ansprechrate für SRI(8) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zu Woche 52 (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, TULIP-1, TULIP-2, MUSE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente)

Studie	Anifrolumab-Arm		zVT-Arm		Behandlungseffekt	
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI]; p-Wert RD [95%-KI]; p-Wert	CMH [95%-KI] p-Wert
<b>SRI(8)-Ansprechrate</b>						
TULIP-1+ TULIP-2+ MUSE	300	89 (29,7)	307	46 (15,0)	<b>2,04 [1,48; 2,81], &lt;0,0001</b> <b>2,50 [1,67; 3,75], &lt;0,0001</b> <b>15,46 [8,86; 22,05], &lt;0,0001</b>	N.B. [N.B.; N.B.] N.B.
TULIP-1	122	37 (30,3)	120	18 (15,0)	<b>2,00 [1,22; 3,29], 0,0063</b> <b>2,40 [1,28; 4,47], 0,0060</b> <b>15,45 [4,84; 26,06], 0,0043</b>	<b>15,39 [4,42; 26,36]</b> <b>0,0059</b>
TULIP-2	109	31 (28,4)	112	17 (15,2)	<b>1,92 [1,12; 3,29], 0,0177</b> <b>2,29 [1,17; 4,48], 0,0160</b> <b>13,84 [2,87; 24,82], 0,0135</b>	<b>13,79 [2,54; 25,04]</b> <b>0,0163</b>
MUSE	69	21 (30,4)	75	11 (14,7)	<b>2,32 [1,20; 4,48], 0,0122</b> <b>3,18 [1,31; 7,72], 0,0108</b> <b>17,93 [4,86; 31,00], 0,0072</b>	N.B. [N.B.; N.B.] N.B.
RR, OR und RD wurden mittels Mantel-Haenszel Methode berechnet. KIs und p-Werte wurden mittels Normalapproximation (Wald) berechnet. Die Responderraten (%), die Risikodifferenz und 95%-KI wurden mittels eines stratifizierten Cochran-Mantel-Haenszel-Modells mit Stratifizierungsfaktoren berechnet. Stratifizierungsfaktoren: SLEDAI-2K Score zum Screening (<10 Punkte vs. ≥10 Punkte), OCS-Dosis zu Woche 0 (<10 mg/Tag vs. ≥10 mg/Tag Prednison oder Äquivalent) und Typ I Interferon Gensignaturtestergebnis zum Screening (hoch vs. niedrig). Für die Meta-Analyse wurde zusätzlich nach Studie (TULIP-1, TULIP-2, MUSE) stratifiziert. CMH: Cochran-Mantel Haenszel; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; N.B.: Nicht berechenbar; OCS: Orales Kortikosteroid; OR: <i>Odds Ratio</i> ; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SLEDAI: Systemischer Lupus erythematodes Krankheitsaktivitäts-Index; SLEDAI-2K: SLEDAI – <i>Revised Version</i> ; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.						

Tabelle 4-71: Ansprechrate für SRI(8) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zu Woche 52 (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, TULIP-1, TULIP-2, MUSE, ITT-Population)

Studie	Anifrolumab-Arm		zVT-Arm		Behandlungseffekt	
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI]; p-Wert RD [95%-KI]; p-Wert	CMH [95%-KI] p-Wert
<b>SRI(8)-Ansprechrate</b>						
TULIP-1+ TULIP-2+ MUSE	438	133 (30,4)	443	78 (17,6)	1,75 [1,37; 2,25], <0,0001 2,08 [1,51; 2,87], <0,0001 13,10 [7,51; 18,69], <0,0001	N.B. [N.B.; N.B.] N.B.
TULIP-1	173	51 (29,5)	174	29 (16,7)	1,78 [1,19; 2,67], 0,0054 2,08 [1,25; 3,48], 0,0050 13,00 [4,14; 21,87], 0,0040	13,04 [3,95; 22,13] 0,0049
TULIP-2	166	50 (30,1)	167	33 (19,8)	1,54 [1,05; 2,26], 0,0281 1,78 [1,07; 2,95], 0,0265 10,56 [1,35; 19,77], 0,0246	10,66 [1,17; 20,16] 0,0277
MUSE	99	32 (32,3)	102	16 (15,7)	2,18 [1,26; 3,77], 0,0054 2,80 [1,38; 5,68], 0,0044 17,53 [6,05; 29,01], 0,0028	N.B. [N.B.; N.B.] N.B.
RR, OR und RD wurden mittels Mantel-Haenszel Methode berechnet. KIs und p-Werte wurden mittels Normalapproximation (Wald) berechnet. Die Responderraten (%), die Risikodifferenz und 95%-KI wurden mittels eines stratifizierten Cochran-Mantel-Haenszel-Modells mit Stratifizierungsfaktoren berechnet. Stratifizierungsfaktoren: SLEDAI-2K Score zum Screening (<10 Punkte vs. ≥10 Punkte), OCS-Dosis zu Woche 0 (<10 mg/Tag vs. ≥10 mg/Tag Prednison oder Äquivalent) und Typ I Interferon Gensignaturtestergebnis zum Screening (hoch vs. niedrig). Für die Meta-Analyse wurde zusätzlich nach Studie (TULIP-1, TULIP-2, MUSE) stratifiziert. CMH: Cochran-Mantel Haenszel; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; N.B.: Nicht berechenbar; OCS: Orales Kortikosteroid; OR: <i>Odds Ratio</i> ; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SLEDAI: Systemischer Lupus erythematodes Krankheitsaktivitäts-Index; SLEDAI-2K: SLEDAI – <i>Revised Version</i> ; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.						

Für den SRI(8) beträgt das RR der Meta-Analyse 2,04 (95%-KI: 1,48; 2,81; p<0,0001) für die Population, die in Deutschland zugelassene Medikamente erhielt. Der Unterschied ist statistisch signifikant zugunsten von Anifrolumab.

Für die ITT-Population beträgt das RR der Meta-Analyse 1,75 (95%-KI: 1,37; 2,25; p<0,0001). Der Unterschied ist statistisch signifikant zugunsten von Anifrolumab.

### SRI-Fazit:

Für den SRI(4)/SRI(8) steigt die Ansprech-Wahrscheinlichkeit um 34%/104% bei PatientInnen, die mit in Deutschland zugelassenen Medikamenten behandelt wurden.

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ*

zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

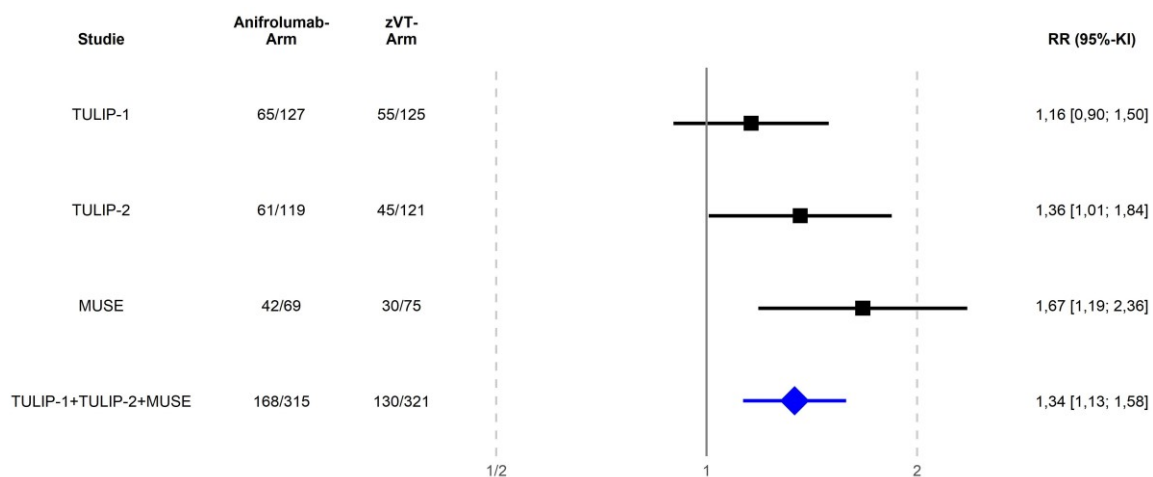


Abbildung 4-11: Forest-Plot für den Endpunkt SRI(4)-Ansprechrate (TULIP-1, TULIP-2, MUSE, TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente)

Der Interaktions-p-Wert zwischen den Studien betrug  $p=0,4321$

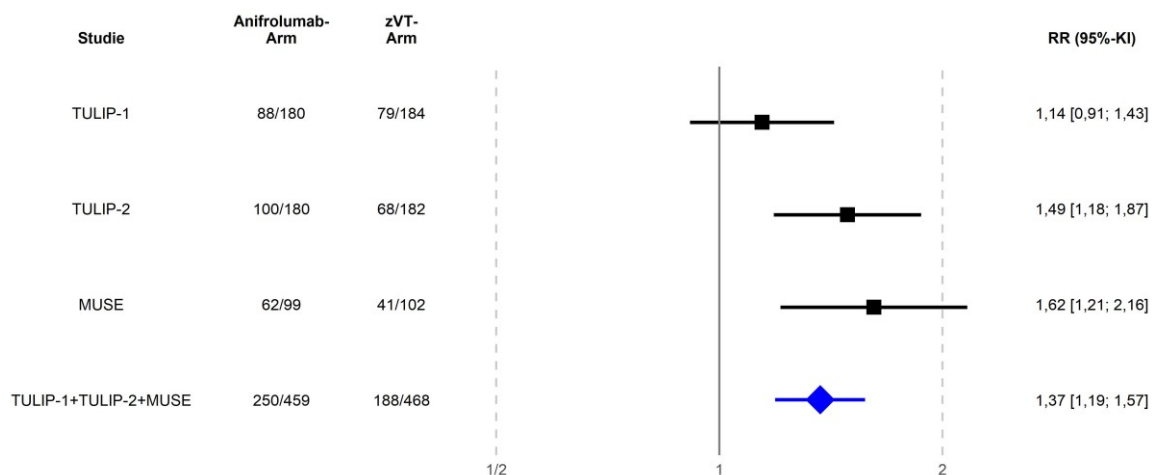


Abbildung 4-12: Forest-Plot für den Endpunkt SRI(4)-Ansprechrate (TULIP-1, TULIP-2, MUSE, TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population)

Der Interaktions-p-Wert zwischen den Studien betrug  $p=0,1423$



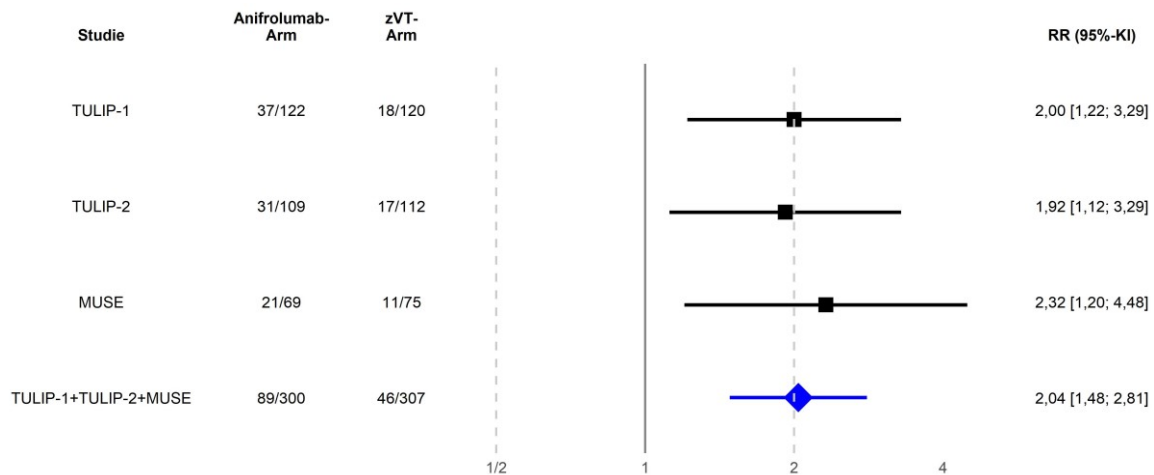


Abbildung 4-13: Forest-Plot für den Endpunkt SRI(8)-Ansprechrates (TULIP-1, TULIP-2, MUSE, TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente)

Der Interaktions-p-Wert zwischen den Studien betrug  $p=0,9665$

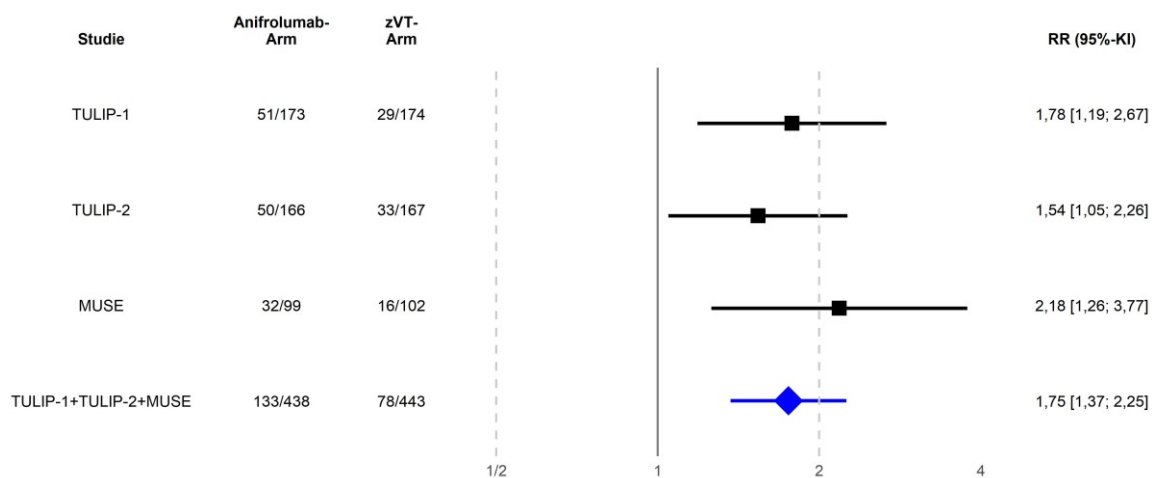


Abbildung 4-14: Forest-Plot für den Endpunkt SRI(8)-Ansprechrates (TULIP-1, TULIP-2, MUSE, TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population)

Der Interaktions-p-Wert zwischen den Studien betrug  $p=0,6566$

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargestellt.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### 4.3.1.3.1.2.3 British Isles Lupus Assessment Group (BILAG)-2004

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-72: Operationalisierung von BILAG-2004

Studie	Operationalisierung
TULIP-1	<p>Der <i>British Isles Lupus Assessment Group</i> (BILAG)-2004 setzt sich aus 97 Items in neun definierten Organsystemen (allgemeine körperliche Verfassung, Haut und Schleimhäute, Gehirn und Nervensystem, Muskulatur und Skelett, Herz und Lunge, Verdauungstrakt, Augen, Nieren und Blut) zusammen. Er vergleicht die letzten 4 Wochen mit den 4 Wochen davor. Jedes Item wird mit einem Score von 0-4 (0: nicht vorhanden; 1: verbessert; 2: unverändert, 3: schlechter und 4: neu aufgetreten) bewertet und jedes der neun Systeme kategorisiert in: A, B, C, D, oder E.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• A: Sehr aktive Erkrankung, bei der eine Behandlung mittels Immunsuppressiva und/oder Prednison &gt;20 mg/Tag oder vergleichbarem Medikament benötigt wird</li> <li>• B: Moderate Erkrankung mit niedrigerer Dosis oraler Kortikosteroide, topischer Kortikosteroide, topischer Immunsuppressiva, Antimalariamittel und/oder NSAR</li> <li>• C: Leichte, stabile Erkrankung</li> <li>• D: Keine Krankheitsaktivität, aber das Organsystem war bereits früher betroffen</li> <li>• E: Keine aktuelle oder frühere Krankheitsaktivität.</li> </ul> <p>Der BILAG dient zur Erfassung bzw. dem Ausschluss von Krankheitsschüben während des Beobachtungszeitraums [52]. Ein Schub ist definiert als das Hinzukommen einer neuen Kategorie A oder zwei neuer Kategorien B.</p> <p>Obwohl der BILAG-2004 nach dem ITT-Prinzip entwickelt wurde, hat die Behandlung keinen Einfluss auf den Scoring-Index. Nur das Vorhandensein von aktiven Manifestationen beeinflusst den Scoring-Index.</p> <p><b>Präsentierte Analysen:</b></p> <p><b>MCR-Rate</b></p> <p>Die <i>Major Clinical Response</i> (MCR) dient dazu, ein anhaltendes Ansprechen zu bewerten (für PatientInnen, die das Prüfmedikament 52 Wochen lang erhielten). Ein Ansprechen ist wie folgt definiert: für PatientInnen mit aktiver Erkrankung (<math>\geq 1</math> BILAG-2004 A- oder <math>\geq 2</math> BILAG-2004 B-Bewertungen) zu Baseline:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• BILAG-2004 hat sich zu Woche 24 verbessert und</li> <li>• die Verbesserung war von einer Dauer von mind. sechs Monaten.</li> </ul> <p>Eine PatientIn ist ein MCR-Responder, wenn zu Woche 24 eine geringe Krankheitsaktivität vorliegt (BILAG-2004 C-Bewertung oder besser und keine neuen BILAG-2004 A oder BILAG-2004 B-Bewertungen) und das Ansprechen in den Wochen 24 bis 52 anhielt (keine neuen BILAG-A/B-Bewertungen).</p> <p>Als präspezifizierte Analyse wird ein Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test herangezogen, wie für den primären Endpunkt SRI(4) in 4.3.1.3.1.2.2 beschrieben. Der CMH-Schätzer wird mit 95%-KI und zweiseitigem p-Wert für den Unterschied in den Behandlungsarmen zu Woche 52 dargestellt.</p> <p>Zusätzlich wird jeweils die Anzahl und der Anteil an PatientInnen mit mindestens einem Ereignis dargestellt sowie das RR, OR und RD (jeweils stratifiziert) inkl. Wald-KI und der zum RR zugehörige p-Wert (Wald-Test).</p> <p>Zur Bewertung des Behandlungsunterschieds wird primär das RR herangezogen.</p>

Studie	Operationalisierung
	<p><b>PCR-Rate</b></p> <p>Ein <i>Partial Clinical Response</i> (PCR) ist definiert als höchstens eine BILAG-2004 B-Bewertung (oder besser) zu Woche 24 und ein anhaltendes Ansprechen ohne eine neue BILAG-2004 A-Bewertung oder mehr als eine neue BILAG-2004 B-Bewertung bis Woche 52.</p> <p>Als präspezifizierte Analyse wird ein Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test herangezogen, wie für den primären Endpunkt SRI(4) in 4.3.1.3.1.2.2 beschrieben. Der CMH-Schätzer wird mit 95%-KI und zweiseitigem p-Wert für den Unterschied in den Behandlungsarmen zu Woche 52 dargestellt.</p> <p>Zusätzlich wird jeweils die Anzahl und der Anteil an PatientInnen mit mindestens einem Ereignis dargestellt sowie das RR, OR und RD (jeweils stratifiziert) inkl. Wald-KI und der zum RR zugehörige p-Wert (Wald-Test).</p> <p>Zur Bewertung des Behandlungsunterschieds wird primär das RR herangezogen.</p> <p><b>BILAG-2004-Globaler-Score</b></p> <p>Der BILAG-2004-Globaler-Score wird berechnet durch Zusammenaddieren der numerischen Score-Äquivalente für jedes Organsystem, wobei diese als: A=12, B=8, C=1, D=0, und E=0 vorgegeben sind.</p> <p>Zur Analyse des Endpunkts wird ein MMRM mit fixen Effekten für die Baseline-Werte, Behandlungsgruppe, Visite, Interaktion zwischen Behandlung und Visite und den Stratifizierungsvariablen berechnet. Zusätzlich wird das Hodges' g dargestellt.</p> <p>Der Verlauf über die Zeit wird grafisch dargestellt.</p> <p>Als Responderanalyse wird die BILAG-2004-Globaler-Score Verbesserung <math>\geq 15\%</math> dargestellt. Da ein maximaler BILAG-2004 Score nicht realistisch erreichbar ist, wird für die Ableitung der 15%-Verbesserung pro Analyse der höchste verfügbare Wert der analysierten Population als Maximum verwendet und davon eine 15%-Verbesserung bestimmt.</p> <p><b>Rate der PatientInnen mit BILAG-2004 (A und B) nach Organsystem</b></p> <p>Es wird jeweils die Anzahl und der Anteil an PatientInnen mit mindestens einem Ereignis dargestellt sowie das RR, OR, RD (jeweils stratifiziert) und CMH, basierend auf der Risikodifferenz inkl. Wald-KI, und der zum RR zugehörige p-Wert (Wald-Test).</p> <p>Zur Bewertung des Behandlungsunterschieds wird primär das RR herangezogen.</p>
TULIP-2	<p><b>MCR-Rate</b></p> <p>Die Analyse erfolgte analog zur Studie TULIP-1.</p> <p><b>PCR-Rate</b></p> <p>Die Analyse erfolgte analog zur Studie TULIP-1.</p> <p><b>BILAG-2004-Globaler-Score</b></p> <p>Die Analyse erfolgte analog zur Studie TULIP-1.</p> <p><b>BILAG-2004 nach Organsystem</b></p> <p>Die Analyse erfolgte analog zur Studie TULIP-1.</p>
MUSE	<p><b>MCR-Rate</b></p> <p>Die Analyse erfolgte analog zur Studie TULIP-1.</p> <p><b>PCR-Rate</b></p> <p>Die Analyse erfolgte analog zur Studie TULIP-1.</p> <p><b>BILAG-2004-Globaler-Score</b></p> <p>Die Analyse erfolgte analog zur Studie TULIP-1.</p> <p><b>BILAG-2004 nach Organsystem</b></p> <p>Es wird keine Analyse nach Organsystem präsentiert.</p>

Studie	Operationalisierung
TULIP SLE LTE	Endpunkt nicht erhoben.
BILAG: <i>British Isles Lupus Assessment Group of SLE Clinics</i> ; CMH: <i>Cochran-Mantel Haenszel</i> ; ITT: <i>Intention to Treat</i> ; KI: <i>Konfidenzintervall</i> ; MCR: <i>Major Clinical Response</i> ; MMRM: <i>Mixed Model Repeated Measurement</i> ; NSAR: <i>Nicht-steroidale Antirheumatika</i> ; OR: <i>Odds Ratio</i> ; PCR: <i>Partial Clinical Response</i> ; RD: <i>Risikodifferenz</i> ; RR: <i>Relatives Risiko</i> ; SRI: <i>Systemic Lupus Erythematosus Responder Index</i> .	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-73: Bewertung des Verzerrungspotenzials für BILAG-2004 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
TULIP-1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
TULIP-2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
MUSE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
BILAG: <i>British Isles Lupus Assessment Group of SLE Clinics</i> ; ITT: <i>Intention to Treat</i> ; RCT: <i>Randomisierte kontrollierte Studie</i> .						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei den Studien TULIP-1 und TULIP-2 handelt es sich um multizentrische, doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte, parallele Studien, in welchen Anifrolumab und Placebo für Prüfarzte und PatientInnen nicht unterscheidbar waren.

MUSE ist eine doppelblinde Studie, in der Anifrolumab und Placebo identisch etikettiert wurden und somit nicht unterscheidbar waren. Daher konnten weder die PatientIn noch Prüfarzte, Studienpersonal und der Sponsor Kenntnis über die verabreichte Therapie erlangen. Diese verblieben über den gesamten Studienzeitraum verblindet.

Der BILAG-2004 wurde als Wirksamkeitsendpunkt berichtet. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population. Die Einschränkung auf in Deutschland zugelassene Medikamente in einer der dargestellten Subpopulationen hat aus Sicht von AstraZeneca keinen Einfluss auf das

Verzerrungspotenzial. Dies begründet sich auf die gleichmäßige Verteilung der Patienten auf Anifrolumab bzw. auf die zVT bezogen auf die Demografie und die Baseline-Merkmale und damit auch auf die zur Randomisierung verwendeten Stratifizierungsfaktoren. Für die Analyse des Endpunkts BILAG-2004 ergibt sich daher kein Hinweis auf ein mögliches Verzerrungspotenzial.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-74: Ansprechrate für MCR, BILAG-2004 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zu Woche 52 (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, TULIP-1, TULIP-2, MUSE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente)

Studie	Anifrolumab-Arm		zVT-Arm		Behandlungseffekt	
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI]; p-Wert RD [95%-KI]; p-Wert	CMH [95%-KI] p-Wert
<b>Erhebliches klinisches Ansprechen (MCR)-Ansprechrate</b>						
TULIP-1+ TULIP-2+ MUSE	315	67 (21,3)	321	38 (11,8)	<b>1,77 [1,22; 2,55], 0,0024 2,01 [1,29; 3,13], 0,0021 9,12 [3,42; 14,83], 0,0017</b>	N.B. [N.B.; N.B.] N.B.
TULIP-1	127	30 (23,6)	125	23 (18,4)	1,28 [0,79; 2,08], 0,3121 1,38 [0,74; 2,55], 0,3102 5,22 [-4,83; 15,27], 0,3084	4,68 [-5,86; 15,22] 0,3841
TULIP-2	119	25 (21,0)	121	10 (8,3)	<b>2,38 [1,20; 4,73], 0,0132 2,84 [1,27; 6,34], 0,0110 11,78 [3,04; 20,52], 0,0083</b>	<b>12,53 [2,72; 22,34] 0,0123</b>
MUSE	69	12 (17,4)	75	5 (6,7)	<b>2,98 [1,02; 8,74], 0,0464 3,38 [1,05; 10,90], 0,0414 11,61 [1,07; 22,15], 0,0308</b>	N.B. [N.B.; N.B.] N.B.
RR, OR und RD wurden mittels Mantel-Haenszel Methode berechnet. KIs und p-Werte wurden mittels Normalapproximation (Wald) berechnet. Die Responderraten (%), die Risikodifferenz und 95%-KI wurden mittels eines stratifizierten Cochran-Mantel-Haenszel-Modells mit Stratifizierungsfaktoren berechnet. Stratifizierungsfaktoren: SLEDAI-2K Score zum Screening (<10 Punkte vs. ≥10 Punkte), OCS-Dosis zu Woche 0 (<10 mg/Tag vs. ≥10 mg/Tag Prednison oder Äquivalent) und Typ I Interferon Gensignaturtestergebnis zum Screening (hoch vs. niedrig). Für die Meta-Analyse wurde zusätzlich nach Studie (TULIP-1, TULIP-2, MUSE) stratifiziert. CMH: Cochran-Mantel Haenszel; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; MCR: <i>Major Clinical Response</i> ; N.B.: Nicht berechenbar; OCS: Orales Kortikosteroid; OR: <i>Odds Ratio</i> ; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SLEDAI: Systemischer Lupus erythematodes Krankheitsaktivitäts-Index; SLEDAI-2K: SLEDAI – <i>Revised Version</i> ; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.						

Tabelle 4-75: Ansprechrate für MCR, BILAG-2004 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zu Woche 52 (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, TULIP-1, TULIP-2, MUSE, ITT-Population)

Studie	Anifrolumab-Arm		zVT-Arm		Behandlungseffekt	
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI]; p-Wert RD [95%-KI]; p-Wert	CMH [95%-KI] p-Wert
<b>Erhebliches klinisches Ansprechen (MCR)-Ansprechrate</b>						
TULIP-1+ TULIP-2+ MUSE	459	96 (20,9)	468	56 (12,0)	<b>1,75 [1,30; 2,37], 0,0003</b> <b>1,98 [1,37; 2,84], 0,0002</b> <b>9,03 [4,30; 13,75], 0,0002</b>	N.B. [N.B.; N.B.] N.B.
TULIP-1	180	40 (22,2)	184	29 (15,8)	1,41 [0,91; 2,17], 0,1200 1,52 [0,90; 2,58], 0,1192 6,45 [-1,62; 14,52], 0,1173	6,27 [-2,18; 14,71] 0,1458
TULIP-2	180	37 (20,6)	182	20 (11,0)	<b>1,89 [1,15; 3,11], 0,0114</b> <b>2,19 [1,20; 4,01], 0,0105</b> <b>9,77 [2,44; 17,09], 0,0090</b>	<b>9,86 [1,89; 17,82]</b> <b>0,0153</b>
MUSE	99	19 (19,2)	102	7 (6,9)	<b>2,81 [1,23; 6,43], 0,0145</b> <b>3,24 [1,28; 8,20], 0,0134</b> <b>12,41 [3,15; 21,68],</b> <b>0,0087</b>	N.B. [N.B.; N.B.] N.B.
RR, OR und RD wurden mittels Mantel-Haenszel Methode berechnet. KIs und p-Werte wurden mittels Normalapproximation (Wald) berechnet. Die Responderraten (%), die Risikodifferenz und 95%-KI wurden mittels eines stratifizierten Cochran-Mantel-Haenszel-Modells mit Stratifizierungsfaktoren berechnet. Stratifizierungsfaktoren: SLEDAI-2K Score zum Screening (<10 Punkte vs. ≥10 Punkte), OCS-Dosis zu Woche 0 (<10 mg/Tag vs. ≥10 mg/Tag Prednison oder Äquivalent) und Typ I Interferon Gensignaturtestergebnis zum Screening (hoch vs. niedrig). Für die Meta-Analyse wurde zusätzlich nach Studie (TULIP-1, TULIP-2, MUSE) stratifiziert. CMH: Cochran-Mantel Haenszel; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; MCR: <i>Major Clinical Response</i> ; N.B.: Nicht berechenbar; OCS: Orales Kortikosteroid; OR: <i>Odds Ratio</i> ; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SLEDAI: Systemischer Lupus erythematodes Krankheitsaktivitäts-Index; SLEDAI-2K: SLEDAI – <i>Revised Version</i> ; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.						

Für den Endpunkt erhebliches klinisches Ansprechen (MCR) beträgt das RR der Meta-Analyse 1,77 (95%-KI: 1,22; 2,55; p=0,0024) für die Population, die in Deutschland zugelassene Medikamente erhielt. Der Unterschied ist statistisch signifikant zugunsten von Anifrolumab.

Für die ITT-Population beträgt das RR der Meta-Analyse 1,75 (95%-KI: 1,30; 2,37; p=0,0003). Der Unterschied ist statistisch signifikant zugunsten von Anifrolumab.

Tabelle 4-76: Ansprechrate für PCR, BILAG-2004 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zu Woche 52 (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, TULIP-1, TULIP-2, MUSE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente)

Studie	Anifrolumab-Arm		zVT-Arm		Behandlungseffekt	
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI]; p-Wert RD [95%-KI]; p-Wert	CMH [95%-KI] p-Wert
<b>Teilweises klinisches Ansprechen (PCR)-Ansprechrate</b>						
TULIP-1+ TULIP-2+ MUSE	315	148 (47,0)	321	123 (38,3)	<b>1,24 [1,03; 1,49], 0,0220</b> <b>1,46 [1,06; 2,01], 0,0211</b> <b>9,14 [1,43; 16,84], 0,0201</b>	N.B. [N.B.; N.B.] N.B.
TULIP-1	127	61 (48,0)	125	54 (43,2)	1,12 [0,86; 1,46], 0,4126 1,23 [0,75; 2,02], 0,4165 5,16 [-7,25; 17,56], 0,4152	4,35 [-7,87; 16,56] 0,4853
TULIP-2	119	58 (48,7)	121	46 (38,0)	1,29 [0,95; 1,75], 0,0996 1,56 [0,93; 2,62], 0,0939 10,89 [-1,74; 23,51], 0,0910	10,53 [-1,98; 23,05] 0,0990
MUSE	69	29 (42,0)	75	23 (30,7)	1,46 [0,92; 2,31], 0,1074 1,81 [0,89; 3,69], 0,1005 13,27 [-2,25; 28,79], 0,0938	N.B. [N.B.; N.B.] N.B.
RR, OR und RD wurden mittels Mantel-Haenszel Methode berechnet. KIs und p-Werte wurden mittels Normalapproximation (Wald) berechnet. Die Responderraten (%), die Risikodifferenz und 95%-KI wurden mittels eines stratifizierten Cochran-Mantel-Haenszel-Modells mit Stratifizierungsfaktoren berechnet. Stratifizierungsfaktoren: SLEDAI-2K Score zum Screening (<10 Punkte vs. ≥10 Punkte), OCS-Dosis zu Woche 0 (<10 mg/Tag vs. ≥10 mg/Tag Prednison oder Äquivalent) und Typ I Interferon Gensignaturtestergebnis zum Screening (hoch vs. niedrig). Für die Meta-Analyse wurde zusätzlich nach Studie (TULIP-1, TULIP-2, MUSE) stratifiziert. CMH: Cochran-Mantel Haenszel; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; N.B.: Nicht berechenbar; OCS: Orales Kortikosteroid; OR: <i>Odds Ratio</i> ; PCR: <i>Partial Clinical Response</i> ; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SLEDAI: Systemischer Lupus erythematoses Krankheitsaktivitäts-Index; SLEDAI-2K: SLEDAI – <i>Revised Version</i> ; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.						

Tabelle 4-77: Ansprechrate für PCR, BILAG-2004 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zu Woche 52 (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, TULIP-1, TULIP-2, MUSE, ITT-Population)

Studie	Anifrolumab-Arm		zVT-Arm		Behandlungseffekt	
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI]; p-Wert RD [95%-KI]; p-Wert	CMH [95%-KI] p-Wert
<b>Teilweises klinisches Ansprechen (PCR)-Ansprechrate</b>						
TULIP-1+ TULIP-2+ MUSE	459	210 (45,8)	468	176 (37,6)	<b>1,23 [1,05; 1,43], 0,0093</b> <b>1,42 [1,09; 1,85], 0,0091</b> <b>8,45 [2,15; 14,76], 0,0086</b>	N.B. [N.B.; N.B.] N.B.

Studie	Anifrolumab-Arm		zVT-Arm		Behandlungseffekt	
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI]; p-Wert RD [95%-KI]; p-Wert	CMH [95%-KI] p-Wert
TULIP-1	180	82 (45,6)	184	74 (40,2)	1,14 [0,90; 1,44], 0,2898 1,25 [0,82; 1,91], 0,2904 5,46 [-4,64; 15,57], 0,2892	5,20 [-4,90; 15,29] 0,3130
TULIP-2	180	84 (46,7)	182	70 (38,5)	1,22 [0,96; 1,56], 0,1070 1,41 [0,93; 2,15], 0,1056 8,46 [-1,73; 18,64], 0,1036	8,39 [-1,74; 18,53] 0,1046
MUSE	99	44 (44,4)	102	32 (31,4)	<b>1,45 [1,01; 2,09], 0,0443</b> <b>1,86 [1,02; 3,37], 0,0422</b> <b>13,92 [0,79; 27,05],</b> <b>0,0377</b>	N.B. [N.B.; N.B.] N.B.

RR, OR und RD wurden mittels Mantel-Haenszel Methode berechnet.  
KIs und p-Werte wurden mittels Normalapproximation (Wald) berechnet. Die Responderraten (%), die Risikodifferenz und 95%-KI wurden mittels eines stratifizierten Cochran-Mantel-Haenszel-Modells mit Stratifizierungsfaktoren berechnet. Stratifizierungsfaktoren: SLEDAI-2K Score zum Screening (<10 Punkte vs. ≥10 Punkte), OCS-Dosis zu Woche 0 (<10 mg/Tag vs. ≥10 mg/Tag Prednison oder Äquivalent) und Typ I Interferon Gensignaturtestergebnis zum Screening (hoch vs. niedrig). Für die Meta-Analyse wurde zusätzlich nach Studie (TULIP-1, TULIP-2, MUSE) stratifiziert.  
CMH: Cochran-Mantel Haenszel; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; N.B.: Nicht berechenbar; OCS: Orales Kortikosteroid; OR: *Odds Ratio*; PCR: *Partial Clinical Response*; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SLEDAI: Systemischer Lupus erythematodes Krankheitsaktivitäts-Index; SLEDAI-2K: SLEDAI – *Revised Version*; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.

Für den Endpunkt teilweises klinisches Ansprechen (PCR) beträgt das RR der Meta-Analyse 1,24 (95%-KI: 1,03; 1,49; p=0,0220) für die Population, die in Deutschland zugelassene Medikamente erhielt. Der Unterschied ist statistisch signifikant zugunsten von Anifrolumab.

Für die ITT-Population beträgt das RR der Meta-Analyse 1,23 (95%-KI: 1,05; 1,43; p=0,0093). Der Unterschied ist statistisch signifikant zugunsten von Anifrolumab.

Tabelle 4-78: Ergebnisse für BILAG-2004-Globaler-Score Verbesserung ≥15% zu Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP-1+TULIP-2, TULIP-1, TULIP-2, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente)

Studie	Anifrolumab-Arm		zVT-Arm		Behandlungseffekt	
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI]; p-Wert RD [95%-KI]; p-Wert	CMH [95%-KI] p-Wert
<b>BILAG-2004-Globaler-Score Verbesserung ≥15%<sup>a</sup></b>						
TULIP-1+ TULIP-2	246	138 (56,1)	246	109 (44,3)	<b>1,26 [1,05; 1,51], 0,0120</b> <b>1,59 [1,11; 2,28], 0,0116</b> <b>11,48 [2,65; 20,31],</b> <b>0,0108</b>	N.B. [N.B.; N.B.] N.B.



Studie	Anifrolumab-Arm		zVT-Arm		Behandlungseffekt	
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI]; p-Wert RD [95%-KI]; p-Wert	CMH [95%-KI] p-Wert
TULIP-1	127	75 (59,1)	125	58 (46,4)	<b>1,28 [1,02; 1,61], 0,0342</b> <b>1,73 [1,04; 2,88], 0,0360</b> <b>13,21 [1,07; 25,36],</b> <b>0,0329</b>	N.B. [N.B.; N.B.] N.B.
TULIP-2	119	65 (54,6)	121	51 (42,1)	1,27 [0,97; 1,68], 0,0871 1,58 [0,95; 2,63], 0,0809 11,48 [-1,32; 24,29], 0,0788	N.B. [N.B.; N.B.] N.B.

RR, OR und RD wurden mittels Mantel-Haenszel Methode berechnet.  
KIs und p-Werte wurden mittels Normalapproximation (Wald) berechnet. Die Responderraten (%), die Risikodifferenz und 95%-KI wurden mittels eines stratifizierten Cochran-Mantel-Haenszel-Modells mit Stratifizierungsfaktoren berechnet. Stratifizierungsfaktoren: SLEDAI-2K Score zum Screening (<10 Punkte vs. ≥10 Punkte), OCS-Dosis zu Woche 0 (<10 mg/Tag vs. ≥10 mg/Tag Prednison oder Äquivalent) und Typ I Interferon Gensignaturtestergebnis zum Screening (hoch vs. niedrig). Für die Meta-Analyse wurde zusätzlich nach Studie (TULIP-1, TULIP-2) stratifiziert.  
a: Das beobachtete Maximum für die Studie TULIP-1 betrug 40 Punkte, für die Studie TULIP-2 33 Punkte. Für die Meta-Analyse wurde das globale Maximum verwendet.  
BILAG: *British Isles Lupus Assessment Group of SLE Clinics*; CMH: Cochran-Mantel Haenszel; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; N.B.: Nicht berechenbar; OCS: Orales Kortikosteroid; OR: *Odds Ratio*; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SLEDAI: Systemischer Lupus erythematoses Krankheitsaktivitäts-Index; SLEDAI-2K: SLEDAI – *Revised Version*; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.

Tabelle 4-79: Ergebnisse für BILAG-2004-Globaler-Score Verbesserung ≥15% zu Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zu Woche 52 (TULIP-1+TULIP-2, TULIP-1, TULIP-2, ITT-Population)

Studie	Anifrolumab-Arm		zVT-Arm		Behandlungseffekt	
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI]; p-Wert RD [95%-KI]; p-Wert	CMH [95%-KI] p-Wert
<b>BILAG-2004-Globaler-Score Verbesserung ≥15%<sup>a</sup></b>						
TULIP-1+ TULIP-2	360	207 (57,5)	366	159 (43,4)	<b>1,33 [1,15; 1,54], 0,0001</b> <b>1,78 [1,33; 2,40], 0,0001</b> <b>14,29 [7,11; 21,48],</b> <b>&lt;0,0001</b>	N.B. [N.B.; N.B.] N.B.
TULIP-1	180	102 (56,7)	184	81 (44,0)	<b>1,30 [1,06; 1,59], 0,0123</b> <b>1,71 [1,12; 2,59], 0,0126</b> <b>13,11 [2,97; 23,25],</b> <b>0,0112</b>	N.B. [N.B.; N.B.] N.B.
TULIP-2	180	107 (59,4)	182	79 (43,4)	<b>1,37 [1,12; 1,68], 0,0027</b> <b>1,91 [1,26; 2,90], 0,0024</b> <b>16,05 [5,86; 26,24],</b> <b>0,0020</b>	N.B. [N.B.; N.B.] N.B.

Studie	Anifrolumab-Arm		zVT-Arm		Behandlungseffekt	
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI]; p-Wert RD [95%-KI]; p-Wert	CMH [95%-KI] p-Wert
<p>RR, OR und RD wurden mittels Mantel-Haenszel Methode berechnet.            KIs und p-Werte wurden mittels Normalapproximation (Wald) berechnet. Die Responderraten (%), die Risikodifferenz und 95%-KI wurden mittels eines stratifizierten Cochran-Mantel-Haenszel-Modells mit Stratifizierungsfaktoren berechnet. Stratifizierungsfaktoren: SLEDAI-2K Score zum Screening (&lt;10 Punkte vs. ≥10 Punkte), OCS-Dosis zu Woche 0 (&lt;10 mg/Tag vs. ≥10 mg/Tag Prednison oder Äquivalent) und Typ I Interferon Gensignaturtestergebnis zum Screening (hoch vs. niedrig). Für die Meta-Analyse wurde zusätzlich nach Studie (TULIP-1, TULIP-2) stratifiziert.            a: Das beobachtete Maximum für die Studie TULIP-1 betrug 40 Punkte, für die Studie TULIP-2 33 Punkte. Für die Meta-Analyse wurde das globale Maximum verwendet.            BILAG: <i>British Isles Lupus Assessment Group of SLE Clinics</i>; CMH: Cochran-Mantel Haenszel; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; N.B.: Nicht berechenbar; OCS: Orales Kortikosteroid; OR: <i>Odds Ratio</i>; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SLEDAI: Systemischer Lupus erythematodes Krankheitsaktivitäts-Index; SLEDAI-2K: SLEDAI – <i>Revised Version</i>; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.</p>						

Für den BILAG-2004-Globaler-Score Verbesserung  $\geq 15\%$  beträgt das RR der Meta-Analyse 1,26 (95%-KI: 1,05; 1,51;  $p=0,0120$ ) für die Population, die in Deutschland zugelassene Medikamente erhielt. Der Unterschied ist statistisch signifikant zugunsten von Anifrolumab.

Für die ITT-Population beträgt das RR der Meta-Analyse 1,33 (95%-KI: 1,15; 1,54;  $p=0,0001$ ). Der Unterschied ist statistisch signifikant zugunsten von Anifrolumab.

Tabelle 4-80: Veränderung des BILAG-2004-Globaler-Scores (MMRM-Analyse) im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, TULIP-1, TULIP-2, MUSE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente)

Studie	Anifrolumab-Arm						zVT-Arm						Behandlungseffekt	
	N	Ausgangswert MW (SD)	N	Endwert MW (SD)	N	Veränderung MW (SD)	N	Ausgangswert MW (SD)	N	Endwert MW (SD)	N	Veränderung MW (SD)	Veränderung adj. MW (SE) [95%-KI] p-Wert	Hedges' g (SE) [95%-KI] p-Wert
<b>BILAG-2004-Globaler-Score</b>														
TULIP-1+ TULIP-2+ MUSE	315	18,86 (5,48)	262	6,52 (6,80)	262	-12,23 (7,43)	321	18,96 (5,27)	239	7,72 (6,53)	239	-10,98 (7,51)	<b>-1,52 (0,43)</b> [-2,36; -0,67] <b>0,0005</b>	<b>-0,25 (0,08)</b> [-0,41; -0,09] <b>0,0018</b>
TULIP-1	127	19,57 (5,87)	102	6,54 (7,31)	102	-12,95 (7,50)	125	18,93 (5,28)	99	7,70 (6,12)	99	-11,17 (7,42)	<b>-1,43 (0,71)</b> [-2,83; -0,02] <b>0,0470</b>	-0,22 (0,13) [-0,47; 0,03] 0,0840
TULIP-2	119	17,61 (4,38)	99	6,40 (6,64)	99	-11,00 (6,93)	121	18,69 (5,07)	91	7,91 (6,98)	91	-10,60 (7,29)	<b>-1,63 (0,64)</b> [-2,89; -0,38] <b>0,0109</b>	<b>-0,29 (0,13)</b> [-0,55; -0,04] <b>0,0249</b>
MUSE	69	19,72 (6,09)	61	6,69 (6,23)	61	-13,00 (7,92)	75	19,43 (5,60)	49	7,43 (6,59)	49	-11,29 (8,21)	-1,75 (0,99) [-3,71; 0,20] 0,0780	-0,28 (0,17) [-0,60; 0,05] 0,1004
<p>Ein MMRM wurde mit fixen Effekten für die Baseline-Werte, Behandlungsgruppe, Visite, Interaktion zwischen Behandlung und Visite und den Stratifizierungsvariablen berechnet. N ist definiert als Anzahl Patienten im MMRM-Modell, d.h. Patienten mit vorhandenen Baseline-Werten und zumindest einem vorhandenen post-Baseline-Wert. Eine approximierete SD wurde für jeden Arm berechnet, basierend auf dem SE vom LS mean um eine gepoolte SD für Hedges'g zu erhalten. Stratifizierungsfaktoren: SLEDAI-2K Score zum Screening (&lt;10 Punkte vs. ≥10 Punkte), OCS-Dosis zu Woche 0 (&lt;10 mg/Tag vs. ≥10 mg/Tag Prednison oder Äquivalent) und Typ I Interferon Gensignaturtestergebnis zum Screening (hoch vs. niedrig). Für die Meta-Analyse wurde zusätzlich nach Studie (TULIP-1, TULIP-2, MUSE) stratifiziert. BILAG: <i>British Isles Lupus Assessment Group of SLE Clinics</i>; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; LS: <i>Least Squares</i>; MMRM: <i>Mixed Model Repeated Measurement</i>; MW: Mittelwert; OCS: Orale Kortikosteroid; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SLEDAI: Systemischer Lupus erythematodes Krankheitsaktivitäts-Index; SLEDAI-2K: SLEDAI – <i>Revised Version</i>; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.</p>														

Tabelle 4-81: Veränderung des BILAG-2004-Globaler-Scores (MMRM-Analyse) im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, TULIP-1, TULIP-2, MUSE, ITT-Population)

Studie	Anifrolumab-Arm						zVT-Arm						Behandlungseffekt	
	N	Ausgangswert MW (SD)	N	Endwert MW (SD)	N	Veränderung MW (SD)	N	Ausgangswert MW (SD)	N	Endwert MW (SD)	N	Veränderung MW (SD)	Veränderung adj. MW (SE) [95%-KI] p-Wert	Hedges' g (SE) [95%-KI] p-Wert
<b>BILAG-2004-Globaler-Score</b>														
TULIP-1+ TULIP-2+ MUSE	459	19,31 (5,61)	383	6,44 (6,88)	383	-12,83 (7,88)	468	19,14 (5,35)	358	8,21 (6,81)	358	-10,80 (7,71)	<b>-1,72 (0,37)</b> [-2,43; -1,00] <b>&lt;0,0001</b>	<b>-0,27 (0,07)</b> [-0,40; -0,14] <b>&lt;0,0001</b>
TULIP-1	180	19,84 (6,28)	143	6,84 (7,18)	143	-12,97 (8,01)	184	18,91 (5,45)	148	8,30 (6,87)	148	-10,68 (7,71)	<b>-1,73 (0,60)</b> [-2,91; -0,55] <b>0,0042</b>	<b>-0,26 (0,11)</b> [-0,47; -0,06] <b>0,0130</b>
TULIP-2	180	18,63 (4,72)	153	6,10 (6,28)	153	-12,39 (7,43)	182	18,99 (5,00)	141	7,92 (6,72)	141	-10,89 (7,58)	<b>-1,70 (0,56)</b> [-2,80; -0,61] <b>0,0024</b>	<b>-0,27 (0,11)</b> [-0,48; -0,07] <b>0,0100</b>
MUSE	99	19,60 (5,73)	87	6,38 (7,41)	87	-13,40 (8,47)	102	19,82 (5,76)	69	8,61 (6,93)	69	-10,84 (8,10)	<b>-2,00 (0,82)</b> [-3,63; -0,38] <b>0,0161</b>	<b>-0,32 (0,14)</b> [-0,60; -0,04] <b>0,0236</b>
<p>Ein MMRM wurde mit fixen Effekten für die Baseline-Werte, Behandlungsgruppe, Visite, Interaktion zwischen Behandlung und Visite und den Stratifizierungsvariablen berechnet. N ist definiert als Anzahl Patienten im MMRM-Model, d.h. Patienten mit vorhandenen Baseline-Werten und zumindest einem vorhandenen post-Baseline-Wert. Eine approximierte SD wurde für jeden Arm berechnet, basierend auf dem SE vom LS mean um eine gepoolte SD für Hedges'g zu erhalten. Stratifizierungsfaktoren: SLEDAI-2K Score zum Screening (&lt;10 Punkte vs. ≥10 Punkte), OCS-Dosis zu Woche 0 (&lt;10 mg/Tag vs. ≥10 mg/Tag Prednison oder Äquivalent) und Typ I Interferon Gensignaturtestergebnis zum Screening (hoch vs. niedrig). Für die Meta-Analyse wurde zusätzlich nach Studie (TULIP-1, TULIP-2, MUSE) stratifiziert</p> <p>BILAG: <i>British Isles Lupus Assessment Group of SLE Clinics</i>; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; LS: <i>Least Squares</i>; MMRM: <i>Mixed Model Repeated Measurement</i>; MW: Mittelwert; OCS: Orales Kortikosteroid; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SLEDAI: Systemischer Lupus erythematodes Krankheitsaktivitäts-Index; SLEDAI-2K: SLEDAI – <i>Revised Version</i>; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.</p>														

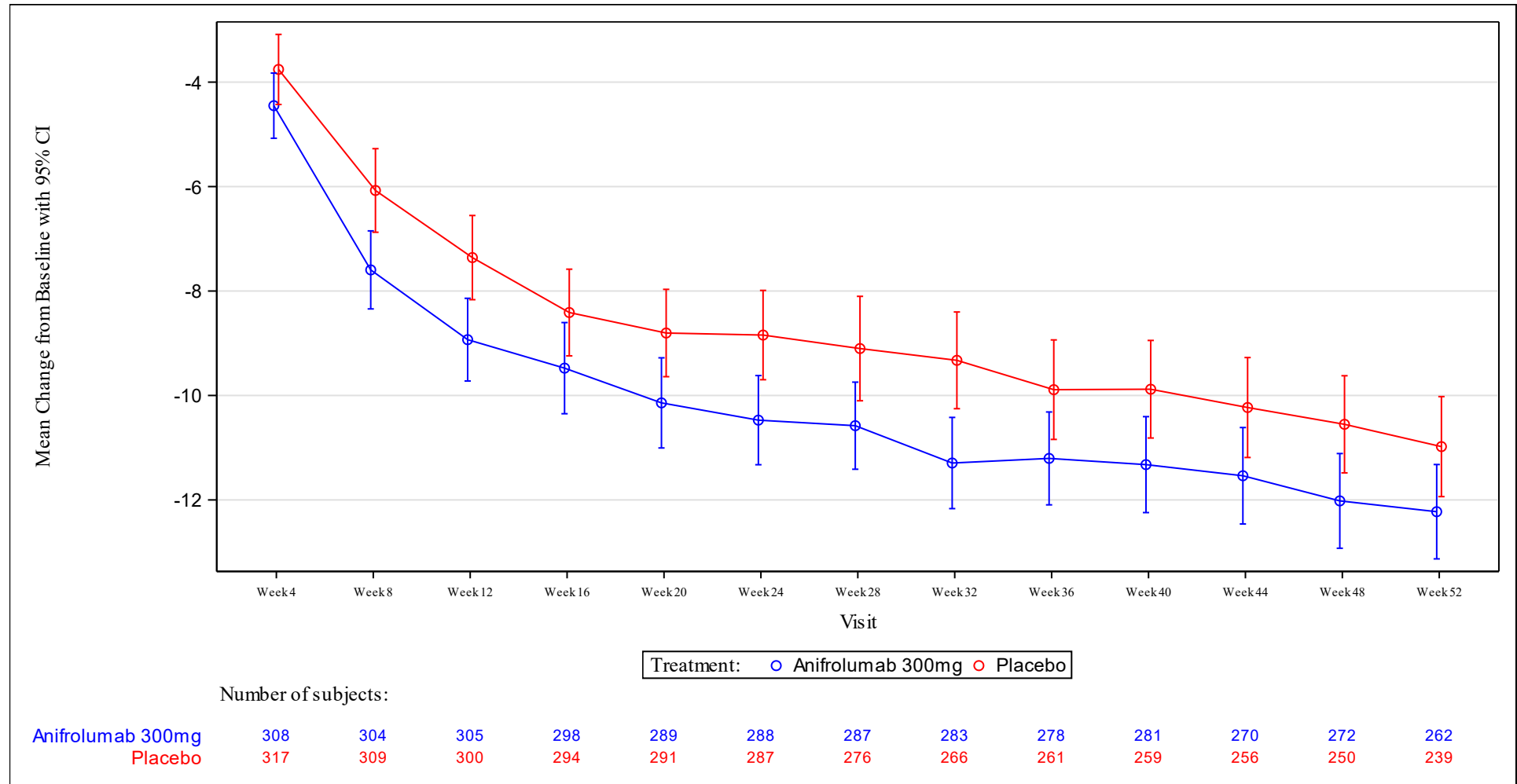


Abbildung 4-15: Verlauf über die Zeit für den Endpunkt BILAG-2004-Globaler-Score (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente)

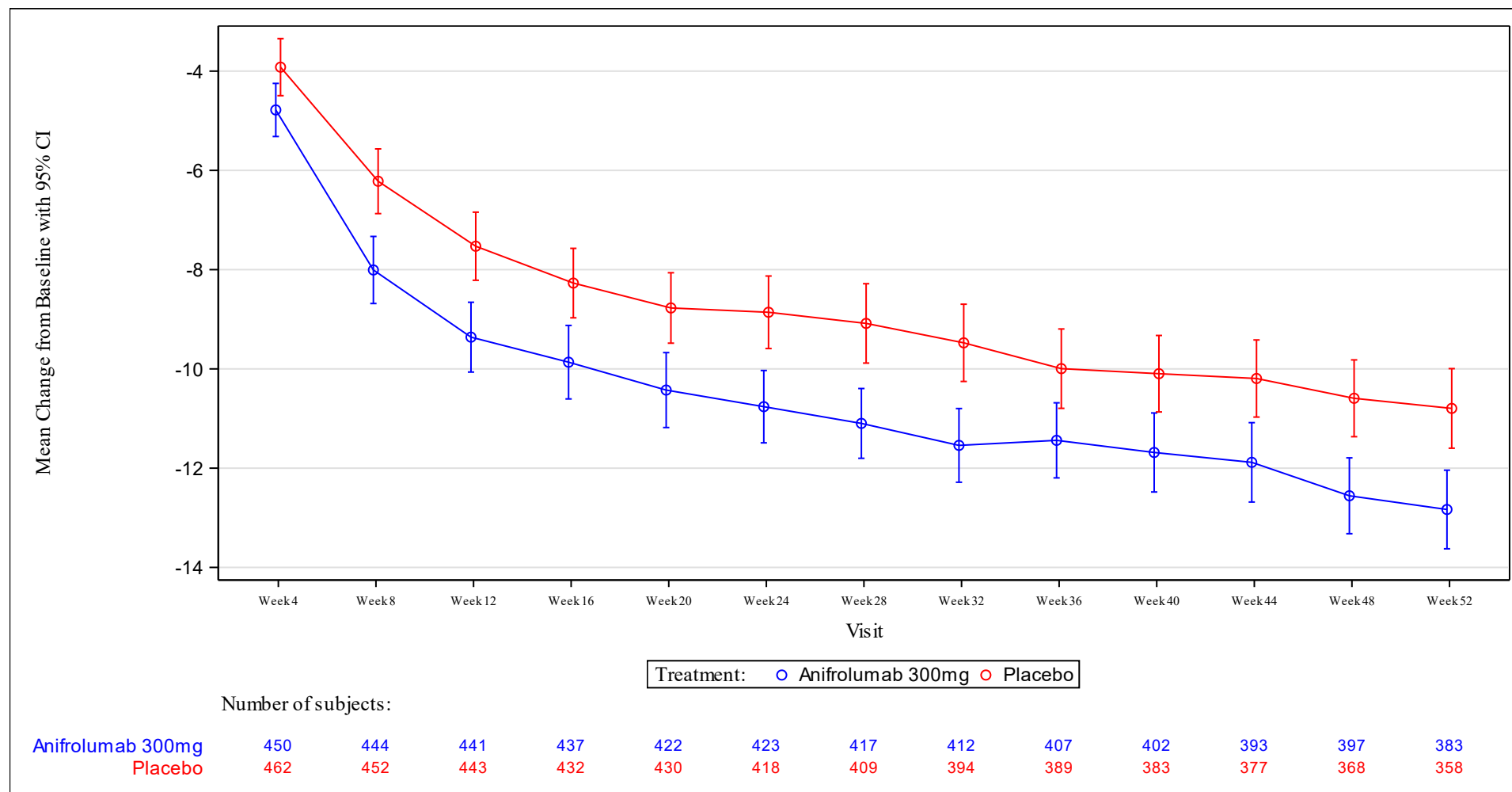


Abbildung 4-16: Verlauf über die Zeit für den Endpunkt BILAG-2004-Globaler-Score (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population)

Für den Endpunkt BILAG-2004-Globaler-Score ergibt sich in der Meta-Analyse eine adjustierte Mittelwertsdifferenz von -1,52 (95%-KI: -2,36; -0,67; p=0,0005) für die Population, die in Deutschland zugelassene Medikamente erhielt. Der Behandlungsunterschied ist dabei statistisch signifikant zugunsten von Anifrolumab. Das Hedges' g beträgt -0,25 (95%-KI: -0,41; -0,09; p=0,0018).

Für die ITT-Population ergibt sich in der Meta-Analyse eine adjustierte Mittelwertsdifferenz von -1,72 (95%-KI: -2,43; -1,00; p<0,0001). Der Behandlungsunterschied ist dabei statistisch signifikant zugunsten von Anifrolumab. Das Hedges' g beträgt -0,27 (95%-KI: -0,40; -0,14; p<0,0001).

Tabelle 4-82: Rate der PatientInnen mit BILAG-2004 (A und B) nach Organsystem aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zu Woche 52 (TULIP-1+TULIP-2, TULIP-1, TULIP-2, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente)

Studie	Anifrolumab-Arm		zVT-Arm		Behandlungseffekt	
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI]; p-Wert RD [95%-KI]; p-Wert	CMH [95%-KI] p-Wert
<b>BILAG-2004 – Allgemeine körperliche Verfassung</b>						
TULIP-1+ TULIP-2	246	2 (0,8)	246	2 (0,8)	1,29 [0,18; 9,33], 0,8004 1,29 [0,18; 9,36], 0,8009 0,20 [-1,39; 1,79], 0,8030	0,15 [-4,50; 4,81] 0,9481
TULIP-1	127	1 (0,8)	125	0 (0,0)	N.B. [N.B.; N.B.], N.B. N.B. [N.B.; N.B.], N.B. 0,62 [-0,75; 2,00], 0,3747	0,83 [-5,48; 7,14] 0,7965
TULIP-2	119	1 (0,8)	121	2 (1,7)	0,83 [0,10; 6,98], 0,8636 0,83 [0,09; 8,08], 0,8722 -0,24 [-3,18; 2,69], 0,8700	-0,56 [-7,44; 6,31] 0,8726
<b>BILAG-2004 – Haut und Schleimhäute</b>						
TULIP-1+ TULIP-2	246	64 (26,0)	246	83 (33,7)	0,79 [0,60; 1,04], 0,0866 0,71 [0,48; 1,05], 0,0849 -7,14 [-15,23; 0,95], 0,0835	-7,43 [-15,66; 0,81] 0,0770
TULIP-1	127	30 (23,6)	125	46 (36,8)	<b>0,65 [0,44; 0,95], 0,0261</b> <b>0,53 [0,30; 0,92], 0,0243</b> <b>-13,02 [-24,18; -1,86],</b> <b>0,0222</b>	<b>-12,85 [-24,34; -1,36]</b> <b>0,0284</b>
TULIP-2	119	34 (28,6)	121	37 (30,6)	0,97 [0,65; 1,44], 0,8790 0,96 [0,54; 1,68], 0,8784 -0,91 [-12,53; 10,72], 0,8784	-1,68 [-13,49; 10,13] 0,7801

Studie	Anifrolumab-Arm		zVT-Arm		Behandlungseffekt	
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI]; p-Wert RD [95%-KI]; p-Wert	CMH [95%-KI] p-Wert
<b>BILAG-2004 – Gehirn und Nervensystem</b>						
TULIP-1+ TULIP-2	246	3 (1,2)	246	0 (0,0)	N.B. [N.B.; N.B.], N.B. N.B. [N.B.; N.B.], N.B. 1,15 [-0,20; 2,49], 0,0940	1,24 [-3,39; 5,88] 0,5989
TULIP-1	127	3 (2,4)	125	0 (0,0)	N.B. [N.B.; N.B.], N.B. N.B. [N.B.; N.B.], N.B. 2,23 [-0,36; 4,81], 0,0911	2,42 [-4,19; 9,03] 0,4731
TULIP-2	119	0 (0,0)	121	0 (0,0)	N.B. [N.B.; N.B.], N.B. N.B. [N.B.; N.B.], N.B. N.B. [N.B.; N.B.], N.B.	0,00 [-6,50; 6,50] 1,0000
<b>BILAG-2004 – Muskulatur und Skelett</b>						
TULIP-1+ TULIP-2	246	47 (19,1)	246	44 (17,9)	1,08 [0,74; 1,57], 0,6923 1,10 [0,69; 1,74], 0,6913 1,40 [-5,51; 8,31], 0,6912	1,34 [-5,97; 8,65] 0,7198
TULIP-1	127	24 (18,9)	125	23 (18,4)	1,01 [0,60; 1,71], 0,9638 1,02 [0,53; 1,93], 0,9636 0,22 [-9,38; 9,83], 0,9636	0,49 [-9,70; 10,67] 0,9255
TULIP-2	119	23 (19,3)	121	21 (17,4)	1,16 [0,67; 2,00], 0,6031 1,19 [0,62; 2,31], 0,6022 2,65 [-7,29; 12,58], 0,6015	2,24 [-8,25; 12,73] 0,6755
<b>BILAG-2004 – Herz und Lunge</b>						
TULIP-1+ TULIP-2	246	4 (1,6)	246	0 (0,0)	N.B. [N.B.; N.B.], N.B. N.B. [N.B.; N.B.], N.B. <b>1,71 [0,08; 3,34], 0,0403</b>	1,72 [-2,97; 6,41] 0,4717
TULIP-1	127	3 (2,4)	125	0 (0,0)	N.B. [N.B.; N.B.], N.B. N.B. [N.B.; N.B.], N.B. 2,39 [-0,28; 5,05], 0,0797	2,43 [-4,14; 9,00] 0,4689
TULIP-2	119	1 (0,8)	121	0 (0,0)	N.B. [N.B.; N.B.], N.B. N.B. [N.B.; N.B.], N.B. 0,98 [-0,81; 2,78], 0,2811	0,98 [-5,73; 7,68] 0,7753
<b>BILAG-2004 – Verdauungstrakt</b>						
TULIP-1+ TULIP-2	246	0 (0,0)	246	2 (0,8)	0,00 [N.B.; N.B.], N.B. 0,00 [N.B.; N.B.], N.B. -0,81 [-1,95; 0,32], 0,1592	-0,81 [-5,38; 3,76] 0,7295
TULIP-1	127	0 (0,0)	125	1 (0,8)	0,00 [N.B.; N.B.], N.B. 0,00 [N.B.; N.B.], N.B. -0,78 [-2,33; 0,77], 0,3254	-0,77 [-7,09; 5,55] 0,8112
TULIP-2	119	0 (0,0)	121	1 (0,8)	0,00 [N.B.; N.B.], N.B. 0,00 [N.B.; N.B.], N.B. -0,85 [-2,51; 0,81], 0,3136	-0,84 [-7,46; 5,77] 0,8024



Studie	Anifrolumab-Arm		zVT-Arm		Behandlungseffekt	
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI]; p-Wert RD [95%-KI]; p-Wert	CMH [95%-KI] p-Wert
<b>BILAG-2004 – Augen</b>						
TULIP-1+ TULIP-2	246	0 (0,0)	246	1 (0,4)	0,00 [N.B.; N.B.], N.B. 0,00 [N.B.; N.B.], N.B. -0,35 [-1,09; 0,39], 0,3579	-0,35 [-4,86; 4,17] 0,8807
TULIP-1	127	0 (0,0)	125	0 (0,0)	N.B. [N.B.; N.B.], N.B. N.B. [N.B.; N.B.], N.B. N.B. [N.B.; N.B.], N.B.	0,00 [-6,17; 6,17] 1,0000
TULIP-2	119	0 (0,0)	121	1 (0,8)	0,00 [N.B.; N.B.], N.B. 0,00 [N.B.; N.B.], N.B. -0,72 [-2,24; 0,81], 0,3553	-0,71 [-7,33; 5,91] 0,8329
<b>BILAG-2004 – Nieren</b>						
TULIP-1+ TULIP-2	246	9 (3,7)	246	14 (5,7)	0,68 [0,30; 1,52], 0,3460 0,65 [0,27; 1,58], 0,3423 -1,79 [-5,46; 1,88], 0,3389	-1,77 [-7,32; 3,77] 0,5302
TULIP-1	127	5 (3,9)	125	7 (5,6)	0,75 [0,25; 2,25], 0,6094 0,73 [0,22; 2,45], 0,6068 -1,35 [-6,49; 3,79], 0,6060	-1,34 [-9,04; 6,36] 0,7329
TULIP-2	119	4 (3,4)	121	7 (5,8)	0,60 [0,18; 2,00], 0,4093 0,58 [0,16; 2,10], 0,4056 -2,26 [-7,49; 2,98], 0,3988	-2,24 [-10,22; 5,75] 0,5830
<b>BILAG-2004 – Blut</b>						
TULIP-1+ TULIP-2	246	2 (0,8)	246	0 (0,0)	N.B. [N.B.; N.B.], N.B. N.B. [N.B.; N.B.], N.B. 0,81 [-0,32; 1,94], 0,1588	0,81 [-3,75; 5,36] 0,7286
TULIP-1	127	1 (0,8)	125	0 (0,0)	N.B. [N.B.; N.B.], N.B. N.B. [N.B.; N.B.], N.B. 0,78 [-0,76; 2,31], 0,3214	0,77 [-5,51; 7,05] 0,8099
TULIP-2	119	1 (0,8)	121	0 (0,0)	N.B. [N.B.; N.B.], N.B. N.B. [N.B.; N.B.], N.B. 0,85 [-0,82; 2,52], 0,3168	0,84 [-5,77; 7,46] 0,8024
<p>RR, OR und RD wurden mittels Mantel-Haenszel Methode berechnet.  KIs und p-Werte wurden mittels Normalapproximation (Wald) berechnet. Die Responderraten (%), die Risikodifferenz und 95%-KI wurden mittels eines stratifizierten Cochran-Mantel-Haenszel-Modells mit Stratifizierungsfaktoren berechnet. Stratifizierungsfaktoren: SLEDAI-2K Score zum Screening (&lt;10 Punkte vs. ≥10 Punkte), OCS-Dosis zu Woche 0 (&lt;10 mg/Tag vs. ≥10 mg/Tag Prednison oder Äquivalent) und Typ I Interferon Gensignaturtestergebnis zum Screening (hoch vs. niedrig). Für die Meta-Analyse wurde zusätzlich nach Studie (TULIP-1, TULIP-2) stratifiziert.  BILAG: <i>British Isles Lupus Assessment Group of SLE Clinics</i>; CMH: Cochran-Mantel Haenszel; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; N.B.: Nicht berechenbar; OCS: Orales Kortikosteroid; OR: <i>Odds Ratio</i>; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SLEDAI: Systemischer Lupus erythematoses Krankheitsaktivitäts-Index; SLEDAI-2K: SLEDAI – <i>Revised Version</i>; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.</p>						

Tabelle 4-83: Rate der PatientInnen mit BILAG-2004 (A und B) nach Organsystem aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zu Woche 52 (TULIP-1+TULIP-2, TULIP-1, TULIP-2, ITT-Population)

Studie	Anifrolumab-Arm		zVT-Arm		Behandlungseffekt	
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI]; p-Wert RD [95%-KI]; p-Wert	CMH [95%-KI] p-Wert
<b>BILAG-2004 – Allgemeine körperliche Verfassung</b>						
TULIP-1+ TULIP-2	360	3 (0,8)	366	4 (1,1)	0,76 [0,18; 3,32], 0,7186 0,76 [0,17; 3,45], 0,7207 -0,26 [-1,68; 1,16], 0,7190	-0,24 [-3,61; 3,12] 0,8870
TULIP-1	180	1 (0,6)	184	1 (0,5)	0,86 [0,06; 12,28], 0,9097 0,85 [0,05; 15,16], 0,9097 -0,08 [-1,55; 1,38], 0,9098	0,02 [-4,60; 4,63] 0,9943
TULIP-2	180	2 (1,1)	182	3 (1,6)	0,73 [0,13; 4,24], 0,7246 0,73 [0,12; 4,33], 0,7277 -0,44 [-2,87; 2,00], 0,7248	-0,51 [-5,42; 4,40] 0,8397
<b>BILAG-2004 – Haut und Schleimhäute</b>						
TULIP-1+ TULIP-2	360	97 (26,9)	366	126 (34,4)	<b>0,78 [0,63; 0,98], 0,0300</b> <b>0,70 [0,51; 0,96], 0,0292</b> <b>-7,47 [-14,14; -0,80],</b> <b>0,0282</b>	<b>-7,45 [-14,18; -0,72]</b> <b>0,0301</b>
TULIP-1	180	44 (24,4)	184	71 (38,6)	<b>0,64 [0,47; 0,87], 0,0050</b> <b>0,52 [0,33; 0,81], 0,0043</b> <b>-13,92 [-23,30; -4,54],</b> <b>0,0036</b>	<b>-13,82 [-23,40; -4,24]</b> <b>0,0047</b>
TULIP-2	180	53 (29,4)	182	55 (30,2)	0,97 [0,71; 1,33], 0,8381 0,95 [0,61; 1,50], 0,8382 -0,98 [-10,38; 8,42], 0,8382	-1,05 [-10,51; 8,42] 0,8284
<b>BILAG-2004 – Gehirn und Nervensystem</b>						
TULIP-1+ TULIP-2	360	4 (1,1)	366	1 (0,3)	4,23 [0,45; 39,32], 0,2054 4,23 [0,46; 38,53], 0,2013 0,85 [-0,36; 2,06], 0,1680	0,88 [-2,43; 4,18] 0,6043
TULIP-1	180	4 (2,2)	184	1 (0,5)	4,23 [0,45; 39,32], 0,2054 4,23 [0,46; 38,53], 0,2013 1,70 [-0,71; 4,10], 0,1672	1,75 [-3,17; 6,66] 0,4866
TULIP-2	180	0 (0,0)	182	0 (0,0)	N.B. [N.B.; N.B.], N.B. N.B. [N.B.; N.B.], N.B. N.B. [N.B.; N.B.], N.B.	0,00 [-4,43; 4,43] 1,0000
<b>BILAG-2004 – Muskulatur und Skelett</b>						
TULIP-1+ TULIP-2	360	68 (18,9)	366	75 (20,5)	0,93 [0,69; 1,24], 0,6098 0,91 [0,63; 1,32], 0,6086 -1,50 [-7,22; 4,23], 0,6084	-1,44 [-7,44; 4,56] 0,6379

Studie	Anifrolumab-Arm		zVT-Arm		Behandlungseffekt	
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI]; p-Wert RD [95%-KI]; p-Wert	CMH [95%-KI] p-Wert
TULIP-1	180	37 (20,6)	184	39 (21,2)	0,97 [0,65; 1,45], 0,8888 0,96 [0,58; 1,61], 0,8886 -0,59 [-8,84; 7,66], 0,8886	-0,51 [-9,09; 8,06] 0,9065
TULIP-2	180	31 (17,2)	182	36 (19,8)	0,88 [0,57; 1,36], 0,5545 0,85 [0,50; 1,45], 0,5523 -2,41 [-10,35; 5,53], 0,5519	-2,37 [-10,75; 6,01] 0,5793
<b>BILAG-2004 – Herz und Lunge</b>						
TULIP-1+ TULIP-2	360	4 (1,1)	366	3 (0,8)	1,46 [0,32; 6,55], 0,6241 1,46 [0,32; 6,57], 0,6247 0,36 [-1,07; 1,79], 0,6233	0,33 [-3,06; 3,71] 0,8497
TULIP-1	180	3 (1,7)	184	2 (1,1)	1,55 [0,27; 9,04], 0,6270 1,55 [0,26; 9,19], 0,6303 0,60 [-1,83; 3,04], 0,6278	0,61 [-4,31; 5,53] 0,8084
TULIP-2	180	1 (0,6)	182	1 (0,5)	1,24 [0,07; 22,21], 0,8831 1,24 [0,07; 21,21], 0,8812 0,11 [-1,39; 1,62], 0,8813	0,04 [-4,60; 4,69] 0,9850
<b>BILAG-2004 – Verdauungstrakt</b>						
TULIP-1+ TULIP-2	360	0 (0,0)	366	3 (0,8)	0,00 [N.B.; N.B.], N.B. 0,00 [N.B.; N.B.], N.B. -0,84 [-1,78; 0,10], 0,0786	-0,84 [-4,07; 2,39] 0,6104
TULIP-1	180	0 (0,0)	184	1 (0,5)	0,00 [N.B.; N.B.], N.B. 0,00 [N.B.; N.B.], N.B. -0,55 [-1,61; 0,52], 0,3151	-0,55 [-5,08; 3,98] 0,8131
TULIP-2	180	0 (0,0)	182	2 (1,1)	0,00 [N.B.; N.B.], N.B. 0,00 [N.B.; N.B.], N.B. -1,14 [-2,68; 0,41], 0,1487	-1,13 [-5,74; 3,47] 0,6293
<b>BILAG-2004 – Augen</b>						
TULIP-1+ TULIP-2	360	0 (0,0)	366	1 (0,3)	0,00 [N.B.; N.B.], N.B. 0,00 [N.B.; N.B.], N.B. -0,26 [-0,78; 0,26], 0,3308	-0,26 [-3,42; 2,90] 0,8728
TULIP-1	180	0 (0,0)	184	0 (0,0)	N.B. [N.B.; N.B.], N.B. N.B. [N.B.; N.B.], N.B. N.B. [N.B.; N.B.], N.B.	0,00 [-4,42; 4,42] 1,0000
TULIP-2	180	0 (0,0)	182	1 (0,5)	0,00 [N.B.; N.B.], N.B. 0,00 [N.B.; N.B.], N.B. -0,52 [-1,56; 0,53], 0,3309	-0,52 [-5,05; 4,01] 0,8226
<b>BILAG-2004 – Nieren</b>						
TULIP-1+ TULIP-2	360	12 (3,3)	366	18 (4,9)	0,67 [0,33; 1,36], 0,2689 0,65 [0,30; 1,39], 0,2679 -1,62 [-4,46; 1,22], 0,2640	-1,62 [-5,71; 2,48] 0,4389

Studie	Anifrolumab-Arm		zVT-Arm		Behandlungseffekt	
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI]; p-Wert RD [95%-KI]; p-Wert	CMH [95%-KI] p-Wert
TULIP-1	180	7 (3,9)	184	9 (4,9)	0,80 [0,31; 2,07], 0,6477 0,79 [0,28; 2,21], 0,6473 -0,97 [-5,09; 3,16], 0,6461	-0,97 [-6,82; 4,89] 0,7464
TULIP-2	180	5 (2,8)	182	9 (4,9)	0,55 [0,19; 1,58], 0,2628 0,52 [0,17; 1,62], 0,2601 -2,27 [-6,17; 1,62], 0,2528	-2,27 [-7,99; 3,45] 0,4367
<b>BILAG-2004 – Blut</b>						
TULIP-1+ TULIP-2	360	2 (0,6)	366	0 (0,0)	N.B. [N.B.; N.B.], N.B. N.B. [N.B.; N.B.], N.B. 0,56 [-0,21; 1,33], 0,1557	0,56 [-2,63; 3,75] 0,7319
TULIP-1	180	1 (0,6)	184	0 (0,0)	N.B. [N.B.; N.B.], N.B. N.B. [N.B.; N.B.], N.B. 0,58 [-0,53; 1,68], 0,3078	0,58 [-3,94; 5,09] 0,8026
TULIP-2	180	1 (0,6)	182	0 (0,0)	N.B. [N.B.; N.B.], N.B. N.B. [N.B.; N.B.], N.B. 0,54 [-0,53; 1,61], 0,3233	0,54 [-3,97; 5,05] 0,8146
<p>RR, OR und RD wurden mittels Mantel-Haenszel Methode berechnet.  KIs und p-Werte wurden mittels Normalapproximation (Wald) berechnet. Die Responderraten (%), die Risikodifferenz und 95%-KI wurden mittels eines stratifizierten Cochran-Mantel-Haenszel-Modells mit Stratifizierungsfaktoren berechnet. Stratifizierungsfaktoren: SLEDAI-2K Score zum Screening (&lt;10 Punkte vs. ≥10 Punkte), OCS-Dosis zu Woche 0 (&lt;10 mg/Tag vs. ≥10 mg/Tag Prednison oder Äquivalent) und Typ I Interferon Gensignaturtestergebnis zum Screening (hoch vs. niedrig). Für die Meta-Analyse wurde zusätzlich nach Studie (TULIP-1, TULIP-2) stratifiziert.  BILAG: <i>British Isles Lupus Assessment Group of SLE Clinics</i>; CMH: Cochran-Mantel Haenszel; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; N.B.: Nicht berechenbar; OCS: Orales Kortikosteroid; OR: <i>Odds Ratio</i>; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SLEDAI: Systemischer Lupus erythematodes Krankheitsaktivitäts-Index; SLEDAI-2K: SLEDAI – <i>Revised Version</i>; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.</p>						

Für die Population, die in Deutschland zugelassene Medikamente erhielt, zeigen sich bei der Bewertung der Organsysteme nach BILAG-2004 keine statistisch signifikanten Unterschiede. Für die PatientInnen unter Anifrolumab zeigen sich numerische Vorteile in den Organsystemen Haut und Schleimhäute, Verdauungstrakt, Augen und Nieren.

Für die ITT-Population zeigt sich bei dem Organsystem Haut und Schleimhäute ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Anifrolumab (RR 0,78 95%-KI: 0,63; 0,98; p=0,0300). Für die Organsysteme allgemeine körperliche Verfassung, Muskulatur und Skelett, Verdauungstrakt, Augen und Nieren ergeben sich zudem numerische Vorteile für Anifrolumab.

#### **BILAG-2004-Fazit:**

Für den MCR steigt die Ansprech-Wahrscheinlichkeit um 77%, für den PCR um 24% bei PatientInnen, die mit in Deutschland zugelassenen Medikamenten behandelt wurden. Eine 15%-Verbesserung erreichten 26% mehr PatientInnen unter Anifrolumab im Vergleich zur zVT. Der statistisch signifikante Vorteil von Anifrolumab in der MMRM-Analyse bestätigt die Ergebnisse der Ansprech-Auswertungen.

Tabelle 4-84: Rücklaufquoten für den Endpunkt BILAG-2004-Globaler-Score aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente)

Charakteristika	TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population		TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente	
	Anifrolumab-Arm N=459	zVT-Arm N=468	Anifrolumab-Arm N=315	zVT-Arm N=321
<b>BILAG-2004-Globaler-Score</b>				
Baseline	459 (100,0)	468 (100,0)	315 (100,0)	321 (100,0)
Woche 4	450 (98,0)	462 (98,7)	308 (97,8)	317 (98,8)
Woche 8	444 (96,7)	452 (96,6)	304 (96,5)	309 (96,3)
Woche 12	441 (96,3)	443 (94,7)	305 (97,1)	300 (93,5)
Woche 16	437 (95,4)	432 (92,3)	298 (94,9)	294 (91,6)
Woche 20	422 (92,1)	430 (91,9)	289 (92,0)	291 (90,7)
Woche 24	423 (92,4)	418 (89,3)	288 (91,7)	287 (89,4)
Woche 28	417 (91,0)	409 (87,4)	287 (91,4)	276 (86,0)
Woche 32	412 (90,2)	394 (84,2)	283 (90,1)	266 (82,9)
Woche 36	407 (89,1)	389 (83,1)	278 (88,5)	261 (81,3)
Woche 40	402 (88,0)	383 (82,0)	281 (89,5)	259 (80,9)
Woche 44	393 (86,0)	377 (80,7)	270 (86,0)	256 (80,0)
Woche 48	397 (86,9)	368 (78,8)	272 (86,6)	250 (78,1)
Woche 52	383 (83,8)	358 (76,7)	262 (83,4)	239 (74,7)
Bei der Kalkulation der Rücklaufquoten werden zu den jeweiligen Zeitpunkten die verstorbenen Patienten von den Patienten unter Risiko (N) abgezogen				
BILAG: <i>British Isles Lupus Assessment Group of SLE Clinics</i> ; ITT: Intention to Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.				

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

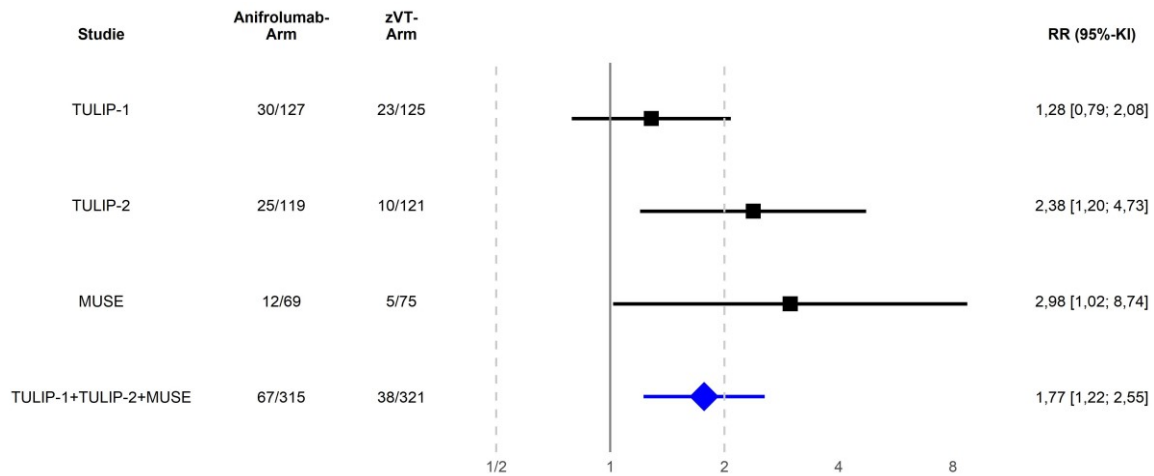


Abbildung 4-17: Forest-Plot für den Endpunkt Erhebliches klinisches Ansprechen (MCR)-Ansprechrate (TULIP-1, TULIP-2, MUSE, TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente)

Der Interaktions-p-Wert zwischen den Studien betrug  $p=0,1901$

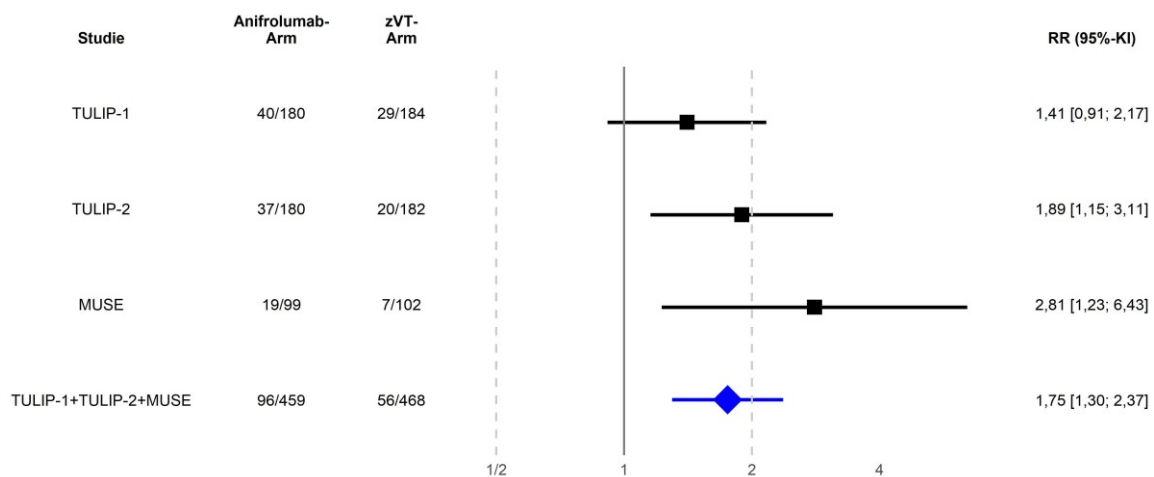


Abbildung 4-18: Forest-Plot für den Endpunkt Erhebliches klinisches Ansprechen (MCR)-Ansprechrate (TULIP-1, TULIP-2, MUSE, TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population)

Der Interaktions-p-Wert zwischen den Studien betrug  $p=0,3219$

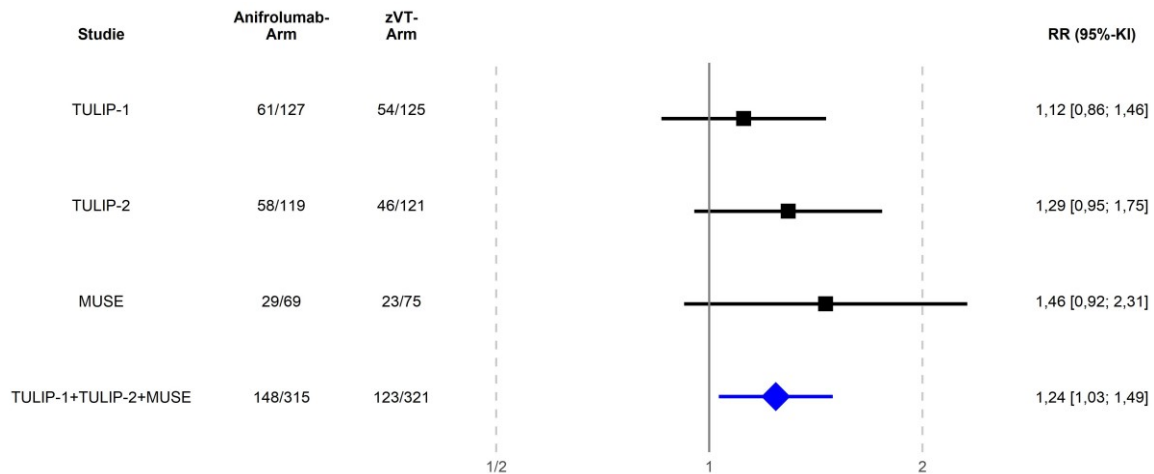


Abbildung 4-19: Forest-Plot für den Endpunkt Teilweises klinisches Ansprechen (PCR)-Ansprechrate (TULIP-1, TULIP-2, MUSE, TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente)

Der Interaktions-p-Wert zwischen den Studien betrug  $p=0,6597$

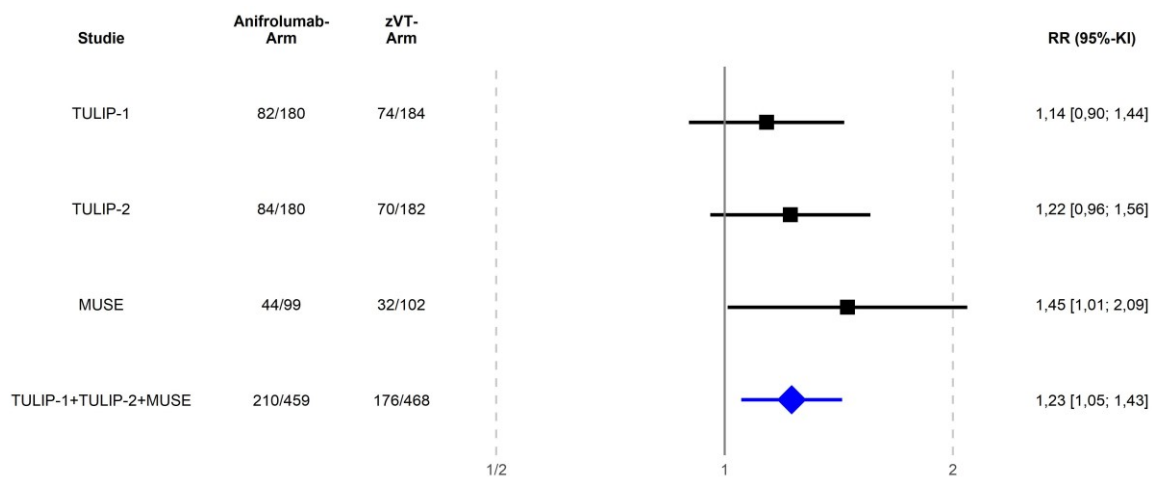


Abbildung 4-20: Forest-Plot für den Endpunkt Teilweises klinisches Ansprechen (PCR)-Ansprechrate (TULIP-1, TULIP-2, MUSE, TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population)

Der Interaktions-p-Wert zwischen den Studien betrug  $p=0,5989$

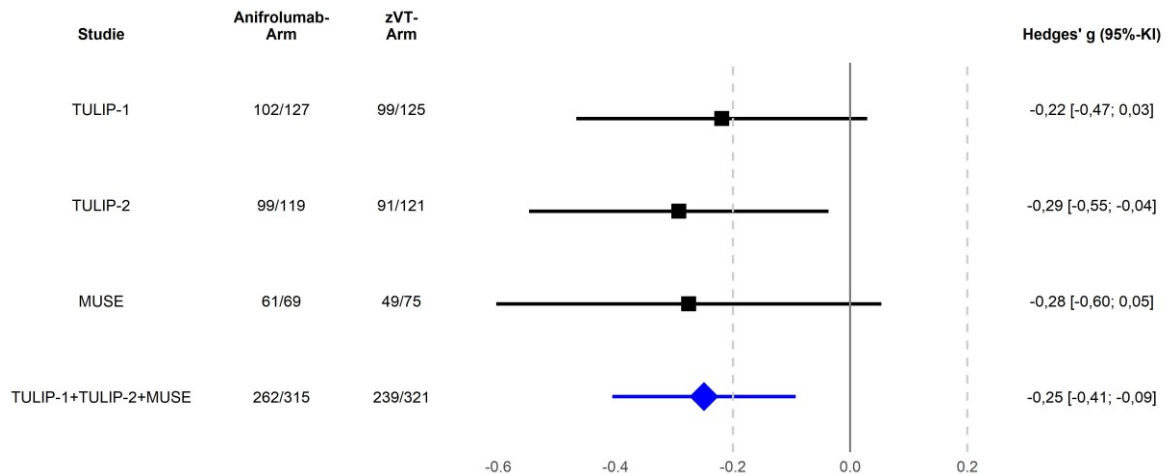


Abbildung 4-21: Forest-Plot für den Endpunkt BILAG-2004-Globaler-Score (TULIP-1, TULIP-2, MUSE, TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente)

Der Interaktions-p-Wert zwischen den Studien betrug  $p=0,9586$

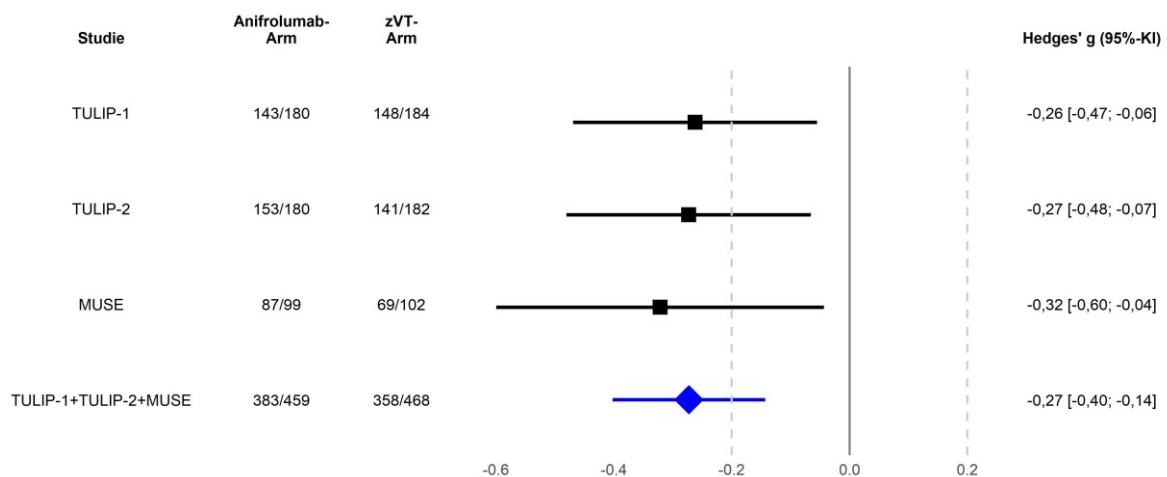


Abbildung 4-22: Forest-Plot für den Endpunkt BILAG-2004-Globaler-Score (TULIP-1, TULIP-2, MUSE, TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population)

Der Interaktions-p-Wert zwischen den Studien betrug  $p=0,9519$



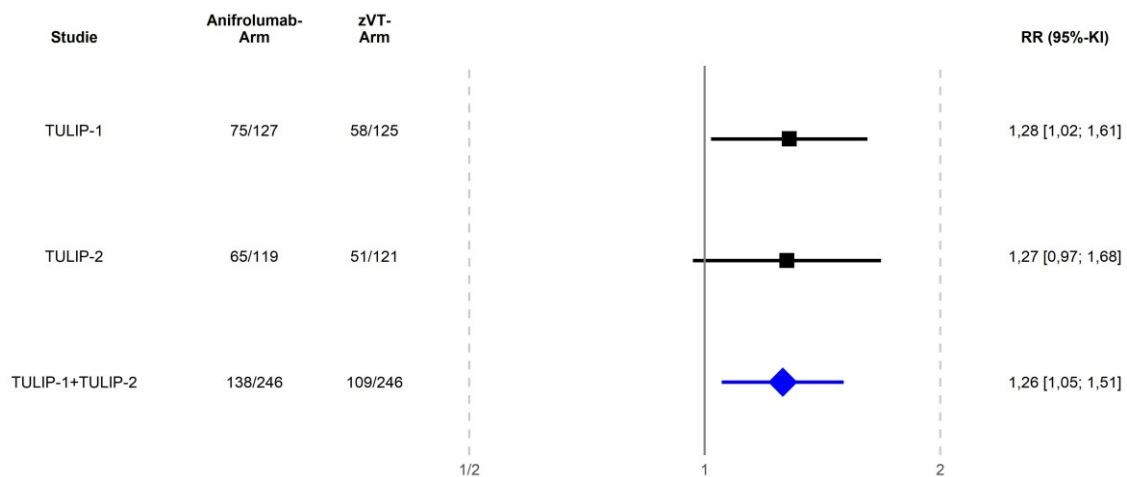


Abbildung 4-23: Forest-Plot für den Endpunkt BILAG-2004-Globaler-Score Verbesserung  $\geq 15\%$  (TULIP-1, TULIP-2, TULIP-1+TULIP-2, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente)

Der Interaktions-p-Wert zwischen den Studien betrug  $p=0,9425$

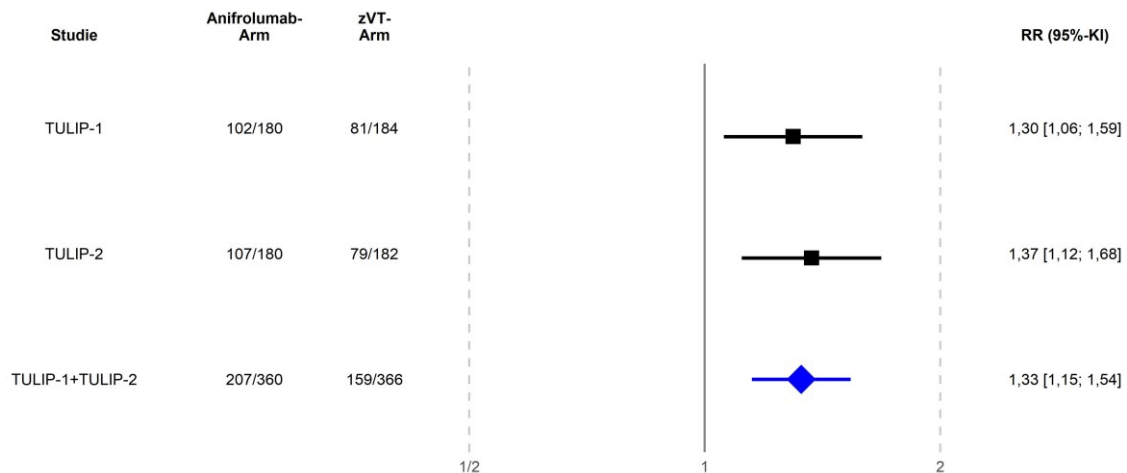


Abbildung 4-24: Forest-Plot für den Endpunkt BILAG-2004-Globaler-Score Verbesserung  $\geq 15\%$  (TULIP-1, TULIP-2, TULIP-1+TULIP-2, ITT-Population)

Der Interaktions-p-Wert zwischen den Studien betrug  $p=0,7096$

Für die Analysen nach Organsystem ergeben sich keine signifikanten Interaktionen zwischen den Studien.

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargestellt.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### 4.3.1.3.1.2.4 Systemischer Lupus Erythematodes Krankheitsaktivitäts-Index (SLEDAI)-2K

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-85: Operationalisierung von SLEDAI-2K

Studie	Operationalisierung
TULIP-1	<p>Der <i>Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index</i> 2000 (SLEDAI-2K) umfasst 24 Items und erhebt die Krankheitsaktivität der vorangegangenen 28 Tage. SLEDAI-2K ist ein einfaches und praktikables Scoring-System von null bis maximal 105 Punkte. Er bewertet anhand von Einzelsymptomen acht Organsysteme (Gehirn und Nervensystem, Herz und Lunge, Blut und Fieber, Immunsystem, Haut und Schleimhäute, Muskulatur und Skelett, Nieren, Blutgefäße). Jedes Symptom wird auf einer Punkteskala von 1-8 bewertet. Basierend auf der Vergabe der Punkte erfolgt eine Einteilung in keine (SLEDAI-2K 0), milde (SLEDAI-2K 1-5), moderate (SLEDAI-2K 6-10), hohe (SLEDAI-2K 11-19) und sehr hohe (SLEDAI-2K <math>\geq 20</math>) Krankheitsaktivität.</p> <p>Der SLEDAI-2K ist validiert [32] und wird in der SLE-Forschung zur Untersuchung von klinischen Aspekten eingesetzt. Er ist ein Messinstrument zur Bestimmung der Krankheitsaktivität bei SLE, wobei er keinen Aufschluss über eine Verbesserung oder Verschlechterung innerhalb eines Organsystems gibt.</p> <p><b>Präsentierte Analysen:</b></p> <p><b><i>SLEDAI-2K-Gesamtscore-Verbesserungsrate</i></b></p> <p>Es wird die SLEDAI-2K-Gesamtscore-Verbesserungsrate zu Woche 52 bewertet. Eine Verbesserung ist als Reduktion um mindestens 4 bzw. 8 Punkte im Vergleich zu Baseline definiert.</p> <p>Es wird jeweils die Anzahl und der Anteil an PatientInnen mit mindestens einem Ereignis dargestellt sowie das RR, OR, RD (jeweils stratifiziert) und CMH, basierend auf der Risikodifferenz inkl. Wald-KI und der zum RR zugehörige p-Wert (Wald-Test).</p> <p>Zur Bewertung des Behandlungsunterschieds wird primär das RR herangezogen.</p> <p><b><i>SLEDAI-2K-Gesamtscore: Veränderung zu Baseline</i></b></p> <p>Zur Analyse des Endpunkts wird ein MMRM mit fixen Effekten für die Baseline-Werte, Behandlungsgruppe, Visite, Interaktion zwischen Behandlung und Visite und den Stratifizierungsvariablen berechnet. Zusätzlich wird das Hedges' g dargestellt.</p> <p>Der Verlauf über die Zeit wird grafisch dargestellt.</p> <p><b><i>SLEDAI-2K-Score nach Organsystem: Veränderung zu Baseline</i></b></p> <p>Für jedes SLEDAI-2K-Organsystem wird ein MMRM mit fixen Effekten für die Baseline-Werte, Behandlungsgruppe, Visite, Interaktion zwischen Behandlung und Visite und den Stratifizierungsvariablen berechnet. Zusätzlich wird das Hedges' g dargestellt.</p> <p>Der Verlauf über die Zeit wird grafisch dargestellt.</p>
TULIP-2	Die Analysen erfolgten analog zur Studie TULIP-1.
MUSE	<p><b><i>SLEDAI-2K-Gesamtscore-Verbesserungsrate</i></b></p> <p>Die Analyse erfolgte analog zur Studie TULIP-1.</p> <p><b><i>SLEDAI-2K-Gesamtscore: Veränderung zu Baseline</i></b></p>

Studie	Operationalisierung
	Die Analyse erfolgte analog zur Studie TULIP-1. <b>SLEDAI-2K-Score nach Organsystem: Veränderung zu Baseline</b> Es wird keine Analyse nach Organsystem präsentiert.
TULIP SLE LTE	<b>SLEDAI-2K-Gesamtscore-Verbesserungsrate</b> Es wird keine Analyse der Verbesserungsrate präsentiert. <b>SLEDAI-2K-Gesamtscore: Veränderung zu Baseline</b> Die Analyse erfolgte analog zur Studie TULIP-1. <b>SLEDAI-2K-Score nach Organsystem: Veränderung zu Baseline</b> Es wird keine Analyse nach Organsystem präsentiert.
CMH: Cochran-Mantel Haenszel; KI: Konfidenzintervall; MMRM: <i>Mixed Model Repeated Measurement</i> ; OR: <i>Odds Ratio</i> ; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SLE: Systemischer Lupus erythematoses; SLEDAI: Systemischer Lupus erythematoses Krankheitsaktivitäts-Index; SLEDAI-2K: SLEDAI – <i>Revised Version</i> .	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-86: Bewertung des Verzerrungspotenzials für SLEDAI-2K in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
TULIP-1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
TULIP-2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
MUSE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
TULIP SLE LTE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: <i>Intention to Treat</i> ; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SLEDAI: Systemischer Lupus erythematoses Krankheitsaktivitäts-Index; SLEDAI-2K: SLEDAI – <i>Revised Version</i> .						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei den Studien TULIP-1 und TULIP-2 handelt es sich um multizentrische, doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte, parallele Studien, in welchen Anifrolumab und Placebo für Prüfarzte und PatientInnen nicht unterscheidbar waren.

MUSE ist eine doppelblinde Studie, in der Anifrolumab und Placebo identisch etikettiert wurden und somit nicht unterscheidbar waren. Daher konnten weder die PatientInnen noch Prüfer, Studienpersonal und der Sponsor Kenntnis über die verabreichte Therapie erlangen. Diese verblieben über den gesamten Studienzeitraum verblindet.

PatientInnen, die die Teilnahme an der 52-wöchigen Studie TULIP-1 oder Studie TULIP-2 abgeschlossen haben, gewillt waren, die Behandlung fortzusetzen, und alle Einschlusskriterien erfüllten, konnten an der TULIP SLE LTE teilnehmen. Die Zuteilung der PatientInnen zu einem Behandlungsarm erfolgte mit einem IVRS/IWRS im ungefähren Verhältnis zwischen Anifrolumab 300 mg und Placebo von 4:1. PatientInnen, die vorher schon eine Anifrolumab Behandlung (in jeglicher Dosierung) erhielten, wurden weiterhin verblindet mit Anifrolumab (300 mg) behandelt. PatientInnen, die vorher ein Placebo erhielten, wurden mit einem IVRS/IWRS im Verhältnis 1:1 auf Anifrolumab 300 mg: Placebo neu randomisiert.

Die Studie TULIP SLE LTE war ursprünglich komplett doppelblind. Beim Abschluss und Entblindung der Studien TULIP-1 und TULIP-2 wurde dem Sponsor die Zuteilung der PatientInnen zu einem Behandlungsarm (für die meisten PatientInnen) bekannt. Das gesamte Personal, das bei der CRO in die Auswertung der Studie involviert war, blieb verblindet, nur AstraZeneca war entblindet zusammen mit wenigen Statistikern/Programmierern bei der CRO. Nach Entblindung der Studie TULIP SLE LTE (30.04.2020) wurde dem Sponsor auch die Zuteilung der ursprünglichen Placebo-PatientInnen in TULIP-1 und TULIP-2 zu dem jeweiligen Behandlungsarm bekannt. Das gesamte Personal, das bei der CRO in die Auswertung der Studie involviert war, sowie die Prüfer, das Prüfzentrumspersonal und die PatientInnen blieben verblindet. Prozesse wurden aufgesetzt, um dem potenziellen Einfluss, der mit der Entblindung der Daten während einer laufenden Studie verbunden ist, zu minimieren.

Der SLEDAI-2K wurde als Wirksamkeitsendpunkt berichtet. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population. Die Einschränkung auf in Deutschland zugelassene Medikamente in einer der dargestellten Subpopulationen hat aus Sicht von AstraZeneca keinen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial. Dies begründet sich auf die gleichmäßige Verteilung der Patienten auf Anifrolumab bzw. auf die zVT bezogen auf die Demografie und die Baseline-Merkmale und damit auch auf die zur Randomisierung verwendeten Stratifizierungsfaktoren. Für die Analyse des Endpunkts SLEDAI-2K ergibt sich daher kein Hinweis auf ein mögliches Verzerrungspotenzial.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-87: Ergebnisse für SLEDAI-2K Verbesserung ( $\geq 4$  Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zu Woche 52 (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, TULIP-1, TULIP-2, MUSE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente)

Studie	Anifrolumab-Arm		zVT-Arm		Behandlungseffekt	
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI]; p-Wert RD [95%-KI]; p-Wert	CMH [95%-KI] p-Wert
<b>SLEDAI-2K Verbesserung (<math>\geq 4</math> Punkte)</b>						
TULIP-1+ TULIP-2+ MUSE	315	169 (53,7)	321	131 (40,8)	<b>1,33 [1,13; 1,58], 0,0008</b> <b>1,73 [1,26; 2,37], 0,0008</b> <b>13,52 [5,77; 21,28],</b> <b>0,0006</b>	N.B. [N.B.; N.B.] N.B.
TULIP-1	127	66 (52,0)	125	55 (44,0)	1,17 [0,91; 1,51], 0,2175 1,36 [0,83; 2,24], 0,2228 7,77 [-4,66; 20,21], 0,2204	7,43 [-4,81; 19,67] 0,2342
TULIP-2	119	61 (51,3)	121	46 (38,0)	1,33 [0,99; 1,80], 0,0587 1,66 [0,99; 2,79], 0,0533 12,61 [-0,06; 25,28], 0,0511	<b>12,72 [0,24; 25,19]</b> <b>0,0458</b>
MUSE	69	42 (60,9)	75	30 (40,0)	<b>1,67 [1,19; 2,36], 0,0034</b> <b>2,95 [1,44; 6,07], 0,0032</b> <b>25,24 [9,79; 40,70],</b> <b>0,0014</b>	N.B. [N.B.; N.B.] N.B.
<p>RR, OR und RD wurden mittels Mantel-Haenszel Methode berechnet.  KIs und p-Werte wurden mittels Normalapproximation (Wald) berechnet. Die Responderraten (%), die Risikodifferenz und 95%-KI wurden mittels eines stratifizierten Cochran-Mantel-Haenszel-Modells mit Stratifizierungsfaktoren berechnet. Stratifizierungsfaktoren: SLEDAI-2K Score zum Screening (&lt;10 Punkte vs. <math>\geq 10</math> Punkte), OCS-Dosis zu Woche 0 (&lt;10 mg/Tag vs. <math>\geq 10</math> mg/Tag Prednison oder Äquivalent) und Typ I Interferon Gensignaturtestergebnis zum Screening (hoch vs. niedrig). Für die Meta-Analyse wurde zusätzlich nach Studie (TULIP-1, TULIP-2, MUSE) stratifiziert.  CMH: Cochran-Mantel Haenszel; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; N.B.: Nicht berechenbar; OCS: Orales Kortikosteroid; OR: <i>Odds Ratio</i>; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SLEDAI: Systemischer Lupus erythematoses Krankheitsaktivitäts-Index; SLEDAI-2K: SLEDAI – <i>Revised Version</i>; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.</p>						

Tabelle 4-88: Ergebnisse für SLEDAI-2K Verbesserung ( $\geq 4$  Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zu Woche 52 (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, TULIP-1, TULIP-2, MUSE, ITT-Population)

Studie	Anifrolumab-Arm		zVT-Arm		Behandlungseffekt	
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI]; p-Wert RD [95%-KI]; p-Wert	CMH [95%-KI] p-Wert
<b>SLEDAI-2K Verbesserung (<math>\geq 4</math> Punkte)</b>						
TULIP-1+ TULIP-2+ MUSE	459	252 (54,9)	468	192 (41,0)	<b>1,35 [1,18; 1,55], &lt;0,0001</b> <b>1,78 [1,37; 2,31], &lt;0,0001</b> <b>14,31 [7,92; 20,70],</b> <b>&lt;0,0001</b>	N.B. [N.B.; N.B.] N.B.
TULIP-1	180	89 (49,4)	184	80 (43,5)	1,14 [0,91; 1,42], 0,2471 1,27 [0,84; 1,92], 0,2490 6,10 [-4,24; 16,43], 0,2475	5,99 [-4,21; 16,19] 0,2496
TULIP-2	180	101 (56,1)	182	71 (39,0)	<b>1,44 [1,16; 1,81], 0,0012</b> <b>2,02 [1,33; 3,08], 0,0011</b> <b>17,29 [7,16; 27,42],</b> <b>0,0008</b>	<b>17,22 [7,09; 27,34]</b> <b>0,0009</b>
MUSE	99	62 (62,6)	102	41 (40,2)	<b>1,62 [1,21; 2,16], 0,0012</b> <b>2,74 [1,52; 4,94], 0,0008</b> <b>23,92 [10,65; 37,18],</b> <b>0,0004</b>	N.B. [N.B.; N.B.] N.B.
RR, OR und RD wurden mittels Mantel-Haenszel Methode berechnet. KIs und p-Werte wurden mittels Normalapproximation (Wald) berechnet. Die Responderraten (%), die Risikodifferenz und 95%-KI wurden mittels eines stratifizierten Cochran-Mantel-Haenszel-Modells mit Stratifizierungsfaktoren berechnet. Stratifizierungsfaktoren: SLEDAI-2K Score zum Screening (<10 Punkte vs. $\geq 10$ Punkte), OCS-Dosis zu Woche 0 (<10 mg/Tag vs. $\geq 10$ mg/Tag Prednison oder Äquivalent) und Typ I Interferon Gensignaturtestergebnis zum Screening (hoch vs. niedrig). Für die Meta-Analyse wurde zusätzlich nach Studie (TULIP-1, TULIP-2, MUSE) stratifiziert. CMH: Cochran-Mantel Haenszel; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; N.B.: Nicht berechenbar; OCS: Orales Kortikosteroid; OR: <i>Odds Ratio</i> ; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SLEDAI: Systemischer Lupus erythematoses Krankheitsaktivitäts-Index; SLEDAI-2K: SLEDAI – <i>Revised Version</i> ; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.						

Für die SLEDAI-2K-Verbesserung ( $\geq 4$  Punkte) beträgt das RR der Meta-Analyse 1,33 (95%-KI: 1,13; 1,58;  $p=0,0008$ ) für die Population, die in Deutschland zugelassene Medikamente erhielt. Der Behandlungsunterschied ist statistisch signifikant zugunsten von Anifrolumab.

Für die ITT-Population beträgt das RR der Meta-Analyse 1,35 (95%-KI: 1,18; 1,55;  $p<0,0001$ ). Der Behandlungsunterschied ist statistisch signifikant zugunsten von Anifrolumab.

Tabelle 4-89: Ergebnisse für SLEDAI-2K Verbesserung ( $\geq 8$  Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zu Woche 52 (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, TULIP-1, TULIP-2, MUSE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente)

Studie	Anifrolumab-Arm		zVT-Arm		Behandlungseffekt	
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI]; p-Wert RD [95%-KI]; p-Wert	CMH [95%-KI] p-Wert
<b>SLEDAI-2K Verbesserung (<math>\geq 8</math> Punkte)</b>						
TULIP-1+ TULIP-2+ MUSE	315	89 (28,3)	321	46 (14,3)	<b>2,05 [1,49; 2,83], &lt;0,0001</b> <b>2,51 [1,68; 3,77], &lt;0,0001</b> <b>14,82 [8,53; 21,11],</b> <b>&lt;0,0001</b>	N.B. [N.B.; N.B.] N.B.
TULIP-1	127	37 (29,1)	125	18 (14,4)	<b>2,01 [1,22; 3,32], 0,0062</b> <b>2,40 [1,29; 4,48], 0,0058</b> <b>14,94 [4,71; 25,17],</b> <b>0,0042</b>	<b>14,90 [4,26; 25,55]</b> <b>0,0061</b>
TULIP-2	119	31 (26,1)	121	17 (14,0)	<b>1,94 [1,13; 3,32], 0,0164</b> <b>2,31 [1,18; 4,51], 0,0143</b> <b>12,83 [2,80; 22,86],</b> <b>0,0121</b>	<b>12,30 [1,61; 22,99]</b> <b>0,0242</b>
MUSE	69	21 (30,4)	75	11 (14,7)	<b>2,32 [1,20; 4,48], 0,0122</b> <b>3,18 [1,31; 7,72], 0,0108</b> <b>17,93 [4,86; 31,00],</b> <b>0,0072</b>	N.B. [N.B.; N.B.] N.B.
RR, OR und RD wurden mittels Mantel-Haenszel Methode berechnet. KIs und p-Werte wurden mittels Normalapproximation (Wald) berechnet. Die Responderraten (%), die Risikodifferenz und 95%-KI wurden mittels eines stratifizierten Cochran-Mantel-Haenszel-Modells mit Stratifizierungsfaktoren berechnet. Stratifizierungsfaktoren: SLEDAI-2K Score zum Screening (<10 Punkte vs. $\geq 10$ Punkte), OCS-Dosis zu Woche 0 (<10 mg/Tag vs. $\geq 10$ mg/Tag Prednison oder Äquivalent) und Typ I Interferon Gensignaturtestergebnis zum Screening (hoch vs. niedrig). Für die Meta-Analyse wurde zusätzlich nach Studie (TULIP-1, TULIP-2, MUSE) stratifiziert. CMH: Cochran-Mantel Haenszel; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; N.B.: Nicht berechenbar; OCS: Orales Kortikosteroid; OR: <i>Odds Ratio</i> ; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SLEDAI: Systemischer Lupus erythematoses Krankheitsaktivitäts-Index; SLEDAI-2K: SLEDAI – <i>Revised Version</i> ; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.						

Tabelle 4-90: Ergebnisse für SLEDAI-2K Verbesserung ( $\geq 8$  Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zu Woche 52 (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, TULIP-1, TULIP-2, MUSE, ITT-Population)

Studie	Anifrolumab-Arm		zVT-Arm		Behandlungseffekt	
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI]; p-Wert RD [95%-KI]; p-Wert	CMH [95%-KI] p-Wert
<b>SLEDAI-2K Verbesserung (<math>\geq 8</math> Punkte)</b>						
TULIP-1+ TULIP-2+ MUSE	459	133 (29,0)	468	78 (16,7)	<b>1,77 [1,38; 2,27], &lt;0,0001</b> <b>2,10 [1,52; 2,89], &lt;0,0001</b> <b>12,63 [7,30; 17,96],</b> <b>&lt;0,0001</b>	N.B. [N.B.; N.B.] N.B.
TULIP-1	180	51 (28,3)	184	29 (15,8)	<b>1,81 [1,20; 2,72], 0,0044</b> <b>2,12 [1,27; 3,53], 0,0041</b> <b>12,72 [4,24; 21,20],</b> <b>0,0033</b>	<b>12,77 [4,02; 21,52]</b> <b>0,0042</b>
TULIP-2	180	50 (27,8)	182	33 (18,1)	<b>1,55 [1,05; 2,27], 0,0262</b> <b>1,79 [1,08; 2,96], 0,0246</b> <b>9,86 [1,35; 18,36], 0,0231</b>	<b>9,88 [1,03; 18,73]</b> <b>0,0287</b>
MUSE	99	32 (32,3)	102	16 (15,7)	<b>2,18 [1,26; 3,77], 0,0054</b> <b>2,80 [1,38; 5,68], 0,0044</b> <b>17,53 [6,05; 29,01],</b> <b>0,0028</b>	N.B. [N.B.; N.B.] N.B.
RR, OR und RD wurden mittels Mantel-Haenszel Methode berechnet. KIs und p-Werte wurden mittels Normalapproximation (Wald) berechnet. Die Responderraten (%), die Risikodifferenz und 95%-KI wurden mittels eines stratifizierten Cochran-Mantel-Haenszel-Modells mit Stratifizierungsfaktoren berechnet. Stratifizierungsfaktoren: SLEDAI-2K Score zum Screening (<10 Punkte vs. $\geq 10$ Punkte), OCS-Dosis zu Woche 0 (<10 mg/Tag vs. $\geq 10$ mg/Tag Prednison oder Äquivalent) und Typ I Interferon Gensignaturtestergebnis zum Screening (hoch vs. niedrig). Für die Meta-Analyse wurde zusätzlich nach Studie (TULIP-1, TULIP-2, MUSE) stratifiziert. CMH: Cochran-Mantel Haenszel; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; N.B.: Nicht berechenbar; OCS: Orales Kortikosteroid; OR: <i>Odds Ratio</i> ; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SLEDAI: Systemischer Lupus erythematoses Krankheitsaktivitäts-Index; SLEDAI-2K: SLEDAI – <i>Revised Version</i> ; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.						

Für die SLEDAI-2K-Verbesserung ( $\geq 8$  Punkte) beträgt das RR der Meta-Analyse 2,05 (95%-KI: 1,49; 2,83;  $p < 0,0001$ ) für die Population, die in Deutschland zugelassene Medikamente erhielt. Der Behandlungsunterschied ist statistisch signifikant zugunsten von Anifrolumab.

Für die ITT-Population beträgt das RR der Meta-Analyse 1,77 (95%-KI: 1,38; 2,27;  $p < 0,0001$ ). Der Behandlungsunterschied ist statistisch signifikant zugunsten von Anifrolumab.



Tabelle 4-91: Veränderung des SLEDAI-2K-Gesamtscores (MMRM-Analyse) im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, TULIP-1, TULIP-2, MUSE, TULIP SLE LTE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente)

Studie	Anifrolumab-Arm						zVT-Arm						Behandlungs-effekt	
	N	Ausgangs-wert MW (SD)	N	End-wert MW (SD)	N	Ver-änderung MW (SD)	N	Ausgangs-wert MW (SD)	N	End-wert MW (SD)	N	Ver-änderung MW (SD)	Veränderung adj. MW (SE) [95%-KI] p-Wert	Hedges' g (SE) [95%-KI] p-Wert
<b>SLEDAI-2K-Gesamtscore</b>														
TULIP-1+ TULIP-2+ MUSE	315	11,17 (3,87)	261	5,03 (3,54)	261	-6,03 (4,10)	321	11,33 (3,91)	238	5,88 (4,15)	238	-5,12 (4,41)	<b>-0,99 (0,25)</b> [-1,47; -0,50] <b>&lt;0,0001</b>	<b>-0,30 (0,08)</b> [-0,45; -0,14] <b>0,0002</b>
TULIP-1	127	11,28 (3,84)	102	5,35 (3,79)	102	-6,12 (4,10)	125	11,35 (3,49)	98	5,73 (4,01)	98	-5,35 (4,48)	-0,70 (0,40) [-1,49; 0,10] 0,0860	-0,20 (0,13) [-0,44; 0,05] 0,1236
TULIP-2	119	11,31 (3,70)	98	5,04 (3,26)	98	-5,85 (3,95)	121	11,49 (3,93)	91	6,24 (3,81)	91	-5,20 (4,26)	<b>-1,10 (0,38)</b> [-1,84; -0,36] <b>0,0038</b>	<b>-0,35 (0,13)</b> [-0,61; -0,09] <b>0,0075</b>
MUSE	69	10,72 (4,25)	61	4,49 (3,53)	61	-6,20 (4,38)	75	11,04 (4,55)	49	5,51 (4,97)	49	-4,51 (4,57)	<b>-1,38 (0,56)</b> [-2,49; -0,28] <b>0,0148</b>	<b>-0,40 (0,17)</b> [-0,73; -0,07] <b>0,0186</b>
TULIP SLE LTE	246	11,29 (3,76)	216	5,29 (3,79)	216	-5,98 (4,08)	246	11,42 (3,71)	203	6,02 (3,91)	203	-5,23 (4,34)	<b>-1,14 (0,30)</b> [-1,73; -0,55] <b>0,0002</b>	<b>-0,35 (0,09)</b> [-0,54; -0,17] <b>0,0002</b>

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Anifrolumab-Arm						zVT-Arm						Behandlungs- effekt	
	N	Ausgangswert MW (SD)	N	Endwert MW (SD)	N	Veränderung MW (SD)	N	Ausgangswert MW (SD)	N	Endwert MW (SD)	N	Veränderung MW (SD)	Veränderung adj. MW (SE) [95%-KI] p-Wert	Hedges' g (SE) [95%-KI] p-Wert
<p>Ein MMRM wurde mit fixen Effekten für die Baseline-Werte, Behandlungsgruppe, Visite, Interaktion zwischen Behandlung und Visite und den Stratifizierungsvariablen berechnet. N ist definiert als Anzahl Patienten im MMRM-Modell, d.h. Patienten mit vorhandenen Baseline-Werten und zumindest einem vorhandenen post-Baseline-Wert. Eine approximierete SD wurde für jeden Arm berechnet, basierend auf dem SE vom LS mean um eine gepoolte SD für Hedges' g zu erhalten. Stratifizierungsfaktoren: SLEDAI-2K Score zum Screening (&lt;10 Punkte vs. ≥10 Punkte), OCS-Dosis zu Woche 0 (&lt;10 mg/Tag vs. ≥10 mg/Tag Prednison oder Äquivalent) und Typ I Interferon Gensignaturtestergebnis zum Screening (hoch vs. niedrig). Für die Meta-Analyse wurde zusätzlich nach Studie (TULIP-1, TULIP-2, MUSE) stratifiziert                      ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; LS: <i>Least Squares</i>; LTE: <i>Long-term Extension</i>; MMRM: <i>Mixed Model Repeated Measurement</i>; MW: Mittelwert; OCS: Orales Kortikosteroid; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SLE: Systemischer Lupus erythematodes; SLEDAI: Systemischer Lupus erythematodes Krankheitsaktivitäts-Index; SLEDAI-2K: SLEDAI – <i>Revised Version</i>; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.</p>														

Tabelle 4-92: Veränderung des SLEDAI-2K-Gesamtscores (MMRM-Analyse) im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, TULIP-1, TULIP-2, MUSE, TULIP SLE LTE, ITT-Population)

Studie	Anifrolumab-Arm						zVT-Arm						Behandlungs- effekt	
	N	Ausgangswert MW (SD)	N	Endwert MW (SD)	N	Veränderung MW (SD)	N	Ausgangswert MW (SD)	N	Endwert MW (SD)	N	Veränderung MW (SD)	Veränderung adj. MW (SE) [95%-KI] p-Wert	Hedges' g (SE) [95%-KI] p-Wert
<b>SLEDAI-2K-Gesamtscore</b>														
TULIP-1+ TULIP-2+ MUSE	459	11,25 (3,85)	382	5,02 (3,68)	382	-6,15 (4,21)	468	11,43 (3,87)	357	5,95 (4,04)	357	-5,14 (4,34)	<b>-1,00 (0,21)</b> [-1,41; -0,60] <b>&lt;0,0001</b>	<b>-0,30 (0,07)</b> [-0,43; -0,17] <b>&lt;0,0001</b>

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Anifrolumab-Arm						zVT-Arm						Behandlungs- effekt	
	N	Ausgangswert MW (SD)	N	Endwert MW (SD)	N	Veränderung MW (SD)	N	Ausgangswert MW (SD)	N	Endwert MW (SD)	N	Veränderung MW (SD)	Veränderung adj. MW (SE) [95%-KI] p-Wert	Hedges' g (SE) [95%-KI] p-Wert
TULIP-1	180	11,41 (4,02)	143	5,38 (3,86)	143	-6,08 (4,36)	184	11,49 (3,58)	147	6,03 (4,08)	147	-5,24 (4,57)	<b>-0,77 (0,34)</b> [-1,44; -0,10] <b>0,0243</b>	<b>-0,21 (0,11)</b> [-0,42; -0,01] <b>0,0426</b>
TULIP-2	180	11,43 (3,64)	152	5,00 (3,24)	152	-6,17 (3,88)	182	11,52 (3,88)	141	5,93 (3,75)	141	-5,26 (4,06)	<b>-1,19 (0,31)</b> [-1,81; -0,57] <b>0,0002</b>	<b>-0,36 (0,11)</b> [-0,57; -0,15] <b>0,0006</b>
MUSE	99	10,65 (3,88)	87	4,48 (4,07)	87	-6,22 (4,54)	102	11,13 (4,35)	69	5,81 (4,55)	69	-4,70 (4,43)	<b>-1,15 (0,46)</b> [-2,07; -0,24] <b>0,0136</b>	<b>-0,34 (0,14)</b> [-0,62; -0,06] <b>0,0168</b>
TULIP SLE LTE	360	11,42 (3,83)	316	5,25 (3,74)	316	-6,12 (4,15)	365	11,51 (3,73)	303	6,00 (3,92)	303	-5,21 (4,29)	<b>-1,12 (0,27)</b> [-1,65; -0,59] <b>&lt;0,0001</b>	<b>-0,31 (0,08)</b> [-0,46; -0,16] <b>&lt;0,0001</b>

Ein MMRM wurde mit fixen Effekten für die Baseline-Werte, Behandlungsgruppe, Visite, Interaktion zwischen Behandlung und Visite und den Stratifizierungsvariablen berechnet. N ist definiert als Anzahl Patienten im MMRM-Modell, d.h. Patienten mit vorhandenen Baseline-Werten und zumindest einem vorhandenen post-Baseline-Wert. Eine approximierete SD wurde für jeden Arm berechnet, basierend auf dem SE vom LS mean um eine gepoolte SD für Hedges'g zu erhalten. Stratifizierungsfaktoren: SLEDAI-2K Score zum Screening (<10 Punkte vs. ≥10 Punkte), OCS-Dosis zu Woche 0 (<10 mg/Tag vs. ≥10 mg/Tag Prednison oder Äquivalent) und Typ I Interferon Gensignaturtestergebnis zum Screening (hoch vs. niedrig). Für die Meta-Analyse wurde zusätzlich nach Studie (TULIP-1, TULIP-2, MUSE) stratifiziert. ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; LS: *Least Squares*; LTE: *Long-term Extension*; MMRM: *Mixed Model Repeated Measurement*; MW: Mittelwert; OCS: Orales Kortikosteroid; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SLE: Systemischer Lupus erythematodes; SLEDAI: Systemischer Lupus erythematodes Krankheitsaktivitäts-Index; SLEDAI-2K: SLEDAI – *Revised Version*; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

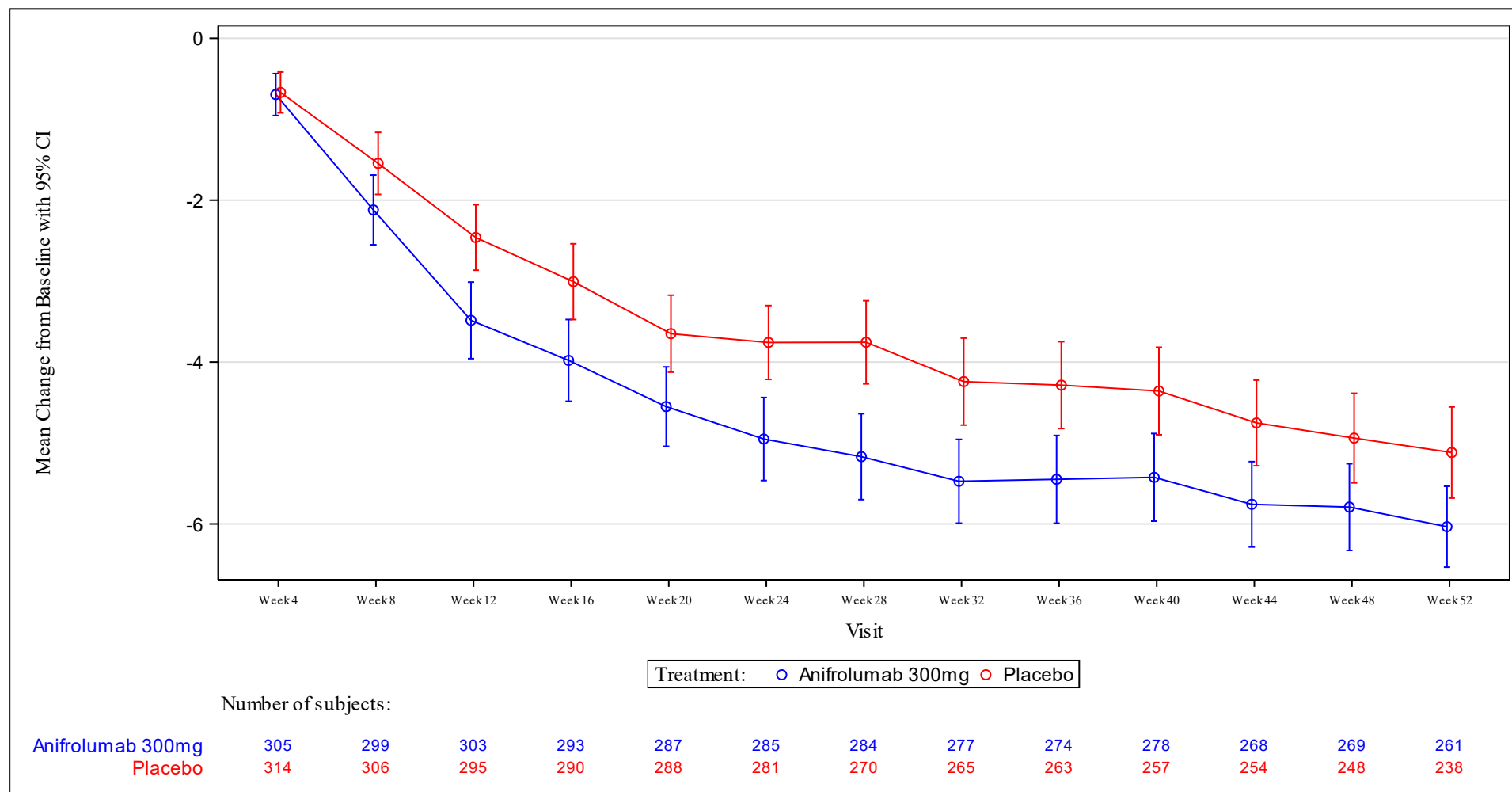


Abbildung 4-25: Verlauf über die Zeit für den Endpunkt SLEDAI-2K Total Score (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente)

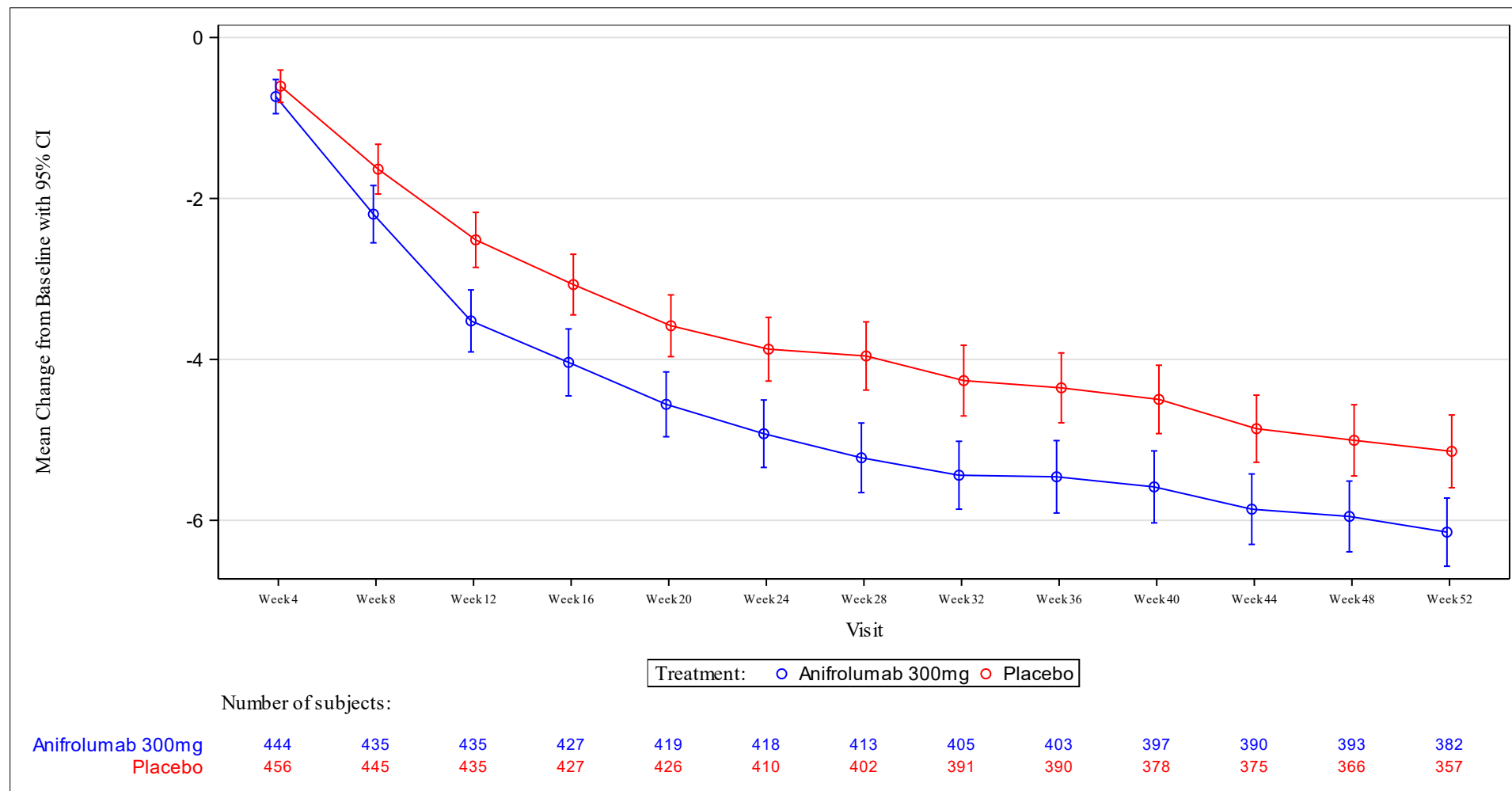


Abbildung 4-26: Verlauf über die Zeit für den Endpunkt SLEDAI-2K Total Score (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population)

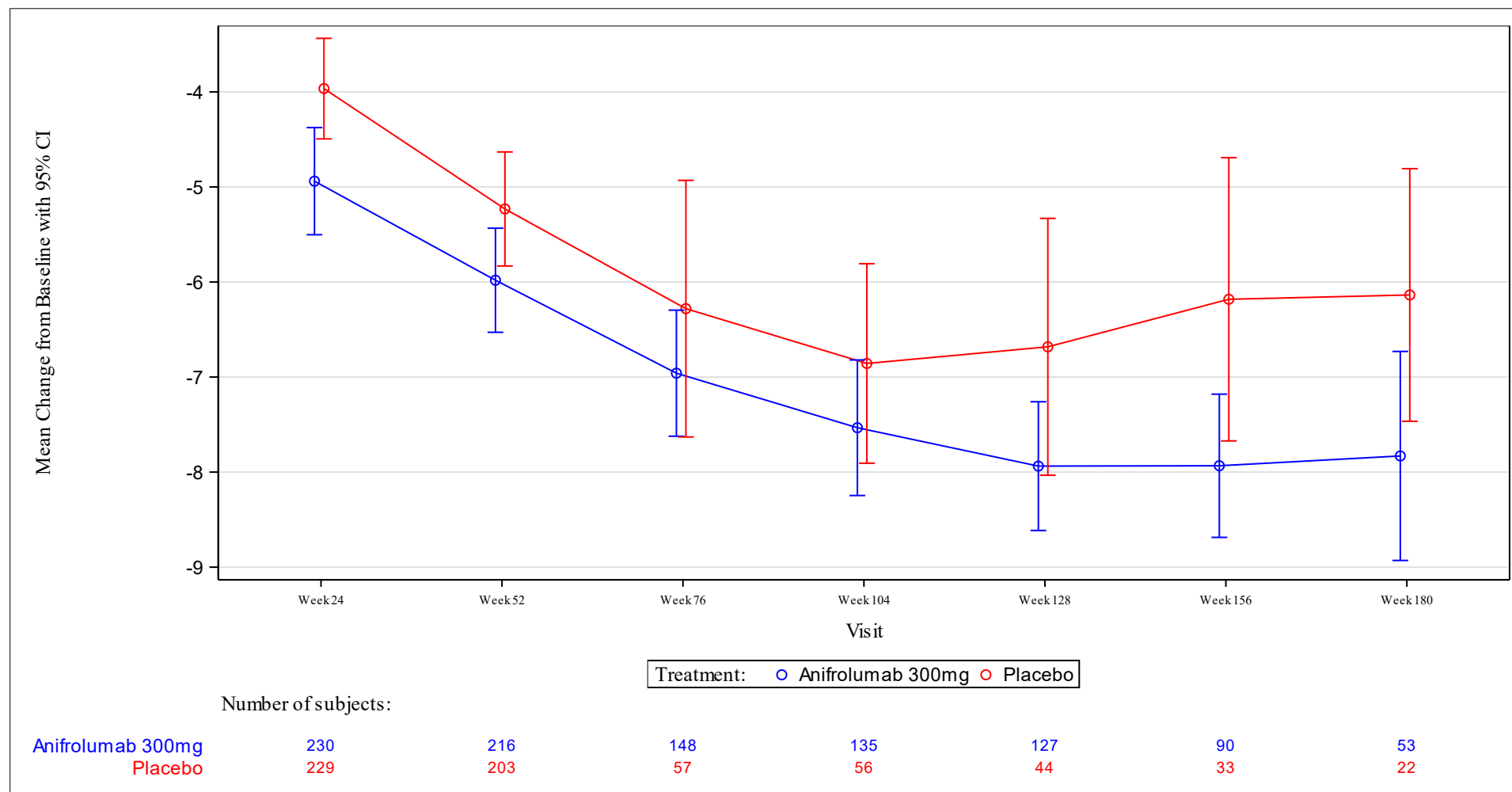


Abbildung 4-27: Verlauf über die Zeit für den Endpunkt SLEDAI-2K-Gesamtscore (TULIP SLE LTE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente)

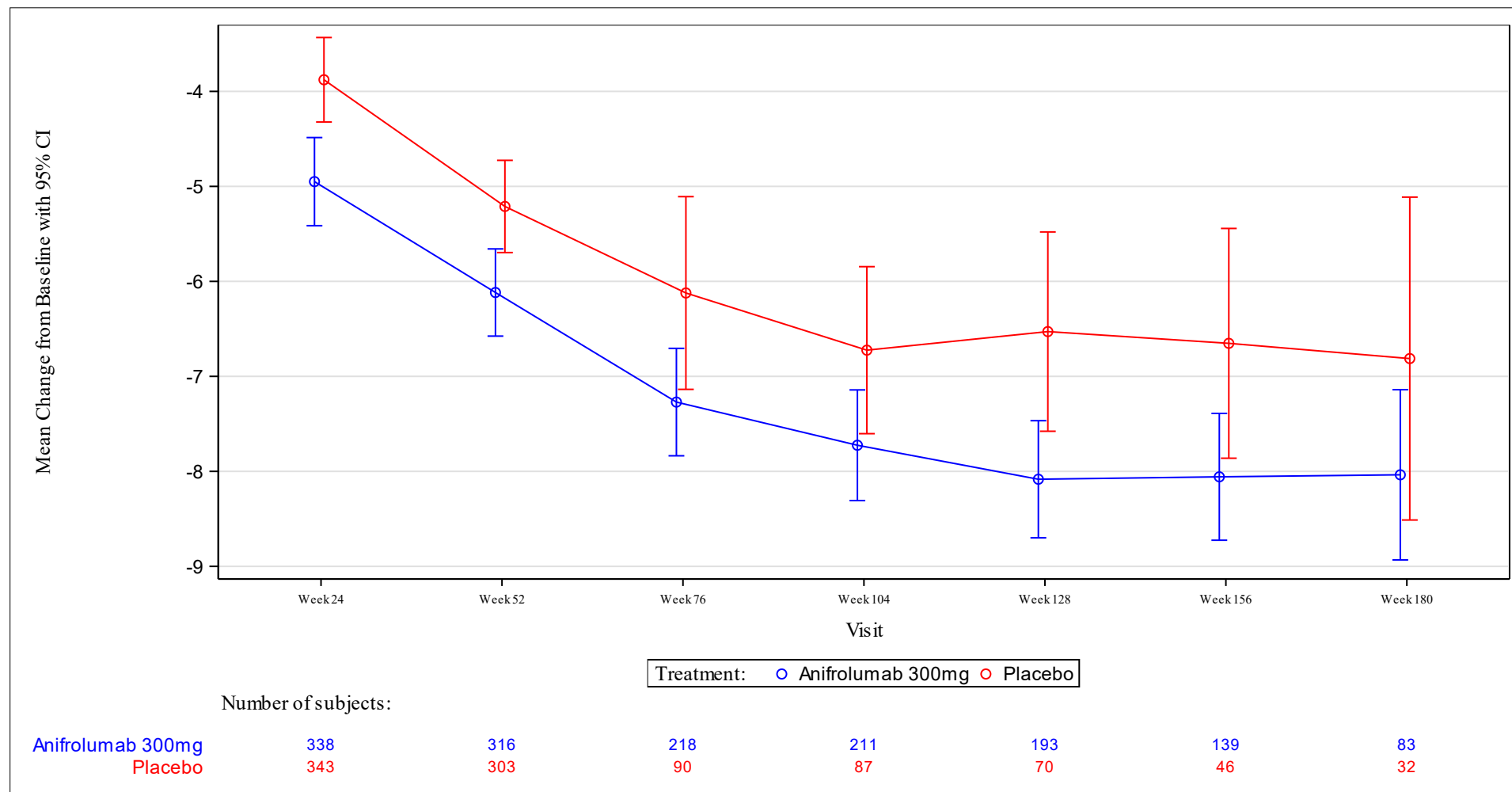


Abbildung 4-28: Verlauf über die Zeit für den Endpunkt SLEDAI-2K-Gesamtscore (TULIP SLE LTE, ITT-Population)

Für den SLEDAI-2K-Gesamtscore ergibt sich in der Meta-Analyse eine adjustierte Mittelwertsdifferenz von -0,99 (95%-KI: -1,47; -0,50;  $p < 0,0001$ ) für die Population, die in Deutschland zugelassene Medikamente erhielt. Der Behandlungsunterschied ist statistisch signifikant zugunsten von Anifrolumab. Das Hedges' g beträgt -0,30 (95%-KI: -0,45; -0,14;  $p = 0,0002$ ).

Für die ITT-Population ergibt sich bei dem SLEDAI-2K-Gesamtscore in der Meta-Analyse eine adjustierte Mittelwertsdifferenz von -1,00 (95%-KI: -1,41; -0,60;  $p < 0,0001$ ). Der Behandlungsunterschied ist statistisch signifikant zugunsten von Anifrolumab. Das Hedges' g beträgt -0,30 (95%-KI: -0,43; -0,17;  $p < 0,0001$ ).

Für die Studie TULIP SLE LTE ergibt sich für die Population, die in Deutschland zugelassene Medikamente erhielt, eine adjustierte Mittelwertsdifferenz von -1,14 (95%-KI: -1,73; -0,55;  $p = 0,0002$ ). Der Behandlungsunterschied ist statistisch signifikant zugunsten von Anifrolumab. Das Hedges' g beträgt -0,35 (95%-KI: -0,54; -0,17;  $p = 0,0002$ ).

Für die ITT-Population ergibt sich eine adjustierte Mittelwertsdifferenz von -1,12 (95%-KI: -1,65; -0,59;  $p < 0,0001$ ). Der Behandlungsunterschied ist statistisch signifikant zugunsten von Anifrolumab. Das Hedges' g beträgt -0,31 (95%-KI: -0,46; -0,16;  $p < 0,0001$ ).



Tabelle 4-93: Veränderung des SLEDAI-2K nach Organsystem (MMRM-Analyse) im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP-1+TULIP-2, TULIP-1, TULIP-2, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente)

Studie	Anifrolumab-Arm						zVT-Arm						Behandlungseffekt	
	N	Ausgangswert MW (SD)	N	Endwert MW (SD)	N	Veränderung MW (SD)	N	Ausgangswert MW (SD)	N	Endwert MW (SD)	N	Veränderung MW (SD)	Veränderung adj. MW (SE) [95%-KI] p-Wert	Hedges' g (SE) [95%-KI] p-Wert
<b>SLEDAI-2K – Gehirn und Nervensystem</b>														
TULIP-1+TULIP-2	246	0,03 (0,51)	201	0,04 (0,56)	201	0,00 (0,00)	246	0,07 (0,72)	192	0,00 (0,00)	192	0,00 (0,00)	N.B. (N.B.) [N.B.; N.B.] N.B.	N.B. (N.B.) [N.B.; N.B.] N.B.
TULIP-1	127	0,06 (0,71)	102	0,08 (0,79)	102	0,00 (0,00)	125	0,06 (0,72)	101	0,00 (0,00)	101	0,00 (0,00)	N.B. (N.B.) [N.B.; N.B.] N.B.	N.B. (N.B.) [N.B.; N.B.] N.B.
TULIP-2	119	0,00 (0,00)	99	0,00 (0,00)	99	0,00 (0,00)	121	0,07 (0,73)	91	0,00 (0,00)	91	0,00 (0,00)	N.B. (N.B.) [N.B.; N.B.] N.B.	N.B. (N.B.) [N.B.; N.B.] N.B.
<b>SLEDAI-2K – Herz und Lunge</b>														
TULIP-1+TULIP-2	246	0,13 (0,49)	201	0,02 (0,20)	201	-0,10 (0,44)	246	0,15 (0,55)	192	0,00 (0,00)	192	-0,14 (0,54)	N.B. (N.B.) [N.B.; N.B.] N.B.	N.B. (N.B.) [N.B.; N.B.] N.B.
TULIP-1	127	0,16 (0,54)	102	0,04 (0,28)	102	-0,14 (0,51)	125	0,13 (0,55)	101	0,00 (0,00)	101	-0,12 (0,55)	N.B. (N.B.) [N.B.; N.B.] N.B.	N.B. (N.B.) [N.B.; N.B.] N.B.
TULIP-2	119	0,10 (0,44)	99	0,00 (0,00)	99	-0,06 (0,34)	121	0,17 (0,55)	91	0,00 (0,00)	91	-0,15 (0,54)	N.B. (N.B.) [N.B.; N.B.] N.B.	N.B. (N.B.) [N.B.; N.B.] N.B.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Anifrolumab-Arm						zVT-Arm						Behandlungs- effekt	
	N	Ausgangswert MW (SD)	N	Endwert MW (SD)	N	Veränderung MW (SD)	N	Ausgangswert MW (SD)	N	Endwert MW (SD)	N	Veränderung MW (SD)	Veränderung adj. MW (SE) [95%-KI] p-Wert	Hedges' g (SE) [95%-KI] p-Wert
<b>SLEDAI-2K – Blut und Fieber</b>														
TULIP-1+ TULIP-2	246	0,15 (0,37)	201	0,05 (0,22)	201	-0,10 (0,38)	246	0,13 (0,36)	191	0,08 (0,30)	191	-0,04 (0,34)	<b>-0,06 (0,02)</b> [-0,09; -0,03] <b>&lt;0,0001</b>	<b>-0,31 (0,09)</b> [-0,49; -0,13] <b>0,0006</b>
TULIP-1	127	0,13 (0,33)	102	0,02 (0,14)	102	-0,10 (0,33)	125	0,10 (0,33)	100	0,04 (0,20)	100	-0,05 (0,30)	<b>-0,05 (0,02)</b> [-0,08; -0,01] <b>0,0114</b>	<b>-0,28 (0,13)</b> [-0,53; -0,03] <b>0,0270</b>
TULIP-2	119	0,18 (0,41)	99	0,08 (0,27)	99	-0,11 (0,43)	121	0,15 (0,38)	91	0,13 (0,37)	91	-0,03 (0,38)	<b>-0,07 (0,02)</b> [-0,12; -0,03] <b>0,0027</b>	<b>-0,34 (0,13)</b> [-0,60; -0,09] <b>0,0090</b>
<b>SLEDAI-2K – Immunsystem</b>														
TULIP-1+ TULIP-2	246	1,96 (1,61)	215	1,72 (1,59)	215	-0,26 (1,10)	246	1,86 (1,64)	201	1,81 (1,60)	201	-0,03 (1,07)	<b>-0,19 (0,06)</b> [-0,31; -0,07] <b>0,0016</b>	<b>-0,24 (0,09)</b> [-0,42; -0,07] <b>0,0073</b>
TULIP-1	127	1,86 (1,64)	110	1,67 (1,66)	110	-0,24 (1,11)	125	1,94 (1,64)	104	1,75 (1,57)	104	-0,15 (1,10)	-0,14 (0,09) [-0,32; 0,03] 0,1080	-0,17 (0,13) [-0,42; 0,08] 0,1858
TULIP-2	119	2,07 (1,58)	105	1,77 (1,53)	105	-0,29 (1,09)	121	1,79 (1,63)	97	1,88 (1,63)	97	0,10 (1,02)	<b>-0,24 (0,08)</b> [-0,41; -0,08] <b>0,0039</b>	<b>-0,33 (0,13)</b> [-0,58; -0,07] <b>0,0118</b>
<b>SLEDAI-2K – Haut und Schleimhäute</b>														
TULIP-1+ TULIP-2	246	4,04 (1,59)	201	1,81 (1,69)	201	-2,24 (1,94)	246	3,97 (1,61)	192	2,19 (1,71)	192	-1,75 (1,93)	<b>-0,38 (0,12)</b> [-0,61; -0,14] <b>0,0016</b>	<b>-0,27 (0,09)</b> [-0,45; -0,10] <b>0,0026</b>

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Anifrolumab-Arm						zVT-Arm						Behandlungs- effekt	
	N	Ausgangswert MW (SD)	N	Endwert MW (SD)	N	Veränderung MW (SD)	N	Ausgangswert MW (SD)	N	Endwert MW (SD)	N	Veränderung MW (SD)	Veränderung adj. MW (SE) [95%-KI] p-Wert	Hedges' g (SE) [95%-KI] p-Wert
TULIP-1	127	4,22 (1,56)	102	1,92 (1,80)	102	-2,37 (1,94)	125	4,00 (1,59)	101	2,20 (1,66)	101	-1,78 (1,96)	<b>-0,33 (0,16)</b> <b>[-0,65; 0,00]</b> <b>0,0469</b>	-0,24 (0,13) [-0,49; 0,01] 0,0598
TULIP-2	119	3,85 (1,61)	99	1,70 (1,57)	99	-2,10 (1,95)	121	3,93 (1,63)	91	2,18 (1,78)	91	-1,71 (1,90)	<b>-0,41 (0,17)</b> <b>[-0,75; -0,08]</b> <b>0,0166</b>	<b>-0,30 (0,13)</b> <b>[-0,56; -0,04]</b> <b>0,0215</b>
<b>SLEDAI-2K – Muskulatur und Skelett</b>														
TULIP-1+ TULIP-2	246	3,71 (1,16)	201	1,13 (1,81)	201	-2,55 (1,93)	246	3,92 (1,05)	191	1,28 (2,00)	191	-2,66 (2,06)	-0,16 (0,13) [-0,42; 0,11] 0,2405	-0,10 (0,09) [-0,28; 0,08] 0,2720
TULIP-1	127	3,69 (1,19)	102	1,22 (1,85)	102	-2,47 (1,95)	125	3,97 (0,95)	100	1,08 (1,87)	100	-2,88 (2,06)	-0,08 (0,19) [-0,45; 0,28] 0,6628	-0,05 (0,13) [-0,30; 0,20] 0,6875
TULIP-2	119	3,73 (1,13)	99	1,05 (1,77)	99	-2,63 (1,91)	121	3,87 (1,15)	91	1,49 (2,12)	91	-2,42 (2,06)	-0,27 (0,19) [-0,65; 0,11] 0,1563	-0,17 (0,13) [-0,43; 0,08] 0,1805
<b>SLEDAI-2K – Nieren</b>														
TULIP-1+ TULIP-2	246	0,36 (1,45)	217	0,28 (1,39)	217	-0,04 (1,39)	246	0,49 (1,74)	202	0,46 (1,70)	202	0,12 (1,49)	-0,13 (0,09) [-0,31; 0,05] 0,1660	-0,11 (0,09) [-0,29; 0,07] 0,2264
TULIP-1	127	0,41 (1,58)	110	0,29 (1,40)	110	-0,11 (1,38)	125	0,45 (1,70)	105	0,53 (2,01)	105	0,27 (1,69)	-0,14 (0,15) [-0,43; 0,14] 0,3230	-0,11 (0,13) [-0,36; 0,14] 0,3745

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Anifrolumab-Arm						zVT-Arm						Behandlungs- effekt	
	N	Ausgangswert MW (SD)	N	Endwert MW (SD)	N	Veränderung MW (SD)	N	Ausgangswert MW (SD)	N	Endwert MW (SD)	N	Veränderung MW (SD)	Veränderung adj. MW (SE) [95%-KI] p-Wert	Hedges' g (SE) [95%-KI] p-Wert
TULIP-2	119	0,30 (1,29)	107	0,26 (1,38)	107	0,04 (1,40)	121	0,53 (1,78)	97	0,37 (1,30)	97	-0,04 (1,22)	-0,06 (0,11) [-0,27; 0,15] 0,5740	-0,07 (0,13) [-0,32; 0,18] 0,5978
<b>SLEDAI-2K – Blutgefäße</b>														
TULIP-1+ TULIP-2	246	0,91 (2,55)	201	0,16 (1,12)	201	-0,64 (2,31)	246	0,85 (2,46)	192	0,17 (1,15)	192	-0,75 (2,48)	N.B. (N.B.) [N.B.; N.B.] N.B.	N.B. (N.B.) [N.B.; N.B.] N.B.
TULIP-1	127	0,76 (2,35)	102	0,08 (0,79)	102	-0,71 (2,28)	125	0,70 (2,28)	101	0,16 (1,12)	101	-0,55 (2,33)	N.B. (N.B.) [N.B.; N.B.] N.B.	N.B. (N.B.) [N.B.; N.B.] N.B.
TULIP-2	119	1,08 (2,74)	99	0,24 (1,38)	99	-0,57 (2,36)	121	0,99 (2,65)	91	0,18 (1,18)	91	-0,97 (2,62)	N.B. (N.B.) [N.B.; N.B.] N.B.	N.B. (N.B.) [N.B.; N.B.] N.B.
<p>Ein MMRM wurde mit fixen Effekten für die Baseline-Werte, Behandlungsgruppe, Visite, Interaktion zwischen Behandlung und Visite und den Stratifizierungsvariablen berechnet. N ist definiert als Anzahl Patienten im MMRM-Model, d.h. Patienten mit vorhandenen Baseline-Werten und zumindest einem vorhandenen post-Baseline-Wert.</p> <p>Eine approximierete SD wurde für jeden Arm berechnet, basierend auf dem SE vom LS mean um eine gepoolte SD für Hedges'g zu erhalten.</p> <p>Stratifizierungsfaktoren: SLEDAI-2K Score zum Screening (&lt;10 Punkte vs. ≥10 Punkte), OCS-Dosis zu Woche 0 (&lt;10 mg/Tag vs. ≥10 mg/Tag Prednison oder Äquivalent) und Typ I Interferon Gensignaturtestergebnis zum Screening (hoch vs. niedrig). Für die Meta-Analyse wurde zusätzlich nach Studie (TULIP-1, TULIP-2) stratifiziert</p> <p>ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; LS: <i>Least Squares</i>; MMRM: <i>Mixed Model Repeated Measurement</i>; MW: Mittelwert; N.B.: Nicht berechenbar; OCS: Orales Kortikosteroid; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SLEDAI: Systemischer Lupus erythematodes Krankheitsaktivitäts-Index; SLEDAI-2K: SLEDAI – <i>Revised Version</i>; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.</p>														

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-94: Veränderung des SLEDAI-2K nach Organsystem (MMRM-Analyse) im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP-1+TULIP-2, TULIP-1, TULIP-2, ITT-Population)

Studie	Anifrolumab-Arm						zVT-Arm						Behandlungseffekt	
	N	Ausgangswert MW (SD)	N	Endwert MW (SD)	N	Veränderung MW (SD)	N	Ausgangswert MW (SD)	N	Endwert MW (SD)	N	Veränderung MW (SD)	Veränderung adj. MW (SE) [95%-KI] p-Wert	Hedges' g (SE) [95%-KI] p-Wert
<b>SLEDAI-2K – Gehirn und Nervensystem</b>														
TULIP-1+TULIP-2	360	0,04 (0,60)	296	0,03 (0,46)	296	-0,03 (0,46)	366	0,04 (0,59)	291	0,00 (0,00)	291	0,00 (0,00)	N.B. (N.B.) [N.B.; N.B.] N.B.	N.B. (N.B.) [N.B.; N.B.] N.B.
TULIP-1	180	0,09 (0,84)	143	0,06 (0,67)	143	-0,06 (0,67)	184	0,04 (0,59)	150	0,00 (0,00)	150	0,00 (0,00)	N.B. (N.B.) [N.B.; N.B.] N.B.	N.B. (N.B.) [N.B.; N.B.] N.B.
TULIP-2	180	0,00 (0,00)	153	0,00 (0,00)	153	0,00 (0,00)	182	0,04 (0,59)	141	0,00 (0,00)	141	0,00 (0,00)	N.B. (N.B.) [N.B.; N.B.] N.B.	N.B. (N.B.) [N.B.; N.B.] N.B.
<b>SLEDAI-2K – Herz und Lunge</b>														
TULIP-1+TULIP-2	360	0,17 (0,55)	296	0,01 (0,16)	296	-0,14 (0,51)	366	0,16 (0,57)	291	0,01 (0,17)	291	-0,15 (0,56)	N.B. (N.B.) [N.B.; N.B.] N.B.	N.B. (N.B.) [N.B.; N.B.] N.B.
TULIP-1	180	0,18 (0,57)	143	0,03 (0,24)	143	-0,15 (0,53)	184	0,12 (0,52)	150	0,01 (0,16)	150	-0,09 (0,48)	N.B. (N.B.) [N.B.; N.B.] N.B.	N.B. (N.B.) [N.B.; N.B.] N.B.
TULIP-2	180	0,16 (0,54)	153	0,00 (0,00)	153	-0,13 (0,50)	182	0,21 (0,61)	141	0,01 (0,17)	141	-0,21 (0,62)	N.B. (N.B.) [N.B.; N.B.] N.B.	N.B. (N.B.) [N.B.; N.B.] N.B.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Anifrolumab-Arm						zVT-Arm						Behandlungs- effekt	
	N	Ausgangswert MW (SD)	N	Endwert MW (SD)	N	Veränderung MW (SD)	N	Ausgangswert MW (SD)	N	Endwert MW (SD)	N	Veränderung MW (SD)	Veränderung adj. MW (SE) [95%-KI] p-Wert	Hedges' g (SE) [95%-KI] p-Wert
<b>SLEDAI-2K – Blut und Fieber</b>														
TULIP-1+ TULIP-2	360	0,16 (0,37)	296	0,04 (0,22)	296	-0,11 (0,38)	366	0,14 (0,38)	290	0,07 (0,27)	290	-0,06 (0,35)	<b>-0,06 (0,01)</b> [-0,08; -0,04] <b>&lt;0,0001</b>	<b>-0,32 (0,07)</b> [-0,46; -0,17] <b>&lt;0,0001</b>
TULIP-1	180	0,11 (0,32)	143	0,02 (0,14)	143	-0,09 (0,33)	184	0,14 (0,39)	149	0,05 (0,21)	149	-0,06 (0,35)	<b>-0,05 (0,02)</b> [-0,08; -0,02] <b>0,0014</b>	<b>-0,29 (0,11)</b> [-0,50; -0,08] <b>0,0062</b>
TULIP-2	180	0,20 (0,41)	153	0,07 (0,27)	153	-0,13 (0,42)	182	0,14 (0,38)	141	0,10 (0,32)	141	-0,06 (0,35)	<b>-0,07 (0,02)</b> [-0,11; -0,04] <b>&lt;0,0001</b>	<b>-0,35 (0,11)</b> [-0,56; -0,15] <b>0,0009</b>
<b>SLEDAI-2K – Immunsystem</b>														
TULIP-1+ TULIP-2	360	1,93 (1,61)	315	1,68 (1,57)	315	-0,26 (1,09)	366	1,90 (1,66)	302	1,78 (1,62)	302	-0,04 (1,04)	<b>-0,20 (0,05)</b> [-0,30; -0,10] <b>&lt;0,0001</b>	<b>-0,25 (0,07)</b> [-0,39; -0,10] <b>0,0010</b>
TULIP-1	180	1,83 (1,66)	154	1,61 (1,62)	154	-0,26 (1,14)	184	1,92 (1,65)	154	1,73 (1,57)	154	-0,16 (1,06)	<b>-0,15 (0,07)</b> [-0,30; -0,01] <b>0,0370</b>	-0,18 (0,11) [-0,38; 0,03] 0,0897
TULIP-2	180	2,02 (1,55)	161	1,75 (1,53)	161	-0,26 (1,05)	182	1,87 (1,68)	148	1,84 (1,67)	148	0,08 (1,01)	<b>-0,26 (0,07)</b> [-0,40; -0,12] <b>0,0002</b>	<b>-0,32 (0,11)</b> [-0,53; -0,11] <b>0,0023</b>
<b>SLEDAI-2K – Haut und Schleimhäute</b>														
TULIP-1+ TULIP-2	360	4,15 (1,57)	296	1,89 (1,74)	296	-2,30 (1,94)	366	3,99 (1,59)	291	2,12 (1,72)	291	-1,85 (1,99)	<b>-0,36 (0,10)</b> [-0,56; -0,17] <b>0,0003</b>	<b>-0,26 (0,07)</b> [-0,40; -0,11] <b>0,0006</b>

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Anifrolumab-Arm						zVT-Arm						Behandlungs- effekt	
	N	Ausgangswert MW (SD)	N	Endwert MW (SD)	N	Veränderung MW (SD)	N	Ausgangswert MW (SD)	N	Endwert MW (SD)	N	Veränderung MW (SD)	Veränderung adj. MW (SE) [95%-KI] p-Wert	Hedges' g (SE) [95%-KI] p-Wert
TULIP-1	180	4,24 (1,53)	143	1,96 (1,85)	143	-2,34 (1,93)	184	4,03 (1,57)	150	2,25 (1,72)	150	-1,79 (2,05)	<b>-0,32 (0,14)</b> [-0,59; -0,04] <b>0,0248</b>	<b>-0,22 (0,11)</b> [-0,43; -0,02] <b>0,0342</b>
TULIP-2	180	4,06 (1,60)	153	1,82 (1,64)	153	-2,26 (1,96)	182	3,95 (1,62)	141	1,99 (1,72)	141	-1,91 (1,94)	<b>-0,41 (0,14)</b> [-0,69; -0,13] <b>0,0047</b>	<b>-0,28 (0,11)</b> [-0,49; -0,08] <b>0,0075</b>
<b>SLEDAI-2K – Muskulatur und Skelett</b>														
TULIP-1+ TULIP-2	360	3,76 (1,09)	296	1,18 (1,83)	296	-2,55 (1,92)	366	3,90 (1,04)	290	1,39 (1,99)	290	-2,52 (2,10)	-0,14 (0,11) [-0,36; 0,07] 0,1874	-0,09 (0,07) [-0,24; 0,05] 0,2204
TULIP-1	180	3,73 (1,09)	143	1,34 (1,90)	143	-2,41 (1,97)	184	3,98 (0,98)	149	1,29 (1,93)	149	-2,68 (2,15)	-0,05 (0,16) [-0,35; 0,26] 0,7621	-0,03 (0,11) [-0,24; 0,18] 0,7802
TULIP-2	180	3,78 (1,10)	153	1,02 (1,75)	153	-2,69 (1,88)	182	3,82 (1,10)	141	1,50 (2,06)	141	-2,35 (2,03)	-0,26 (0,15) [-0,56; 0,04] 0,0945	-0,16 (0,11) [-0,37; 0,04] 0,1184
<b>SLEDAI-2K – Nieren</b>														
TULIP-1+ TULIP-2	360	0,36 (1,42)	317	0,24 (1,27)	317	-0,08 (1,35)	366	0,50 (1,70)	303	0,41 (1,56)	303	0,03 (1,42)	-0,08 (0,08) [-0,23; 0,08] 0,3172	-0,06 (0,07) [-0,21; 0,08] 0,3860
TULIP-1	180	0,42 (1,55)	154	0,29 (1,38)	154	-0,13 (1,33)	184	0,48 (1,71)	155	0,52 (1,86)	155	0,13 (1,67)	-0,10 (0,12) [-0,34; 0,15] 0,4266	-0,07 (0,10) [-0,28; 0,13] 0,4885

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Anifrolumab-Arm						zVT-Arm						Behandlungs- effekt	
	N	Ausgangswert MW (SD)	N	Endwert MW (SD)	N	Veränderung MW (SD)	N	Ausgangswert MW (SD)	N	Endwert MW (SD)	N	Veränderung MW (SD)	Veränderung adj. MW (SE) [95%-KI] p-Wert	Hedges' g (SE) [95%-KI] p-Wert
TULIP-2	180	0,29 (1,27)	163	0,20 (1,16)	163	-0,02 (1,37)	182	0,53 (1,70)	148	0,30 (1,15)	148	-0,08 (1,09)	-0,05 (0,09) [-0,24; 0,13] 0,5692	-0,05 (0,11) [-0,26; 0,15] 0,6198
<b>SLEDAI-2K – Blutgefäße</b>														
TULIP-1+ TULIP-2	360	0,87 (2,49)	296	0,16 (1,13)	296	-0,62 (2,24)	366	0,87 (2,50)	291	0,19 (1,23)	291	-0,63 (2,26)	N.B. (N.B.) [N.B.; N.B.] N.B.	N.B. (N.B.) [N.B.; N.B.] N.B.
TULIP-1	180	0,80 (2,41)	143	0,11 (0,94)	143	-0,67 (2,23)	184	0,78 (2,38)	150	0,21 (1,29)	150	-0,53 (2,21)	N.B. (N.B.) [N.B.; N.B.] N.B.	N.B. (N.B.) [N.B.; N.B.] N.B.
TULIP-2	180	0,93 (2,58)	153	0,21 (1,28)	153	-0,58 (2,27)	182	0,97 (2,62)	141	0,17 (1,16)	141	-0,74 (2,32)	N.B. (N.B.) [N.B.; N.B.] N.B.	N.B. (N.B.) [N.B.; N.B.] N.B.
<p>Ein MMRM wurde mit fixen Effekten für die Baseline-Werte, Behandlungsgruppe, Visite, Interaktion zwischen Behandlung und Visite und den Stratifizierungsvariablen berechnet. N ist definiert als Anzahl Patienten im MMRM-Model, d.h. Patienten mit vorhandenen Baseline-Werten und zumindest einem vorhandenen post-Baseline-Wert.</p> <p>Eine approximierete SD wurde für jeden Arm berechnet, basierend auf dem SE vom LS mean um eine gepoolte SD für Hedges' g zu erhalten.</p> <p>Stratifizierungsfaktoren: SLEDAI-2K Score zum Screening (&lt;10 Punkte vs. ≥10 Punkte), OCS-Dosis zu Woche 0 (&lt;10 mg/Tag vs. ≥10 mg/Tag Prednison oder Äquivalent) und Typ I Interferon Gensignaturtestergebnis zum Screening (hoch vs. niedrig). Für die Meta-Analyse wurde zusätzlich nach Studie (TULIP-1, TULIP-2) stratifiziert</p> <p>ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; LS: <i>Least Squares</i>; MMRM: <i>Mixed Model Repeated Measurement</i>; MW: Mittelwert; N.B.: Nicht berechenbar; OCS: Orales Kortikosteroid; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SLEDAI: Systemischer Lupus erythematodes Krankheitsaktivitäts-Index; SLEDAI-2K: SLEDAI – <i>Revised Version</i>; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.</p>														



Für den Endpunkt Bewertung der Organsysteme nach SLEDAI-2K ergeben sich in der Meta-Analyse folgende adjustierte Mittelwertsdifferenzen für Organsysteme Blut und Fieber -0,06 (95%-KI: -0,09; -0,03; p<0,0001), Immunsystem -0,19 (95%-KI: -0,31; -0,07; p=0,0016), Haut und Schleimhäute -0,38 (95%-KI: -0,61; -0,14; p=0,0016) für die Population, die in Deutschland zugelassene Medikamente erhielt. Der Behandlungsunterschied ist in diesen Organsystemen statistisch signifikant zugunsten von Anifrolumab. Das Hedges' g beträgt für Organsysteme Blut und Fieber -0,31 (95%-KI: -0,49; -0,13; p=0,0006), Immunsystem -0,24 (95%-KI: -0,42; -0,07; p=0,0073), Haut und Schleimhäute -0,27 (95%-KI: -0,45; -0,10; p=0,0026). Für die anderen Organsysteme zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede. Für die PatientInnen unter Anifrolumab zeigen sich numerische Vorteile in dem Organsystem Muskulatur und Skelett und in dem Organsystem Nieren.

Für die ITT-Population ergeben sich in der Meta-Analyse folgende adjustierte Mittelwertsdifferenzen für Organsysteme Blut und Fieber -0,06 (95%-KI: -0,08; -0,04; p<0,0001), Immunsystem -0,20 (95%-KI: -0,30; -0,10; p<0,0001), Haut und Schleimhäute -0,36 (95%-KI: -0,56; -0,17; p=0,0003). Der Behandlungsunterschied ist dabei statistisch signifikant zugunsten von Anifrolumab. Das Hedges' g beträgt für Organsysteme Blut und Fieber -0,32 (95%-KI: -0,46; -0,17; p<0,0001), Immunsystem -0,25 (95%-KI: -0,39; -0,10; p=0,0010), Haut und Schleimhäute -0,26 (95%-KI: -0,40; -0,11; p=0,0006). Für die anderen Organsysteme zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede. Für die PatientInnen unter Anifrolumab zeigen sich numerische Vorteile in dem Organsystem Muskulatur und Skelett und in dem Organsystem Nieren.

### SLEDAI-2K-Fazit:

Für den SLEDAI-2K ( $\geq 4/\geq 8$  Punkte Verbesserung) steigt die Ansprech-Wahrscheinlichkeit um 33%/105% bei PatientInnen, die in Deutschland zugelassene Medikamente erhielten. Die MMRM-Auswertung bestätigt die Ergebnisse der Ansprechanalyse.

Tabelle 4-95: Rücklaufquoten für den Endpunkt SLEDAI-2K-Gesamtscore aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente)

Charakteristika	TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population		TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente	
	Anifrolumab-Arm N=459	zVT-Arm N=468	Anifrolumab-Arm N=315	zVT-Arm N=321
<b>SLEDAI-2K-Gesamtscore</b>				
Baseline	459 (100,0)	468 (100,0)	315 (100,0)	321 (100,0)
Woche 4	444 (96,7)	456 (97,4)	305 (96,8)	314 (97,8)
Woche 8	435 (94,8)	445 (95,1)	299 (94,9)	306 (95,3)
Woche 12	435 (95,0)	435 (92,9)	303 (96,5)	295 (91,9)
Woche 16	427 (93,2)	427 (91,2)	293 (93,3)	290 (90,3)

Charakteristika	TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population		TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente	
	Anifrolumab-Arm N=459	zVT-Arm N=468	Anifrolumab-Arm N=315	zVT-Arm N=321
Woche 20	419 (91,5)	426 (91,0)	287 (91,4)	288 (89,7)
Woche 24	418 (91,3)	410 (87,6)	285 (90,8)	281 (87,5)
Woche 28	413 (90,2)	402 (85,9)	284 (90,4)	270 (84,1)
Woche 32	405 (88,6)	391 (83,5)	277 (88,2)	265 (82,6)
Woche 36	403 (88,2)	390 (83,3)	274 (87,3)	263 (81,9)
Woche 40	397 (86,9)	378 (80,9)	278 (88,5)	257 (80,3)
Woche 44	390 (85,3)	375 (80,3)	268 (85,4)	254 (79,4)
Woche 48	393 (86,0)	366 (78,4)	269 (85,7)	248 (77,5)
Woche 52	382 (83,6)	357 (76,4)	261 (83,1)	238 (74,4)

Bei der Kalkulation der Rücklaufquoten werden zu den jeweiligen Zeitpunkten die verstorbenen Patienten von den Patienten unter Risiko (N) abgezogen.  
 ITT: Intention to Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SLEDAI: Systemischer Lupus erythematoses Krankheitsaktivitäts-Index; SLEDAI-2K: SLEDAI – Revised Version; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

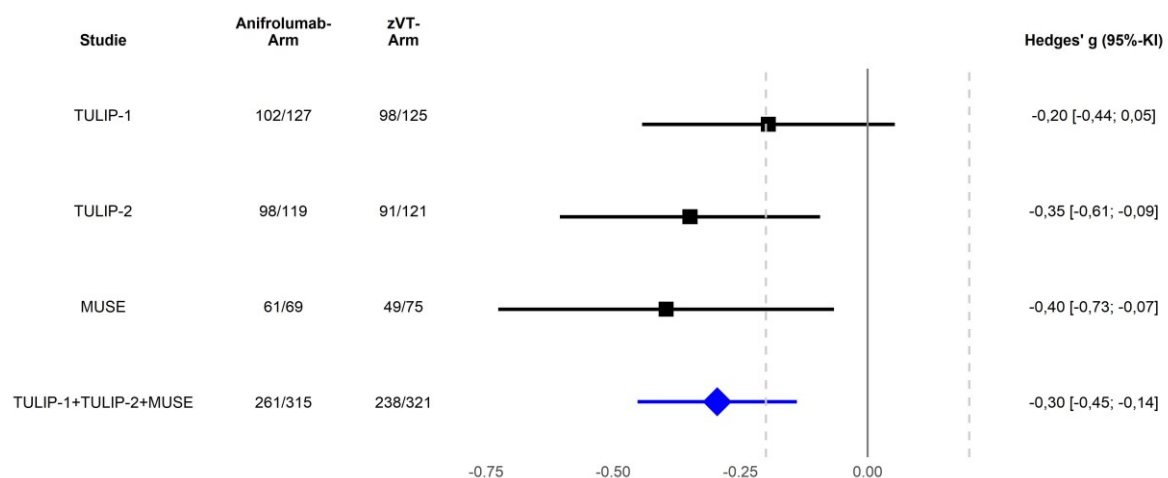


Abbildung 4-29: Forest-Plot für den Endpunkt SLEDAI-2K-Gesamtscore (TULIP-1, TULIP-2, MUSE, TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente)

Der Interaktions-p-Wert zwischen den Studien betrug  $p=0,5767$

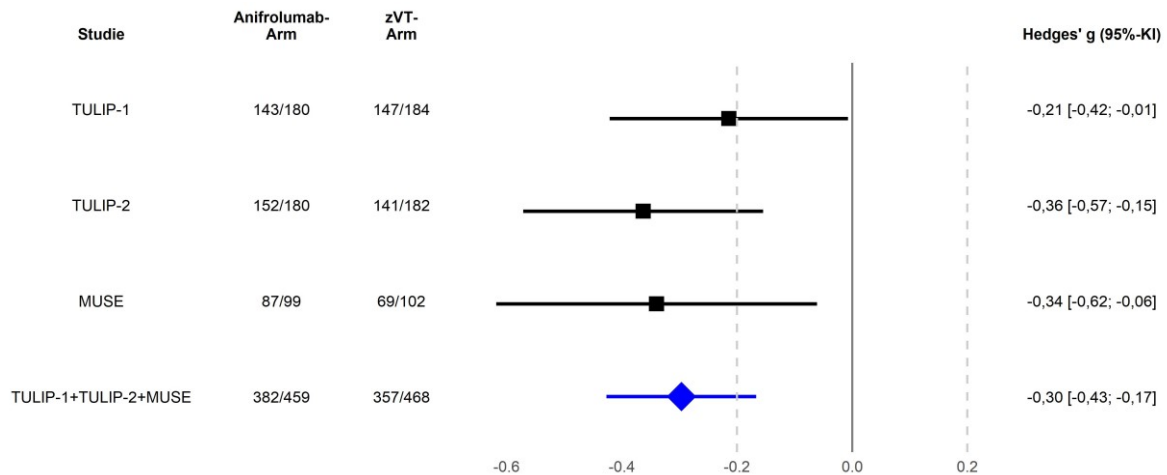


Abbildung 4-30: Forest-Plot für den Endpunkt SLEDAI-2K-Gesamtscore (TULIP-1, TULIP-2, MUSE, TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population)

Der Interaktions-p-Wert zwischen den Studien betrug  $p=0,6336$

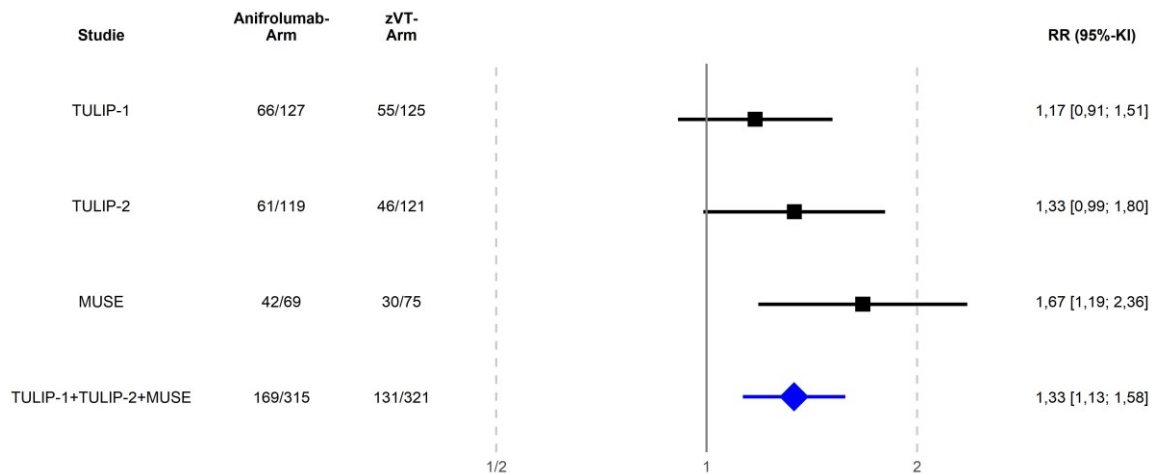


Abbildung 4-31: Forest-Plot für den Endpunkt SLEDAI-2K Verbesserung ( $\geq 4$  Punkte) (TULIP-1, TULIP-2, MUSE, TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente)

Der Interaktions-p-Wert zwischen den Studien betrug  $p=0,4924$

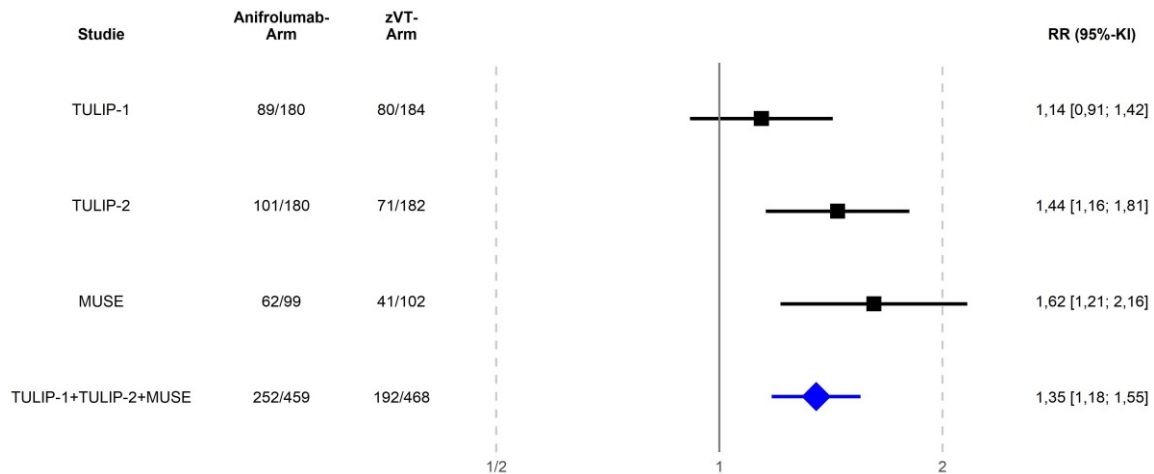


Abbildung 4-32: Forest-Plot für den Endpunkt SLEDAI-2K Verbesserung ( $\geq 4$  Punkte) (TULIP-1, TULIP-2, MUSE, TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population)

Der Interaktions-p-Wert zwischen den Studien betrug  $p=0,1651$

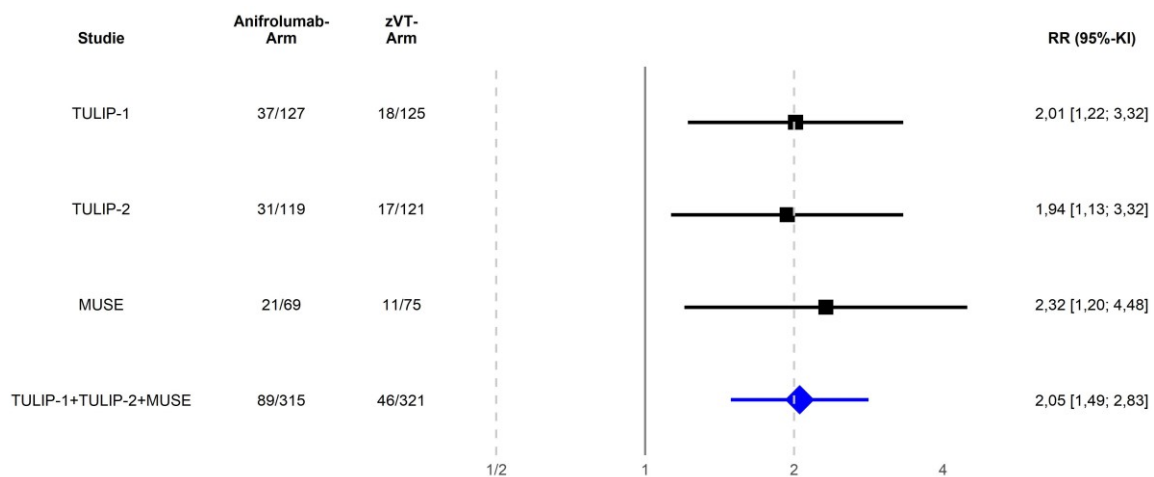


Abbildung 4-33: Forest-Plot für den Endpunkt SLEDAI-2K Verbesserung ( $\geq 8$  Punkte) (TULIP-1, TULIP-2, MUSE, TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente)

Der Interaktions-p-Wert zwischen den Studien betrug  $p=0,9587$

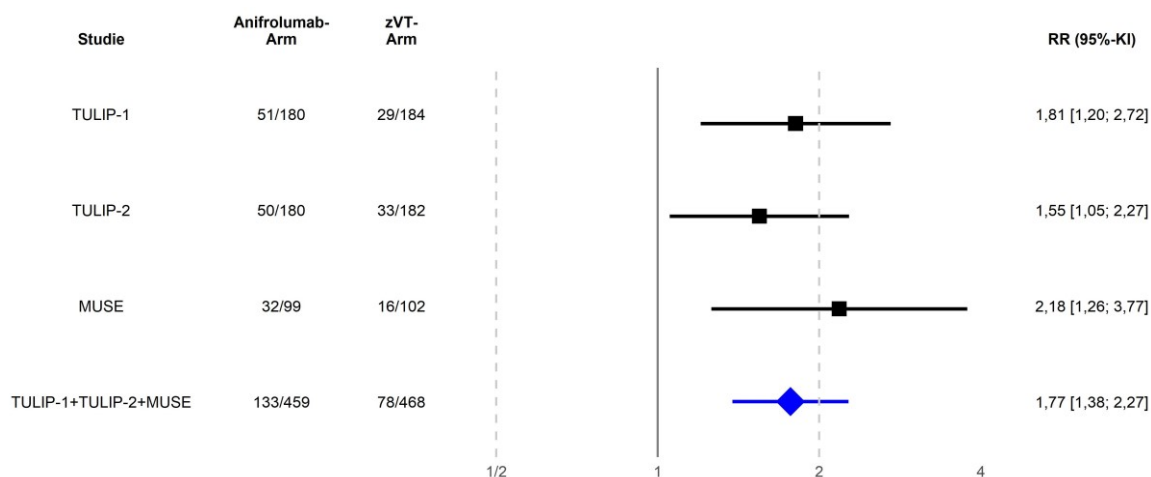


Abbildung 4-34: Forest-Plot für den Endpunkt SLEDAI-2K Verbesserung ( $\geq 8$  Punkte) (TULIP-1, TULIP-2, MUSE, TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population)

Der Interaktions-p-Wert zwischen den Studien betrug  $p=0,6622$

Für die Analysen nach Organsystem ergeben sich keine signifikanten Interaktionen.

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargestellt.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### 4.3.1.3.1.2.5 Globale Einschätzung des Gesundheitszustandes durch den Arzt (PGA)

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-96: Operationalisierung von PGA VAS

Studie	Operationalisierung
TULIP-1	<p>Die PGA VAS (gemessen an einer Skala von 0 bis 3) wurde bei jeder im Protokoll definierten Visite über den Zeitverlauf (0-52 Wochen) erhoben. Dargestellt wird die mittlere absolute Veränderung des PGA über die Zeit gegenüber Baseline. Eine Abnahme des PGA-Wertes entspricht einer Verbesserung im ärztlichen Gesamturteil.</p> <p><b>Präsentierte Analysen:</b>  <b>Keine PGA-Verschlechterung verglichen mit Baseline</b></p> <p>Es wird jeweils die Anzahl und der Anteil an PatientInnen mit mindestens einem Ereignis dargestellt sowie das RR, OR, RD (jeweils stratifiziert) und CMH-Test, basierend auf der Risikodifferenz inkl. Wald-KI, und der zum RR zugehörige p-Wert (Wald-Test).</p> <p>Als Ereignis werden zwei Varianten definiert, die jeweils separat analysiert werden.</p> <p>PatientInnen mit:</p>

Studie	Operationalisierung
	<ul style="list-style-type: none"> <li>keine PGA-Verschlechterung (Veränderung &lt;0,3 Punkte) verglichen mit Baseline,</li> <li>keine PGA-Verschlechterung (Veränderung &lt;0,45 Punkte) verglichen mit Baseline</li> </ul> <p>Zur Bewertung des Behandlungsunterschieds wird primär das RR mit MID 0,3 Punkte herangezogen.</p> <p><b>Veränderung zu Baseline</b></p> <p>Zur Analyse des Endpunkts wird ein MMRM mit fixen Effekten für die Baseline-Werte, Behandlungsgruppe, Visite, Interaktion zwischen Behandlung und Visite und den Stratifizierungsvariablen berechnet. Zusätzlich wird das Hedges' g dargestellt.</p> <p>Der Verlauf über die Zeit wird grafisch dargestellt.</p>
TULIP-2	Die Analyse erfolgte analog zur Studie TULIP-1.
MUSE	Der Endpunkt PGA VAS wird in den Studienunterlagen als MDGA bezeichnet. Die Analyse erfolgte analog zur Studie TULIP-1.
TULIP SLE LTE	Für die Studie wurde als präspezifizierte Analyse ein MMRM berechnet. Die Analyse erfolgte analog zur Studie TULIP-1.
CMH: Cochran-Mantel Haenszel; KI: Konfidenzintervall; MDGA: <i>Physician Global Assessment</i> ; MID: <i>Minimal Important Difference</i> ; MMRM: <i>Mixed Model Repeated Measurement</i> ; OR: <i>Odds Ratio</i> ; PGA: <i>Physician Global Assessment</i> ; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SLEDAI: Systemischer Lupus erythematodes Krankheitsaktivitäts-Index; VAS: Visuelle Analogskala.	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-97: Bewertung des Verzerrungspotenzials für PGA VAS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
TULIP-1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
TULIP-2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
MUSE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
TULIP SLE LTE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: <i>Intention to Treat</i> ; PGA: <i>Physician Global Assessment</i> ; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; VAS: Visuelle Analogskala.						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Bei den Studien TULIP-1 und TULIP-2 handelt es sich um multizentrische, doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte, parallele Studien, in welchen Anifrolumab und Placebo für Prüfer und PatientInnen nicht unterscheidbar waren.

MUSE ist eine doppelblinde Studie, in der Anifrolumab und Placebo identisch etikettiert wurden und somit nicht unterscheidbar waren. Daher konnten weder die PatientInnen noch Prüfer, Studienpersonal und der Sponsor Kenntnis über die verabreichte Therapie erlangen. Diese verblieben über den gesamten Studienzeitraum verblindet.

PatientInnen, die die Teilnahme an der 52-wöchigen Studie TULIP-1 oder Studie TULIP-2 abgeschlossen haben, gewillt waren, die Behandlung fortzusetzen, und alle Einschlusskriterien erfüllten, konnten an der TULIP SLE LTE teilnehmen. Die Zuteilung der PatientInnen zu einem Behandlungsarm erfolgte mit einem IVRS/IWRS im ungefähren Verhältnis zwischen Anifrolumab 300 mg und Placebo von 4:1. PatientInnen, die vorher schon eine Anifrolumab Behandlung (in jeglicher Dosierung) erhielten, wurden weiterhin verblindet mit Anifrolumab (300 mg) behandelt. PatientInnen, die vorher ein Placebo erhielten, wurden mit einem IVRS/IWRS im Verhältnis 1:1 auf Anifrolumab 300 mg: Placebo neu randomisiert.

Die Studie TULIP SLE LTE war ursprünglich komplett doppelblind. Beim Abschluss und Entblindung der Studien TULIP-1 und TULIP-2 wurde dem Sponsor die Zuteilung der PatientInnen zu einem Behandlungsarm (für die meisten PatientInnen) bekannt. Das gesamte Personal, das bei der CRO in die Auswertung der Studie involviert war, blieb verblindet, nur AstraZeneca war entblindet zusammen mit wenigen Statistikern/Programmierern bei der CRO. Nach Entblindung der Studie TULIP SLE LTE (30.04.2020) wurde dem Sponsor die Zuteilung der PatientInnen zu dem Behandlungsarm bekannt. Das gesamte Personal, das bei der CRO in die Auswertung der Studie involviert war, sowie die Prüfer, das Prüfzentrumspersonal und die PatientInnen blieben verblindet. Prozesse wurden aufgesetzt, um dem potenziellen Einfluss, der mit der Entblindung der Daten während einer laufenden Studie verbunden ist, zu minimieren.

Das PGA VAS wurde als Wirksamkeitsendpunkt berichtet. Die Einschränkung auf in Deutschland zugelassene Medikamente in einer der dargestellten Subpopulationen hat aus Sicht von AstraZeneca keinen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial. Dies begründet sich auf die gleichmäßige Verteilung der Patienten auf Anifrolumab bzw. auf die zVT bezogen auf die Demografie und die Baseline-Merkmale und damit auch auf die zur Randomisierung verwendeten Stratifizierungsfaktoren. Für die Analyse des Endpunkts PGA ergibt sich daher kein Hinweis auf ein mögliches Verzerrungspotenzial.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend*

Tabelle 4-98: Ergebnisse für Keine PGA-Verschlechterung (Veränderung &lt;0,3 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, TULIP-1, TULIP-2, MUSE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente)

Studie	Anifrolumab-Arm		zVT-Arm		Behandlungseffekt	
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI]; p-Wert RD [95%-KI]; p-Wert	CMH [95%-KI] p-Wert
<b>Keine PGA-Verschlechterung (Veränderung &lt;0,3 Punkte)</b>						
TULIP-1+ TULIP-2+ MUSE	315	215 (68,3)	321	179 (55,8)	<b>1,23 [1,08; 1,39], 0,0012</b> <b>1,72 [1,24; 2,39], 0,0012</b> <b>12,65 [5,12; 20,19],</b> <b>0,0010</b>	N.B. [N.B.; N.B.] N.B.
TULIP-1	127	86 (67,7)	125	74 (59,2)	1,15 [0,96; 1,38], 0,1409 1,48 [0,88; 2,50], 0,1436 8,84 [-2,93; 20,60], 0,1409	8,23 [-3,67; 20,14] 0,1753
TULIP-2	119	78 (65,5)	121	60 (49,6)	<b>1,29 [1,02; 1,63], 0,0322</b> <b>1,77 [1,06; 2,96], 0,0294</b> <b>14,44 [1,66; 27,22],</b> <b>0,0268</b>	<b>14,76 [2,37; 27,16]</b> <b>0,0195</b>
MUSE	69	51 (73,9)	75	45 (60,0)	<b>1,28 [1,02; 1,60], 0,0341</b> <b>2,17 [1,04; 4,53], 0,0392</b> <b>16,44 [1,42; 31,46],</b> <b>0,0320</b>	N.B. [N.B.; N.B.] N.B.
RR, OR und RD wurden mittels Mantel-Haenszel Methode berechnet. KIs und p-Werte wurden mittels Normalapproximation (Wald) berechnet. Die Responderraten (%), die Risikodifferenz und 95%-KI wurden mittels eines stratifizierten Cochran-Mantel-Haenszel-Modells mit Stratifizierungsfaktoren berechnet. Stratifizierungsfaktoren: SLEDAI-2K Score zum Screening (<10 Punkte vs. ≥10 Punkte), OCS-Dosis zu Woche 0 (<10 mg/Tag vs. ≥10 mg/Tag Prednison oder Äquivalent) und Typ I Interferon Gensignaturtestergebnis zum Screening (hoch vs. niedrig). Für die Meta-Analyse wurde zusätzlich nach Studie (TULIP-1, TULIP-2, MUSE) stratifiziert. CMH: Cochran-Mantel Haenszel; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; N.B.: Nicht berechenbar; OCS: Orales Kortikosteroid; OR: <i>Odds Ratio</i> ; PGA: <i>Physician Global Assessment</i> ; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SLEDAI: Systemischer Lupus erythematodes Krankheitsaktivitäts-Index; SLEDAI-2K: SLEDAI – <i>Revised Version</i> ; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.						



Tabelle 4-99: Ergebnisse für Keine PGA-Verschlechterung (Veränderung &lt;0,3 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, TULIP-1, TULIP-2, MUSE, ITT-Population)

Studie	Anifrolumab-Arm		zVT-Arm		Behandlungseffekt	
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI]; p-Wert RD [95%-KI]; p-Wert	CMH [95%-KI] p-Wert
<b>Keine PGA-Verschlechterung (Veränderung &lt;0,3 Punkte)</b>						
TULIP-1+ TULIP-2+ MUSE	459	315 (68,6)	468	262 (56,0)	<b>1,23 [1,11; 1,36], &lt;0,0001</b> <b>1,74 [1,33; 2,28], &lt;0,0001</b> <b>12,95 [6,76; 19,15],</b> <b>&lt;0,0001</b>	N.B. [N.B.; N.B.] N.B.
TULIP-1	180	117 (65,0)	184	105 (57,1)	1,14 [0,97; 1,34], 0,1098 1,41 [0,92; 2,16], 0,1120 8,14 [-1,84; 18,11], 0,1098	7,92 [-2,01; 17,85] 0,1182
TULIP-2	180	122 (67,8)	182	95 (52,2)	<b>1,30 [1,09; 1,54], 0,0034</b> <b>1,89 [1,24; 2,88], 0,0033</b> <b>15,50 [5,39; 25,61],</b> <b>0,0027</b>	<b>15,47 [5,45; 25,48]</b> <b>0,0025</b>
MUSE	99	76 (76,8)	102	62 (60,8)	<b>1,29 [1,06; 1,56], 0,0100</b> <b>2,31 [1,23; 4,35], 0,0094</b> <b>17,13 [4,67; 29,59],</b> <b>0,0070</b>	N.B. [N.B.; N.B.] N.B.
RR, OR und RD wurden mittels Mantel-Haenszel Methode berechnet. KIs und p-Werte wurden mittels Normalapproximation (Wald) berechnet. Die Responderraten (%), die Risikodifferenz und 95%-KI wurden mittels eines stratifizierten Cochran-Mantel-Haenszel-Modells mit Stratifizierungsfaktoren berechnet. Stratifizierungsfaktoren: SLEDAI-2K Score zum Screening (<10 Punkte vs. ≥10 Punkte), OCS-Dosis zu Woche 0 (<10 mg/Tag vs. ≥10 mg/Tag Prednison oder Äquivalent) und Typ I Interferon Gensignaturtestergebnis zum Screening (hoch vs. niedrig). Für die Meta-Analyse wurde zusätzlich nach Studie (TULIP-1, TULIP-2, MUSE) stratifiziert. CMH: Cochran-Mantel Haenszel; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; N.B.: Nicht berechenbar; OCS: Orales Kortikosteroid; OR: <i>Odds Ratio</i> ; PGA: <i>Physician Global Assessment</i> ; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SLEDAI: Systemischer Lupus erythematodes Krankheitsaktivitäts-Index; SLEDAI-2K: SLEDAI – <i>Revised Version</i> ; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.						

Für den Endpunkt keine PGA-Verschlechterung (Veränderung <0,3 Punkte) beträgt das RR der Meta-Analyse 1,23 (95%-KI: 1,08; 1,39; p=0,0012) für die Population, die in Deutschland zugelassene Medikamente erhielt. Der Unterschied ist statistisch signifikant zugunsten von Anifrolumab.

Für die ITT-Population beträgt das RR der Meta-Analyse 1,23 (95%-KI: 1,11; 1,36; p<0,0001). Der Unterschied ist statistisch signifikant zugunsten von Anifrolumab.

Tabelle 4-100: Ergebnisse für Keine PGA-Verschlechterung (Veränderung &lt;0,45 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, TULIP-1, TULIP-2, MUSE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente)

Studie	Anifrolumab-Arm		zVT-Arm		Behandlungseffekt	
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI]; p-Wert RD [95%-KI]; p-Wert	CMH [95%-KI] p-Wert
<b>Keine PGA-Verschlechterung (Veränderung &lt;0,45 Punkte)</b>						
TULIP-1+ TULIP-2+ MUSE	315	217 (68,9)	321	182 (56,7)	<b>1,22 [1,08; 1,37], 0,0015</b> <b>1,71 [1,23; 2,37], 0,0015</b> <b>12,34 [4,84; 19,84],</b> <b>0,0013</b>	N.B. [N.B.; N.B.] N.B.
TULIP-1	127	88 (69,3)	125	74 (59,2)	1,17 [0,98; 1,41], 0,0840 1,59 [0,94; 2,70], 0,0856 10,36 [-1,34; 22,07], 0,0827	9,74 [-2,13; 21,61] 0,1076
TULIP-2	119	78 (65,5)	121	63 (52,1)	1,23 [0,98; 1,54], 0,0728 1,62 [0,96; 2,71], 0,0683 11,98 [-0,75; 24,72], 0,0652	12,35 [-0,04; 24,74] 0,0507
MUSE	69	51 (73,9)	75	45 (60,0)	<b>1,28 [1,02; 1,60], 0,0341</b> <b>2,17 [1,04; 4,53], 0,0392</b> <b>16,44 [1,42; 31,46],</b> <b>0,0320</b>	N.B. [N.B.; N.B.] N.B.
RR, OR und RD wurden mittels Mantel-Haenszel Methode berechnet. KIs und p-Werte wurden mittels Normalapproximation (Wald) berechnet. Die Responderraten (%), die Risikodifferenz und 95%-KI wurden mittels eines stratifizierten Cochran-Mantel-Haenszel-Modells mit Stratifizierungsfaktoren berechnet. Stratifizierungsfaktoren: SLEDAI-2K Score zum Screening (<10 Punkte vs. ≥10 Punkte), OCS-Dosis zu Woche 0 (<10 mg/Tag vs. ≥10 mg/Tag Prednison oder Äquivalent) und Typ I Interferon Gensignaturtestergebnis zum Screening (hoch vs. niedrig). Für die Meta-Analyse wurde zusätzlich nach Studie (TULIP-1, TULIP-2, MUSE) stratifiziert. CMH: Cochran-Mantel Haenszel; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; N.B.: Nicht berechenbar; OCS: Orales Kortikosteroid; OR: <i>Odds Ratio</i> ; PGA: <i>Physician Global Assessment</i> ; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SLEDAI: Systemischer Lupus erythematodes Krankheitsaktivitäts-Index; SLEDAI-2K: SLEDAI – <i>Revised Version</i> ; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.						

Tabelle 4-101: Ergebnisse für Keine PGA-Verschlechterung (Veränderung &lt;0,45 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, TULIP-1, TULIP-2, MUSE, ITT-Population)

Studie	Anifrolumab-Arm		zVT-Arm		Behandlungseffekt	
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI]; p-Wert RD [95%-KI]; p-Wert	CMH [95%-KI] p-Wert
<b>Keine PGA-Verschlechterung (Veränderung &lt;0,45 Punkte)</b>						
TULIP-1+ TULIP-2+ MUSE	459	318 (69,3)	468	269 (57,5)	<b>1,21 [1,10; 1,34], 0,0001 1,70 [1,29; 2,23], 0,0001 12,09 [5,94; 18,23], 0,0001</b>	N.B. [N.B.; N.B.] N.B.
TULIP-1	180	120 (66,7)	184	108 (58,7)	1,14 [0,97; 1,33], 0,1061 1,42 [0,93; 2,19], 0,1076 8,13 [-1,71; 17,97], 0,1055	7,96 [-1,91; 17,84] 0,1141
TULIP-2	180	122 (67,8)	182	99 (54,4)	<b>1,24 [1,05; 1,47], 0,0109 1,74 [1,14; 2,66], 0,0108 13,30 [3,24; 23,36], 0,0095</b>	<b>13,29 [3,29; 23,28] 0,0092</b>
MUSE	99	76 (76,8)	102	62 (60,8)	<b>1,29 [1,06; 1,56], 0,0100 2,31 [1,23; 4,35], 0,0094 17,13 [4,67; 29,59], 0,0070</b>	N.B. [N.B.; N.B.] N.B.
RR, OR und RD wurden mittels Mantel-Haenszel Methode berechnet. KIs und p-Werte wurden mittels Normalapproximation (Wald) berechnet. Die Responderraten (%), die Risikodifferenz und 95%-KI wurden mittels eines stratifizierten Cochran-Mantel-Haenszel-Modells mit Stratifizierungsfaktoren berechnet. Stratifizierungsfaktoren: SLEDAI-2K Score zum Screening (<10 Punkte vs. ≥10 Punkte), OCS-Dosis zu Woche 0 (<10 mg/Tag vs. ≥10 mg/Tag Prednison oder Äquivalent) und Typ I Interferon Gensignaturtestergebnis zum Screening (hoch vs. niedrig). Für die Meta-Analyse wurde zusätzlich nach Studie (TULIP-1, TULIP-2, MUSE) stratifiziert. CMH: Cochran-Mantel Haenszel; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; N.B.: Nicht berechenbar; OCS: Orales Kortikosteroid; OR: <i>Odds Ratio</i> ; PGA: <i>Physician Global Assessment</i> ; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SLEDAI: Systemischer Lupus erythematodes Krankheitsaktivitäts-Index; SLEDAI-2K: SLEDAI – <i>Revised Version</i> ; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.						

Für den Endpunkt keine PGA-Verschlechterung (Veränderung <0,45 Punkte) beträgt das RR der Meta-Analyse 1,22 (95%-KI: 1,08; 1,37; p=0,0015) für die Population, die in Deutschland zugelassene Medikamente erhielt. Der Unterschied ist statistisch signifikant zugunsten von Anifrolumab.

Für die ITT-Population beträgt das RR der Meta-Analyse 1,21 (95%-KI: 1,10; 1,34; p=0,0001). Der Unterschied ist statistisch signifikant zugunsten von Anifrolumab.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-102: Veränderung des PGA VAS (MMRM-Analyse) im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, TULIP-1, TULIP-2, MUSE, TULIP SLE LTE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente)

Studie	Anifrolumab-Arm						zVT-Arm						Behandlungs- effekt	
	N	Ausgangs- wert MW (SD)	N	End- wert MW (SD)	N	Ver- ände- rung MW (SD)	N	Ausgangs- wert MW (SD)	N	End- wert MW (SD)	N	Ver- ände- rung MW (SD)	Veränderung adj. MW (SE) [95%-KI] p-Wert	Hedges' g (SE) [95%-KI] p-Wert
<b>PGA VAS</b>														
TULIP-1+ TULIP-2+ MUSE	315	1,78 (0,42)	262	0,66 (0,54)	262	-1,10 (0,63)	321	1,78 (0,39)	240	0,87 (0,57)	240	-0,91 (0,62)	<b>-0,18 (0,04)</b> [-0,25; -0,11] <b>&lt;0,0001</b>	<b>-0,37 (0,08)</b> [-0,53; -0,21] <b>&lt;0,0001</b>
TULIP-1	127	1,88 (0,40)	102	0,65 (0,56)	102	-1,20 (0,69)	125	1,84 (0,35)	100	0,84 (0,56)	100	-1,00 (0,60)	<b>-0,15 (0,06)</b> [-0,27; -0,04] <b>0,0093</b>	<b>-0,30 (0,13)</b> [-0,55; -0,05] <b>0,0168</b>
TULIP-2	119	1,65 (0,42)	99	0,68 (0,55)	99	-0,93 (0,59)	121	1,76 (0,41)	91	0,96 (0,57)	91	-0,78 (0,65)	<b>-0,20 (0,06)</b> [-0,32; -0,09] <b>0,0004</b>	<b>-0,42 (0,13)</b> [-0,67; -0,16] <b>0,0015</b>
MUSE	69	1,83 (0,41)	61	0,62 (0,51)	61	-1,20 (0,55)	75	1,72 (0,42)	49	0,74 (0,57)	49	-0,94 (0,60)	<b>-0,21 (0,08)</b> [-0,36; -0,06] <b>0,0070</b>	<b>-0,43 (0,17)</b> [-0,76; -0,10] <b>0,0104</b>
TULIP SLE LTE	246	1,77 (0,42)	201	0,67 (0,55)	201	-1,07 (0,65)	246	1,80 (0,38)	191	0,90 (0,57)	191	-0,90 (0,63)	<b>-0,21 (0,05)</b> [-0,31; -0,10] <b>0,0001</b>	<b>-0,36 (0,09)</b> [-0,55; -0,18] <b>0,0001</b>

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Anifrolumab-Arm						zVT-Arm						Behandlungs- effekt	
	N	Ausgangswert MW (SD)	N	Endwert MW (SD)	N	Veränderung MW (SD)	N	Ausgangswert MW (SD)	N	Endwert MW (SD)	N	Veränderung MW (SD)	Veränderung adj. MW (SE) [95%-KI] p-Wert	Hedges' g (SE) [95%-KI] p-Wert
<p>Ein MMRM wurde mit fixen Effekten für die Baseline-Werte, Behandlungsgruppe, Visite, Interaktion zwischen Behandlung und Visite und den Stratifizierungsvariablen berechnet. N ist definiert als Anzahl Patienten im MMRM-Model, d.h. Patienten mit vorhandenen Baseline-Werten und zumindest einem vorhandenen post-Baseline-Wert. Eine approximierete SD wurde für jeden Arm berechnet, basierend auf dem SE vom LS mean um eine gepoolte SD für Hedges'g zu erhalten. Stratifizierungsfaktoren: SLEDAI-2K Score zum Screening (&lt;10 Punkte vs. ≥10 Punkte), OCS-Dosis zu Woche 0 (&lt;10 mg/Tag vs. ≥10 mg/Tag Prednison oder Äquivalent) und Typ I Interferon Gensignaturtestergebnis zum Screening (hoch vs. niedrig). Für die Meta-Analyse wurde zusätzlich nach Studie (TULIP-1, TULIP-2, MUSE) stratifiziert</p> <p>ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; LS: <i>Least Squares</i>; LTE: <i>Long-term Extension</i>; MMRM: <i>Mixed Model Repeated Measurement</i>; MW: Mittelwert; OCS: Orales Kortikosteroid; PGA: <i>Physician Global Assessment</i>; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SLE: Systemischer Lupus erythematodes; SLEDAI: Systemischer Lupus erythematodes Krankheitsaktivitäts-Index; SLEDAI-2K: SLEDAI – <i>Revised Version</i>; VAS: Visuelle Analogskala; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.</p>														

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-103: Veränderung des PGA VAS (MMRM-Analyse) im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, TULIP-1, TULIP-2, MUSE, TULIP SLE LTE, ITT-Population)

Studie	Anifrolumab-Arm						zVT-Arm						Behandlungseffekt	
	N	Ausgangswert MW (SD)	N	Endwert MW (SD)	N	Veränderung MW (SD)	N	Ausgangswert MW (SD)	N	Endwert MW (SD)	N	Veränderung MW (SD)	Veränderung adj. MW (SE) [95%-KI] p-Wert	Hedges' g (SE) [95%-KI] p-Wert
<b>PGA VAS</b>														
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	459	1,79 (0,41)	383	0,68 (0,58)	383	-1,09 (0,64)	468	1,79 (0,40)	359	0,87 (0,60)	359	-0,90 (0,64)	-0,17 (0,03) [-0,23; -0,11] <0,0001	-0,33 (0,07) [-0,46; -0,20] <0,0001
TULIP-1	180	1,87 (0,40)	143	0,69 (0,59)	143	-1,16 (0,68)	184	1,84 (0,38)	149	0,90 (0,58)	149	-0,93 (0,63)	-0,17 (0,05) [-0,26; -0,07] 0,0007	-0,33 (0,11) [-0,53; -0,12] 0,0020
TULIP-2	180	1,68 (0,41)	153	0,71 (0,59)	153	-0,94 (0,62)	182	1,76 (0,40)	141	0,90 (0,61)	141	-0,82 (0,64)	-0,16 (0,05) [-0,25; -0,06] 0,0013	-0,30 (0,11) [-0,51; -0,10] 0,0043
MUSE	99	1,86 (0,39)	87	0,61 (0,54)	87	-1,24 (0,58)	102	1,77 (0,44)	69	0,74 (0,63)	69	-1,01 (0,65)	-0,18 (0,07) [-0,31; -0,05] 0,0085	-0,35 (0,14) [-0,63; -0,08] 0,0126
TULIP SLE LTE	360	1,77 (0,41)	296	0,70 (0,59)	296	-1,05 (0,66)	365	1,80 (0,39)	289	0,90 (0,59)	289	-0,88 (0,63)	-0,19 (0,05) [-0,28; -0,10] <0,0001	-0,31 (0,08) [-0,46; -0,16] <0,0001
<p>Ein MMRM wurde mit fixen Effekten für die Baseline-Werte, Behandlungsgruppe, Visite, Interaktion zwischen Behandlung und Visite und den Stratifizierungsvariablen berechnet. N ist definiert als Anzahl Patienten im MMRM-Modell, d.h. Patienten mit vorhandenen Baseline-Werten und zumindest einem vorhandenen post-Baseline-Wert.</p> <p>Eine approximierete SD wurde für jeden Arm berechnet, basierend auf dem SE vom LS mean um eine gepoolte SD für Hedges'g zu erhalten.</p> <p>Stratifizierungsfaktoren: SLEDAI-2K Score zum Screening (&lt;10 Punkte vs. ≥10 Punkte), OCS-Dosis zu Woche 0 (&lt;10 mg/Tag vs. ≥10 mg/Tag Prednison oder Äquivalent) und Typ I Interferon Gensignaturtestergebnis zum Screening (hoch vs. niedrig). Für die Meta-Analyse wurde zusätzlich nach Studie (TULIP-1, TULIP-2, MUSE) stratifiziert</p> <p>ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; LS: <i>Least Squares</i>; LTE: <i>Long-term Extension</i>; MMRM: <i>Mixed Model Repeated Measurement</i>; MW: Mittelwert; OCS: Orales Kortikosteroid; PGA: <i>Physician Global Assessment</i>; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SLE: Systemischer Lupus erythematodes; SLEDAI: Systemischer Lupus erythematodes Krankheitsaktivitäts-Index; SLEDAI-2K: SLEDAI – <i>Revised Version</i>; VAS: Visuelle Analogskala; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.</p>														

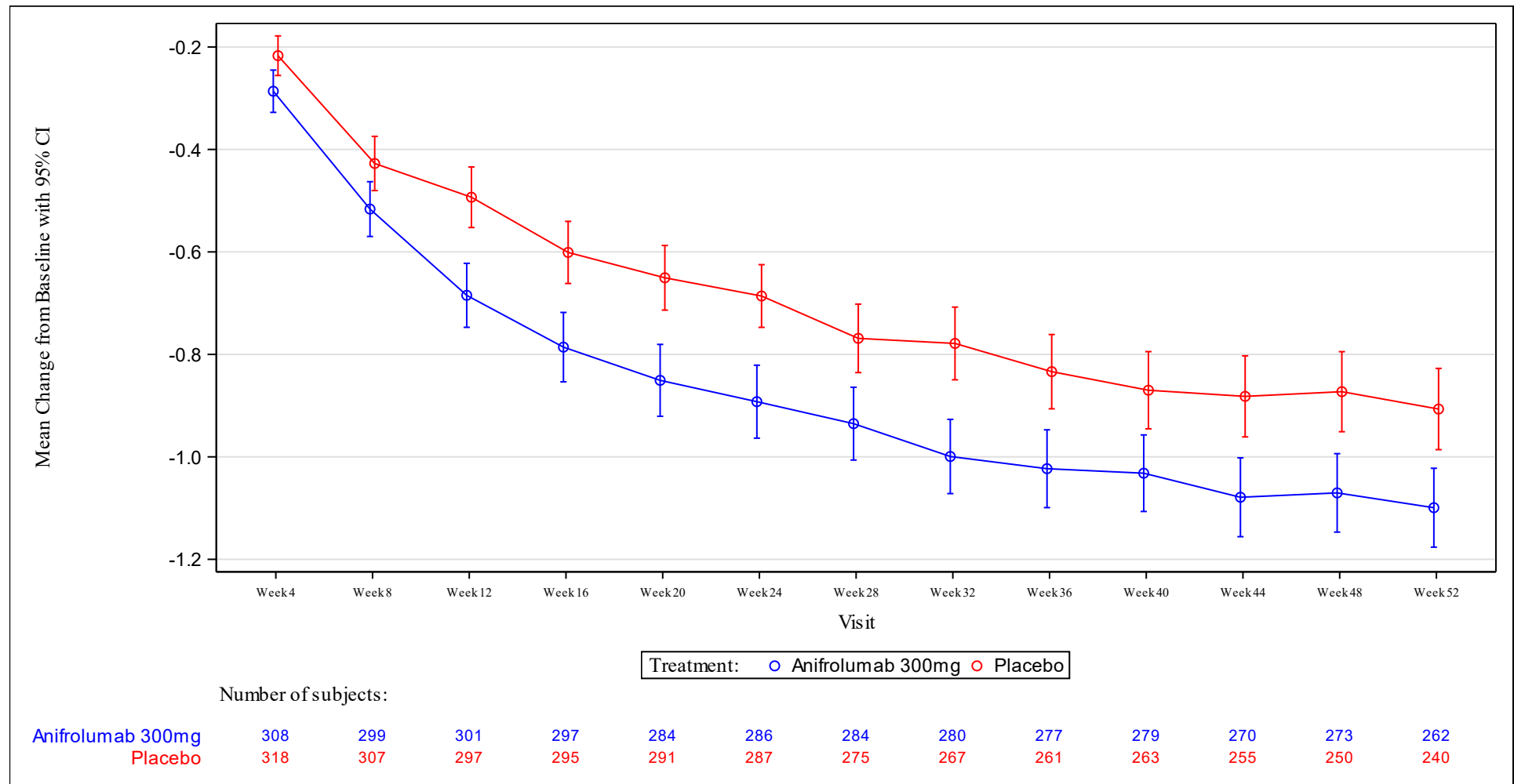


Abbildung 4-35: Verlauf über die Zeit für den Endpunkt PGA (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente)

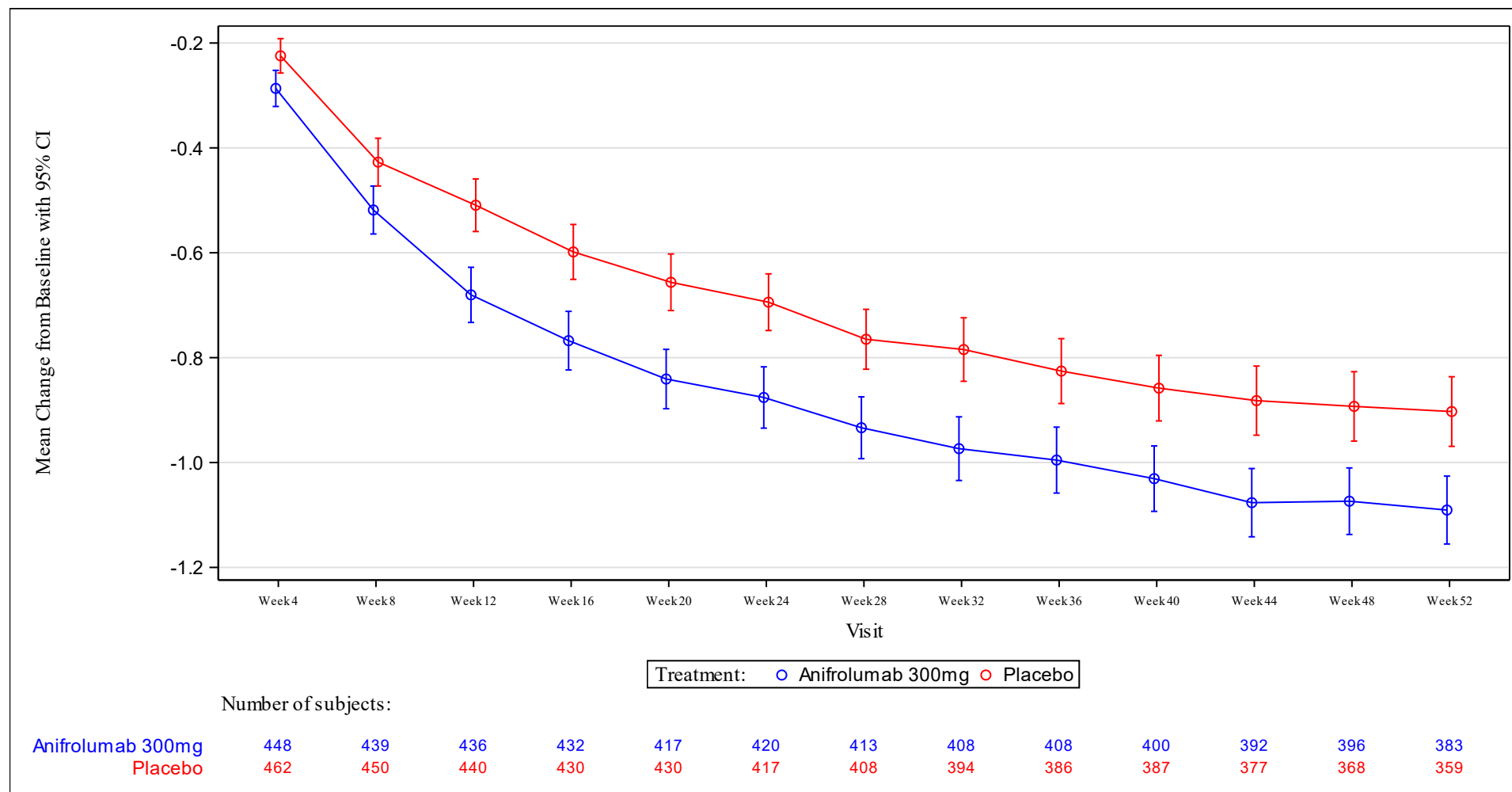


Abbildung 4-36: Verlauf über die Zeit für den Endpunkt PGA (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population)



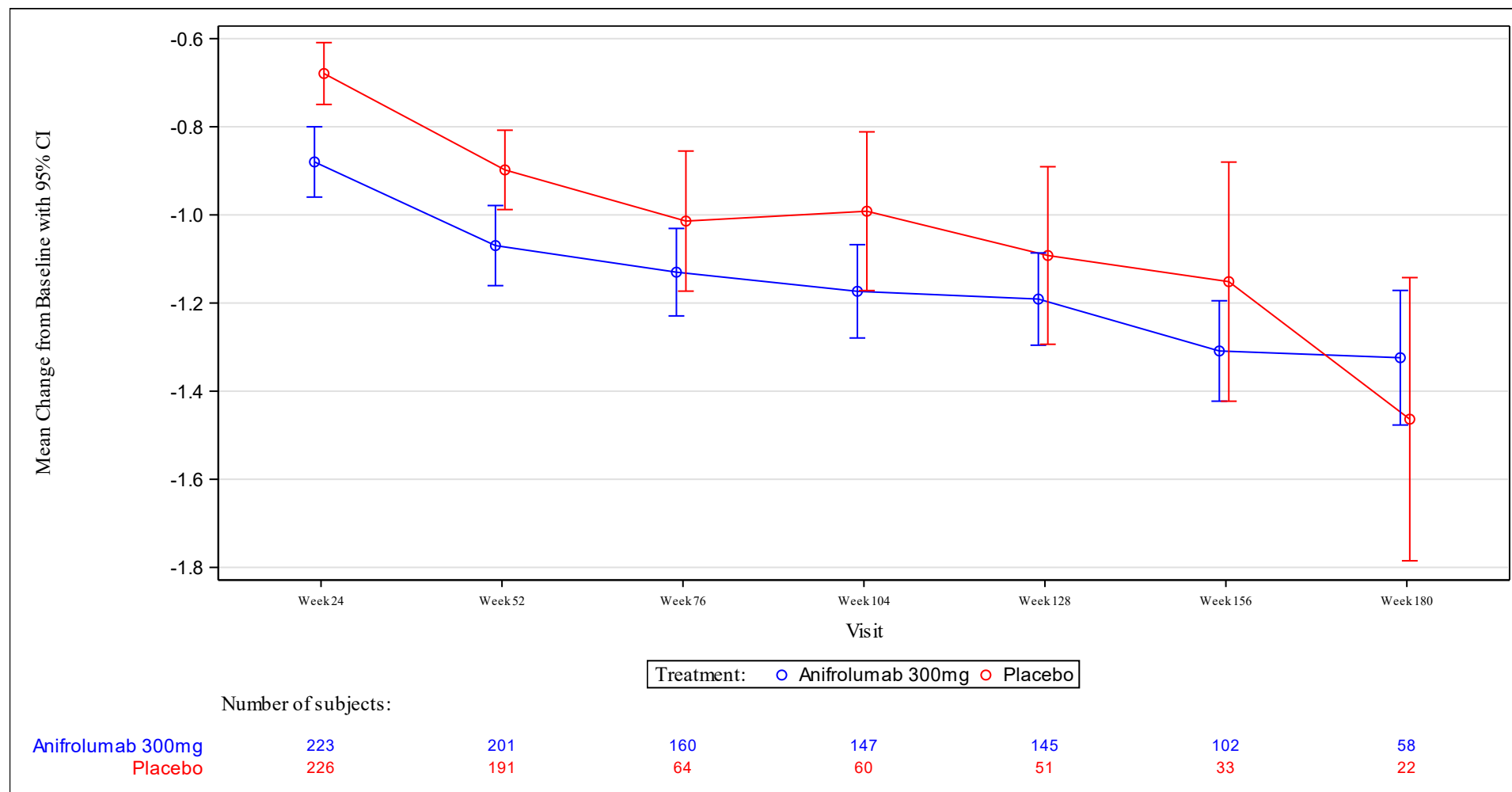


Abbildung 4-37: Verlauf über die Zeit für den Endpunkt PGA (TULIP SLE LTE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente)

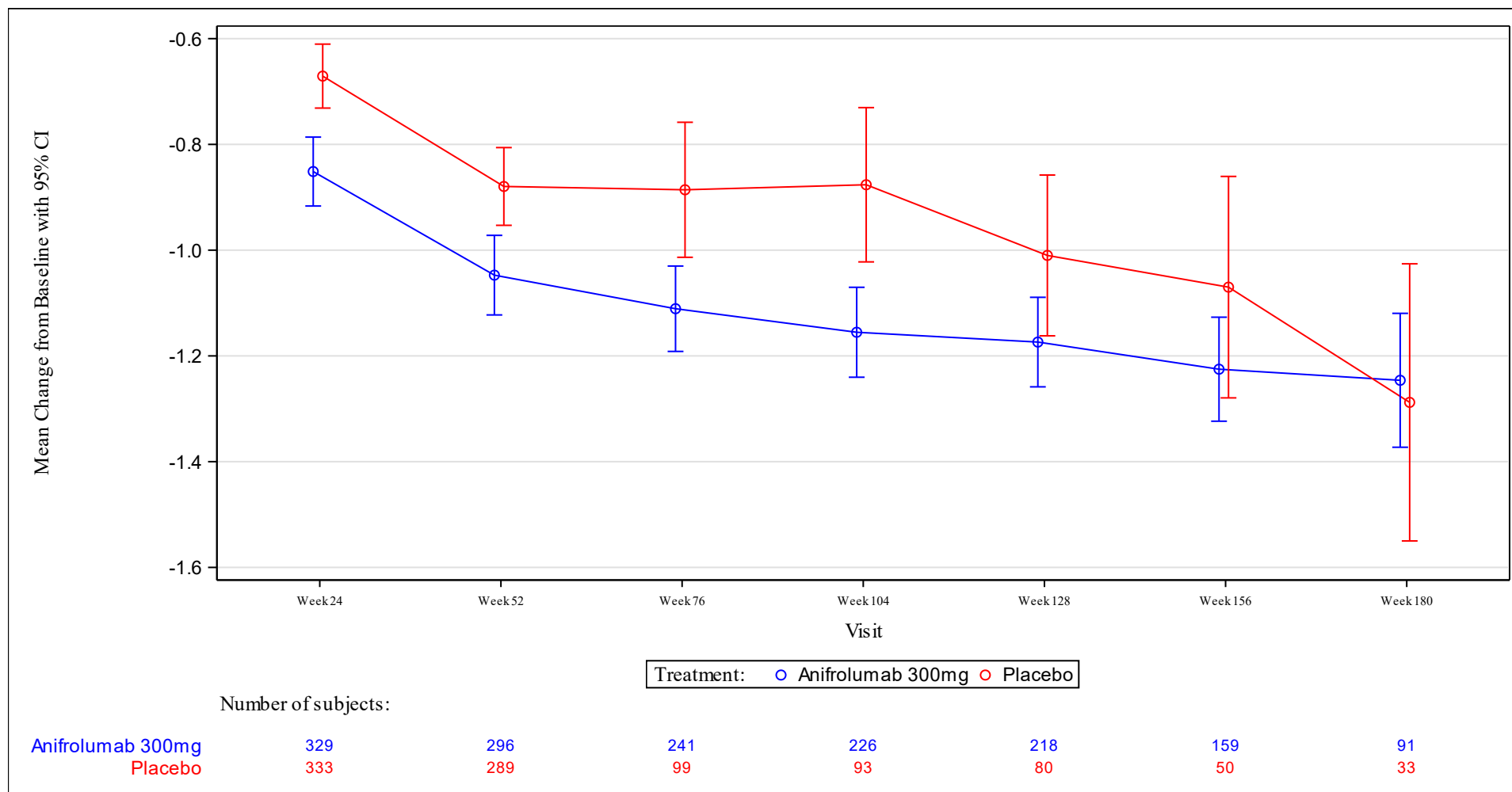


Abbildung 4-38: Verlauf über die Zeit für den Endpunkt PGA (TULIP SLE LTE, ITT-Population)

Für den Endpunkt PGA VAS ergibt sich in der Meta-Analyse eine adjustierte Mittelwertsdifferenz von -0,18 (95%-KI: -0,25; -0,11;  $p < 0,0001$ ) für die Population, die in Deutschland zugelassene Medikamente erhielt. Der Behandlungsunterschied ist dabei statistisch signifikant und klinisch relevant zugunsten von Anifrolumab. Das Hedges' g beträgt -0,37 (95%-KI: -0,53; -0,21;  $p < 0,0001$ ).

Für die ITT-Population ergibt sich in der Meta-Analyse eine adjustierte Mittelwertsdifferenz von -0,17 (95%-KI: -0,23; -0,11;  $p < 0,0001$ ). Der Behandlungsunterschied ist dabei statistisch signifikant zugunsten von Anifrolumab. Das Hedges' g beträgt -0,33 (95%-KI: -0,46; -0,20;  $p < 0,0001$ ).

Für die Studie TULIP SLE LTE ergibt sich für die Population, die in Deutschland zugelassene Medikamente erhielt eine adjustierte Mittelwertsdifferenz von -0,21 (95%-KI: -0,31; -0,10;  $p = 0,0001$ ). Der Behandlungsunterschied ist statistisch signifikant zugunsten von Anifrolumab. Das Hedges' g beträgt -0,36 (95%-KI: -0,55; -0,18;  $p = 0,0001$ ).

Für die ITT-Population ergibt sich eine adjustierte Mittelwertsdifferenz von -0,19 (95%-KI: -0,28; -0,10;  $p < 0,0001$ ). Der Behandlungsunterschied ist statistisch signifikant zugunsten von Anifrolumab. Das Hedges' g beträgt -0,31 (95%-KI: -0,46; -0,16;  $p < 0,0001$ ).

#### PGA-Fazit:

Anifrolumab steigert die Ansprech-Wahrscheinlichkeit statistisch signifikant um 23% (Veränderung  $< 0,3$  Punkte) bzw. 22% (Veränderung  $< 0,45$  Punkte) bei PatientInnen, die mit in Deutschland zugelassenen Medikamenten behandelt wurden. Die MMRM-Auswertungen bestätigen die Ergebnisse der Ansprechanalyse.

Tabelle 4-104: Rücklaufquoten für den Endpunkt PGA VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente)

Charakteristika	TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population		TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente	
	Anifrolumab-Arm N=459	zVT-Arm N=468	Anifrolumab-Arm N=315	zVT-Arm N=321
<b>PGA VAS</b>				
Baseline	459 (100,0)	468 (100,0)	315 (100,0)	321 (100,0)
Woche 4	448 (97,6)	462 (98,7)	308 (97,8)	318 (99,1)
Woche 8	439 (95,6)	450 (96,2)	299 (94,9)	307 (95,6)
Woche 12	436 (95,2)	440 (94,0)	301 (95,9)	297 (92,5)
Woche 16	432 (94,3)	430 (91,9)	297 (94,6)	295 (91,9)
Woche 20	417 (91,0)	430 (91,9)	284 (90,4)	291 (90,7)
Woche 24	420 (91,7)	417 (89,1)	286 (91,1)	287 (89,4)

Charakteristika	TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population		TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente	
	Anifrolumab-Arm N=459	zVT-Arm N=468	Anifrolumab-Arm N=315	zVT-Arm N=321
Woche 28	413 (90,2)	408 (87,2)	284 (90,4)	275 (85,7)
Woche 32	408 (89,3)	394 (84,2)	280 (89,2)	267 (83,2)
Woche 36	408 (89,3)	386 (82,5)	277 (88,2)	261 (81,3)
Woche 40	400 (87,5)	387 (82,9)	279 (88,9)	263 (82,2)
Woche 44	392 (85,8)	377 (80,7)	270 (86,0)	255 (79,7)
Woche 48	396 (86,7)	368 (78,8)	273 (86,9)	250 (78,1)
Woche 52	383 (83,8)	359 (76,9)	262 (83,4)	240 (75,0)

Bei der Kalkulation der Rücklaufquoten werden zu den jeweiligen Zeitpunkten die verstorbenen Patienten von den Patienten unter Risiko (N) abgezogen  
 ITT: Intention to Treat; PGA: Physician Global Assessment; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; VAS: Visuelle Analogskala; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

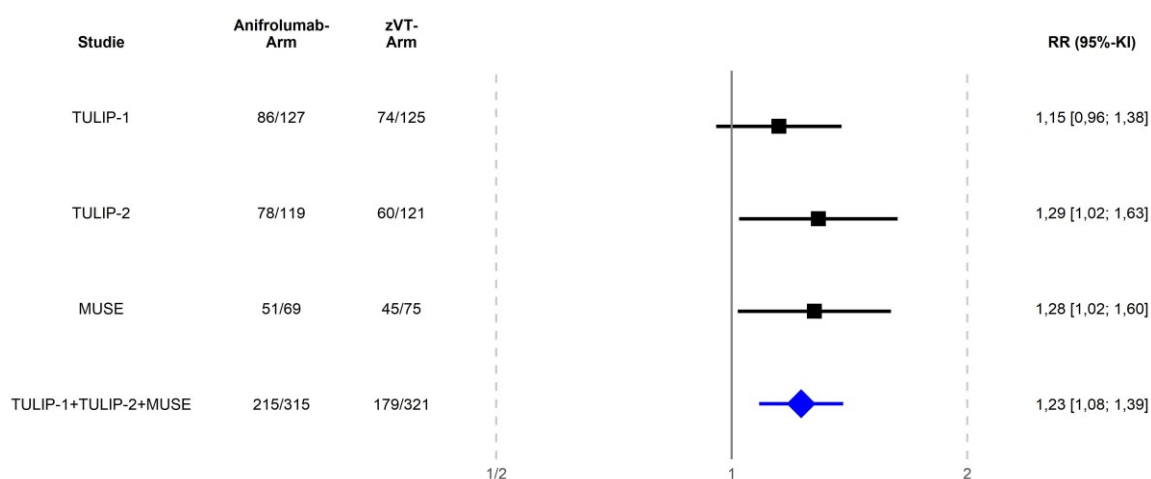


Abbildung 4-39: Forest-Plot für den Endpunkt Keine PGA-Verschlechterung (Veränderung <0,3 Punkte) (TULIP-1, TULIP-2, MUSE, TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente)

Der Interaktions-p-Wert zwischen den Studien betrug  $p=0,6199$

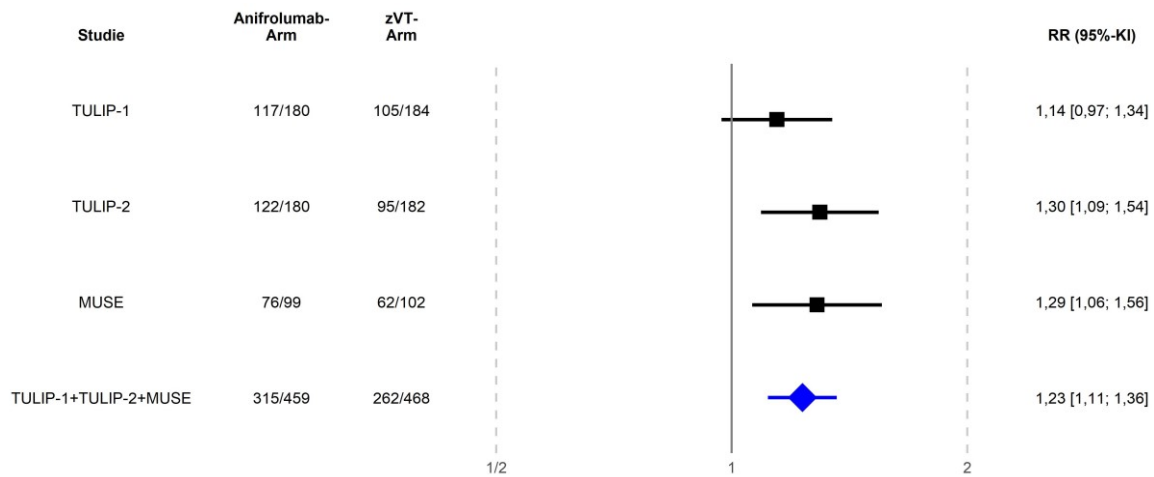


Abbildung 4-40: Forest-Plot für den Endpunkt Keine PGA-Verschlechterung (Veränderung  $<0,3$  Punkte) (TULIP-1, TULIP-2, MUSE, TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population)

Der Interaktions-p-Wert zwischen den Studien betrug  $p=0,5252$

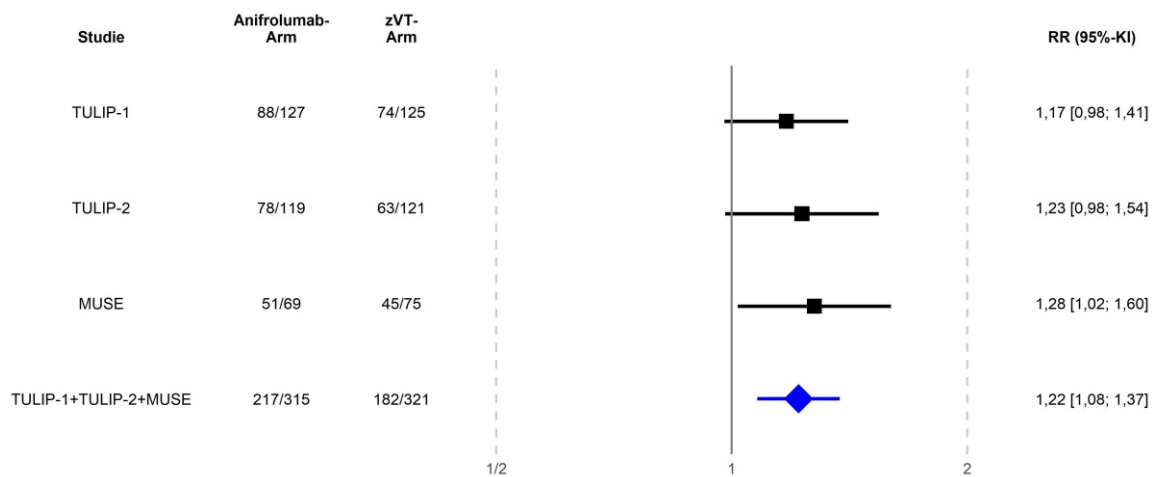


Abbildung 4-41: Forest-Plot für den Endpunkt Keine PGA-Verschlechterung (Veränderung  $<0,45$  Punkte) (TULIP-1, TULIP-2, MUSE, TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente)

Der Interaktions-p-Wert zwischen den Studien betrug  $p=0,8724$

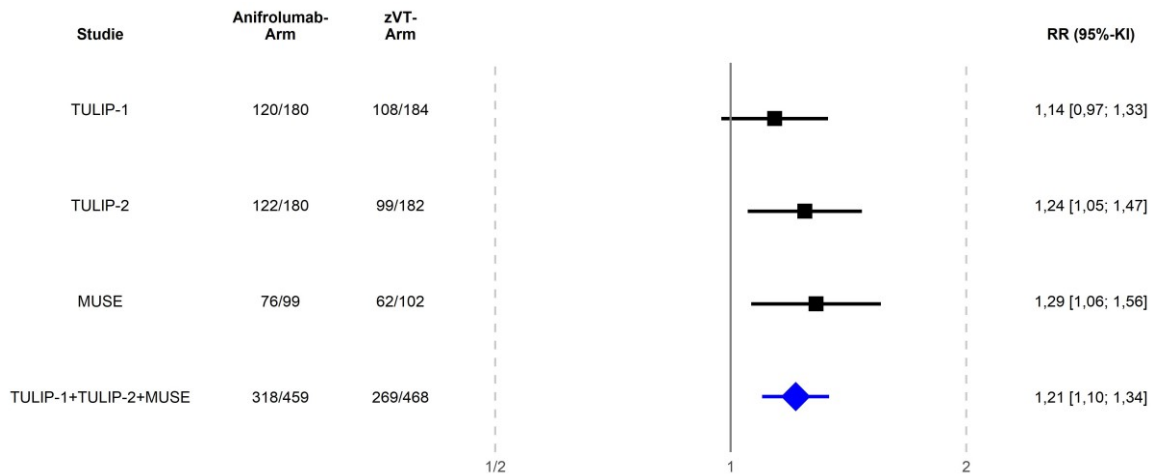


Abbildung 4-42: Forest-Plot für den Endpunkt Keine PGA-Verschlechterung (Veränderung <0,45 Punkte) (TULIP-1, TULIP-2, MUSE, TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population)

Der Interaktions-p-Wert zwischen den Studien betrug  $p=0,6318$

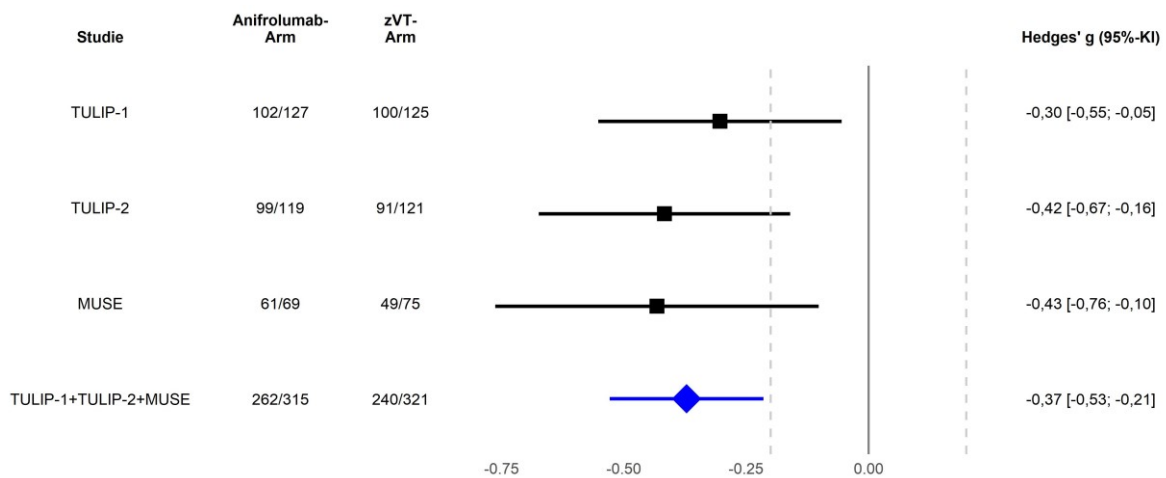


Abbildung 4-43: Forest-Plot für den Endpunkt PGA VAS (TULIP-1, TULIP-2, MUSE, TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente)

Der Interaktions-p-Wert zwischen den Studien betrug  $p=0,7603$

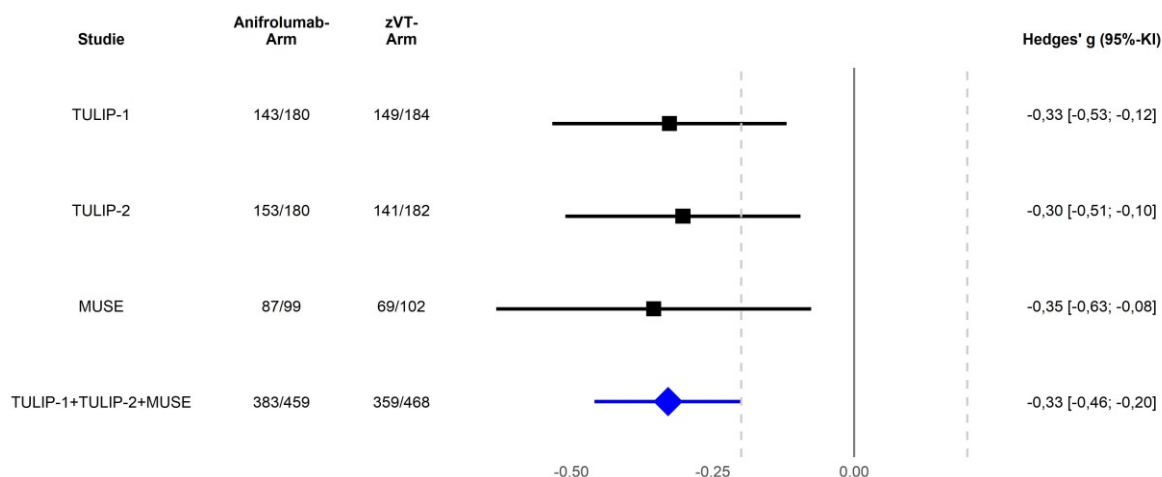


Abbildung 4-44: Forest-Plot für den Endpunkt PGA VAS (TULIP-1, TULIP-2, MUSE, TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population)

Der Interaktions-p-Wert zwischen den Studien betrug  $p=0,9700$

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargestellt.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### 4.3.1.3.1.2.6 Globale Einschätzung des Gesundheitszustandes durch die PatientIn (PtGA)

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-105: Operationalisierung von PtGA VAS

Studie	Operationalisierung
TULIP-1	<p>Die PtGA VAS ist eine Ein-Punkt-Frage, bei der die PatientIn ihre momentane Verfassung unter Berücksichtigung des Gesundheitszustandes bewertet („<i>Considering all the ways in which illness and health conditions may affect you at this time, please make a mark below to show how you are doing</i>“), dabei geben niedrige Werte einen besseren (0=sehr gut) und höhere Werte einen schlechteren (100=sehr schlecht) Gesundheitszustand an. Die PatientIn sollte bei der Beantwortung dieser Frage die vergangene Woche berücksichtigen. Die Antworten reichen von sehr gut bis sehr schlecht auf einer 100 mm VAS. Der Arzt und die PatientIn füllten die PGA VAS bzw. PtGA VAS unabhängig voneinander aus.</p> <p><b>Präsentierte Analyse:</b>  <b>Veränderung zu Baseline</b>  Zur Analyse des Endpunkts wird ein MMRM mit fixen Effekten für die Baseline-Werte, Behandlungsgruppe, Visite, Interaktion zwischen Behandlung und Visite und den Stratifizierungsvariablen berechnet. Zusätzlich wird das Hedges' g dargestellt.  Der Verlauf der Werte über die Zeit wird grafisch dargestellt.</p>

Studie	Operationalisierung
TULIP-2	Die Analyse erfolgte analog zur Studie TULIP-1.
MUSE	Die Analyse erfolgte analog zur Studie TULIP-1.
TULIP SLE LTE	Endpunkt wurde in der Interimanalyse nicht erhoben.
MMRM: <i>Mixed Model Repeated Measurement</i> ; PGA: <i>Physician Global Assessment</i> ; PtGA: <i>Patient Global Assessment</i> ; VAS: Visuelle Analogskala.	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-106: Bewertung des Verzerrungspotenzials für PtGA VAS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
TULIP-1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
TULIP-2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
MUSE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: <i>Intention to Treat</i> ; PtGA: <i>Patient Global Assessment</i> ; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; VAS: Visuelle Analogskala.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei den Studien TULIP-1 und TULIP-2 handelt es sich um multizentrische, doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte, parallele Studien, in welchen Anifrolumab und Placebo für Prüfarzte und PatientInnen nicht unterscheidbar waren.

MUSE ist eine doppelblinde Studie, in der Anifrolumab und Placebo identisch etikettiert wurden und somit nicht unterscheidbar waren. Daher konnten weder die PatientIn noch Prüfarzte, Studienpersonal und der Sponsor Kenntnis über die verabreichte Therapie erlangen. Diese verblieben über den gesamten Studienzeitraum verblindet.

Der Endpunkt PtGA VAS wurde als Wirksamkeitsendpunkt berichtet. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population. Die Einschränkung auf in Deutschland zugelassene Medikamente in



einer der dargestellten Subpopulationen hat aus Sicht von AstraZeneca keinen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial. Dies begründet sich auf die gleichmäßige Verteilung der Patienten auf Anifrolumab bzw. auf die zVT bezogen auf die Demografie und die Baseline-Merkmale und damit auch auf die zur Randomisierung verwendeten Stratifizierungsfaktoren. Für die Analyse des Endpunkts PtGA ergibt sich daher kein Hinweis auf ein mögliches Verzerrungspotenzial.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-107: Veränderung des PtGA VAS (MMRM-Analyse) im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, TULIP-1, TULIP-2, MUSE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente)

Studie	Anifrolumab-Arm						zVT-Arm						Behandlungs- effekt	
	N	Ausgangswert MW (SD)	N	Endwert MW (SD)	N	Veränderung MW (SD)	N	Ausgangswert MW (SD)	N	Endwert MW (SD)	N	Veränderung MW (SD)	Veränderung adj. MW (SE) [95%-KI] p-Wert	Hedges' g (SE) [95%-KI] p-Wert
<b>PtGA VAS</b>														
TULIP-1+ TULIP-2+ MUSE	301	53,50 (21,88)	254	39,29 (25,12)	240	-14,46 (28,65)	308	56,82 (21,80)	230	42,11 (26,87)	222	-13,94 (29,65)	-1,11 (1,42) [-3,90; 1,68] 0,4350	-0,06 (0,08) [-0,22; 0,10] 0,4927
TULIP-1	122	56,06 (21,46)	99	41,36 (26,40)	94	-15,20 (29,61)	117	54,49 (20,98)	98	39,91 (27,29)	93	-16,25 (31,20)	0,64 (2,34) [-3,98; 5,25] 0,7864	0,03 (0,13) [-0,22; 0,28] 0,8159
TULIP-2	110	49,83 (21,08)	94	39,15 (24,43)	85	-10,22 (26,77)	116	59,28 (22,07)	83	47,16 (25,34)	80	-9,63 (29,85)	-0,93 (2,20) [-5,25; 3,40] 0,6739	-0,05 (0,13) [-0,31; 0,21] 0,7150
MUSE	69	54,84 (23,34)	61	36,13 (24,10)	61	-19,21 (29,29)	75	56,65 (22,50)	49	37,98 (27,77)	49	-16,61 (25,81)	-4,88 (3,08) [-10,97; 1,21] 0,1152	-0,24 (0,17) [-0,57; 0,09] 0,1518
<p>Ein MMRM wurde mit fixen Effekten für die Baseline-Werte, Behandlungsgruppe, Visite, Interaktion zwischen Behandlung und Visite und den Stratifizierungsvariablen berechnet. N ist definiert als Anzahl Patienten im MMRM-Model, d.h. Patienten mit vorhandenen Baseline-Werten und zumindest einem vorhandenen post-Baseline-Wert.</p> <p>Eine approximierte SD wurde für jeden Arm berechnet, basierend auf dem SE vom LS mean um eine gepoolte SD für Hedges'g zu erhalten.</p> <p>Stratifizierungsfaktoren: SLEDAI-2K Score zum Screening (&lt;10 Punkte vs. ≥10 Punkte), OCS-Dosis zu Woche 0 (&lt;10 mg/Tag vs. ≥10 mg/Tag Prednison oder Äquivalent) und Typ I Interferon Gensignaturtestergebnis zum Screening (hoch vs. niedrig). Für die Meta-Analyse wurde zusätzlich nach Studie (TULIP-1, TULIP-2, MUSE) stratifiziert</p> <p>ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; LS: <i>Least Squares</i>; MMRM: <i>Mixed Model Repeated Measurement</i>; MW: Mittelwert; OCS: Orales Kortikosteroid; PtGA: <i>Patient Global Assessment</i>; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SLEDAI: Systemischer Lupus erythematodes Krankheitsaktivitäts-Index; SLEDAI-2K: SLEDAI – <i>Revised Version</i>; VAS: Visuelle Analogskala; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.</p>														

Tabelle 4-108: Veränderung des PtGA VAS (MMRM-Analyse) im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, TULIP-1, TULIP-2, MUSE, ITT-Population)

Studie	Anifrolumab-Arm						zVT-Arm						Behandlungseffekt	
	N	Ausgangswert MW (SD)	N	Endwert MW (SD)	N	Veränderung MW (SD)	N	Ausgangswert MW (SD)	N	Endwert MW (SD)	N	Veränderung MW (SD)	Veränderung adj. MW (SE) [95%-KI] p-Wert	Hedges' g (SE) [95%-KI] p-Wert
<b>PtGA VAS</b>														
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	440	54,81 (22,44)	371	39,65 (26,30)	354	-14,88 (29,77)	451	55,38 (22,54)	341	42,36 (26,46)	331	-12,10 (28,28)	-1,87 (1,19) [-4,20; 0,45] 0,1144	-0,09 (0,07) [-0,22; 0,04] 0,1694
TULIP-1	171	57,19 (21,22)	137	42,09 (26,50)	130	-14,37 (30,18)	174	54,08 (21,22)	143	41,64 (26,03)	137	-13,50 (30,17)	-0,59 (1,94) [-4,41; 3,23] 0,7616	-0,03 (0,11) [-0,24; 0,18] 0,7951
TULIP-2	170	52,76 (22,13)	147	40,24 (26,31)	137	-12,00 (29,22)	175	56,57 (23,41)	129	46,27 (26,25)	125	-7,34 (26,85)	-2,27 (1,78) [-5,77; 1,24] 0,2039	-0,11 (0,11) [-0,33; 0,10] 0,2880
MUSE	99	54,20 (24,75)	87	34,82 (25,60)	87	-20,17 (29,67)	102	55,58 (23,32)	69	36,54 (26,90)	69	-17,96 (25,83)	-3,54 (2,67) [-8,81; 1,73] 0,1865	-0,17 (0,14) [-0,45; 0,10] 0,2217
<p>Ein MMRM wurde mit fixen Effekten für die Baseline-Werte, Behandlungsgruppe, Visite, Interaktion zwischen Behandlung und Visite und den Stratifizierungsvariablen berechnet. N ist definiert als Anzahl Patienten im MMRM-Model, d.h. Patienten mit vorhandenen Baseline-Werten und zumindest einem vorhandenen post-Baseline-Wert. Eine approximierte SD wurde für jeden Arm berechnet, basierend auf dem SE vom LS mean um eine gepoolte SD für Hedges'g zu erhalten. Stratifizierungsfaktoren: SLEDAI-2K Score zum Screening (&lt;10 Punkte vs. ≥10 Punkte), OCS-Dosis zu Woche 0 (&lt;10 mg/Tag vs. ≥10 mg/Tag Prednison oder Äquivalent) und Typ I Interferon Gensignaturtestergebnis zum Screening (hoch vs. niedrig). Für die Meta-Analyse wurde zusätzlich nach Studie (TULIP-1, TULIP-2, MUSE) stratifiziert. ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; LS: <i>Least Squares</i>; MMRM: <i>Mixed Model Repeated Measurement</i>; MW: Mittelwert; OCS: Orales Kortikosteroid; PtGA: <i>Patient Global Assessment</i>; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SLEDAI: Systemischer Lupus erythematodes Krankheitsaktivitäts-Index; SLEDAI-2K: SLEDAI – <i>Revised Version</i>; VAS: Visuelle Analogskala; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.</p>														

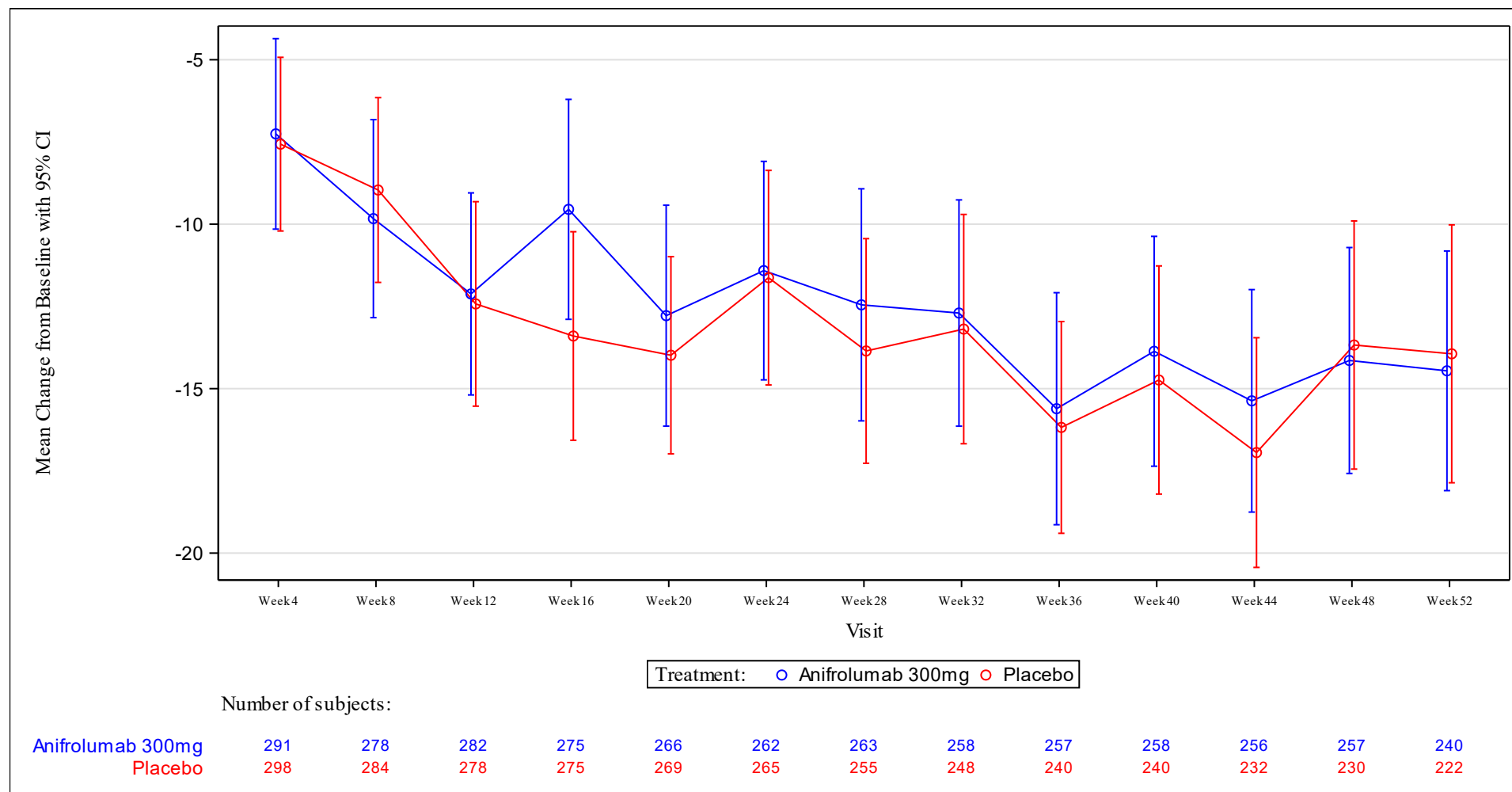


Abbildung 4-45: Verlauf über die Zeit für den Endpunkt PtGA (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente)

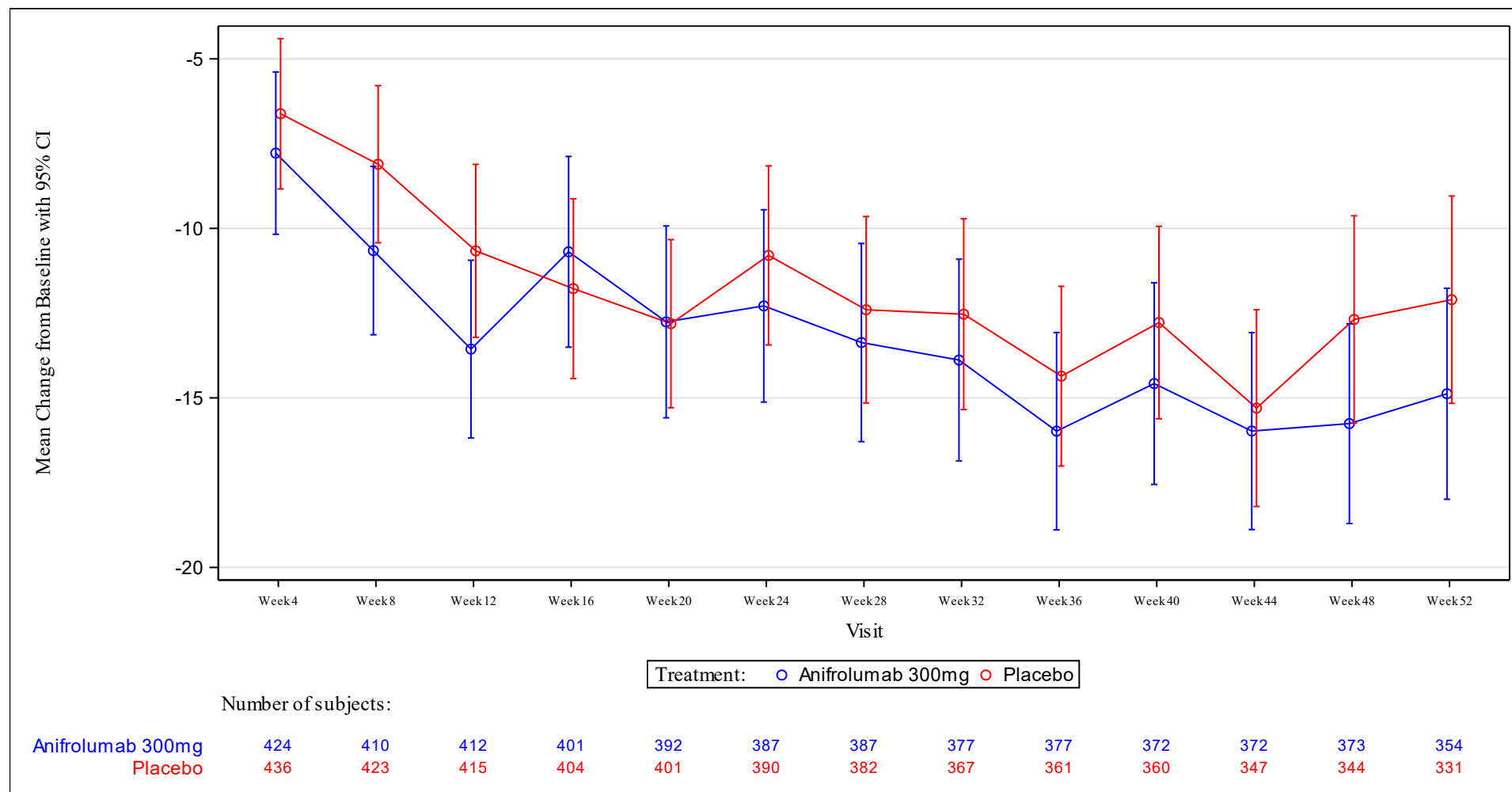


Abbildung 4-46: Verlauf über die Zeit für den Endpunkt PtGA (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population)

Für den Endpunkt PtGA VAS ergibt sich in der Meta-Analyse eine adjustierte Mittelwertsdifferenz von -1,11 (95%-KI: -3,90; 1,68; p=0,4350) für die Population, die in Deutschland zugelassene Medikamente erhielt. Die PatientInnen beurteilen ihren Gesundheitszustand mit Anifrolumab tendenziell besser als mit zVT, der Behandlungsunterschied ist aber nicht signifikant.

Für die ITT-Analyse ergibt sich in der Meta-Analyse eine adjustierte Mittelwertsdifferenz von -1,87 (95%-KI: -4,20; 0,45; p=0,1144). Die PatientInnen beurteilen ihren Gesundheitszustand mit Anifrolumab tendenziell besser als mit zVT, der Behandlungsunterschied ist aber nicht signifikant.

Tabelle 4-109: Rücklaufquoten für den Endpunkt PtGA VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente)

Charakteristika	TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population		TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente	
	Anifrolumab-Arm N=459	zVT-Arm N=468	Anifrolumab-Arm N=315	zVT-Arm N=321
<b>PtGA VAS</b>				
Baseline	440 (95,9)	451 (96,4)	301 (95,6)	308 (96,0)
Woche 4	435 (94,8)	448 (95,7)	299 (94,9)	307 (95,6)
Woche 8	422 (91,9)	436 (93,2)	287 (91,1)	295 (91,9)
Woche 12	426 (93,0)	428 (91,5)	293 (93,3)	289 (90,0)
Woche 16	416 (90,8)	415 (88,7)	287 (91,4)	284 (88,5)
Woche 20	406 (88,6)	415 (88,7)	278 (88,5)	280 (87,2)
Woche 24	404 (88,2)	404 (86,3)	276 (87,9)	276 (86,0)
Woche 28	403 (88,0)	395 (84,4)	276 (87,9)	266 (82,9)
Woche 32	392 (85,8)	378 (80,8)	271 (86,3)	257 (80,1)
Woche 36	394 (86,2)	371 (79,3)	271 (86,3)	248 (77,3)
Woche 40	388 (84,9)	371 (79,4)	272 (86,6)	249 (77,8)
Woche 44	387 (84,7)	356 (76,2)	268 (85,4)	239 (74,7)
Woche 48	389 (85,1)	354 (75,8)	270 (86,0)	239 (74,7)
Woche 52	371 (81,2)	341 (73,0)	254 (80,9)	230 (71,9)
Bei der Kalkulation der Rücklaufquoten werden zu den jeweiligen Zeitpunkten die verstorbenen Patienten von den Patienten unter Risiko (N) abgezogen ITT: Intention to Treat; PtGA: <i>Patient Global Assessment</i> ; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; VAS: Visuelle Analogskala; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.				

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

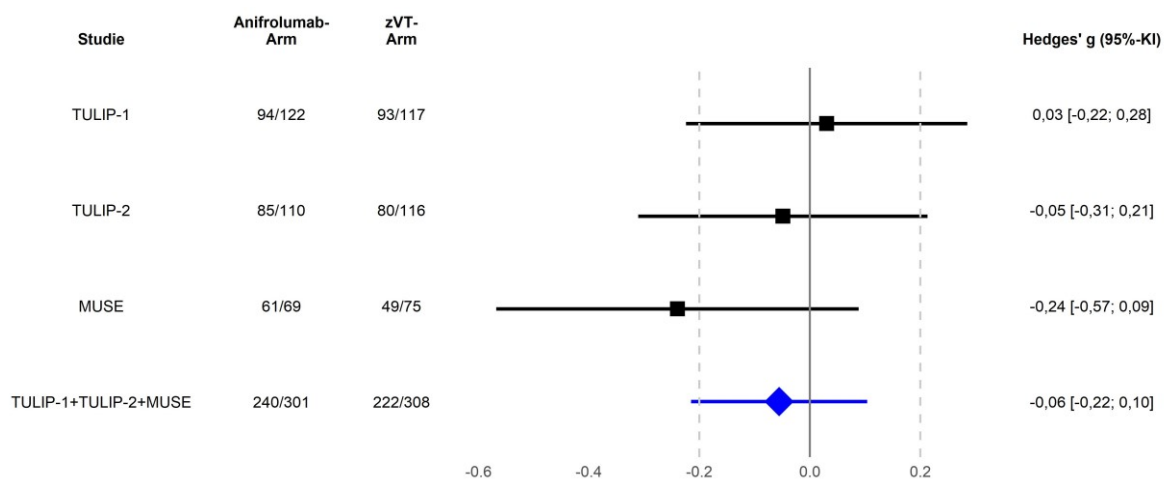


Abbildung 4-47: Forest-Plot für den Endpunkt PtGA VAS (TULIP-1, TULIP-2, MUSE, TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente)

Der Interaktions-p-Wert zwischen den Studien betrug  $p=0,3570$

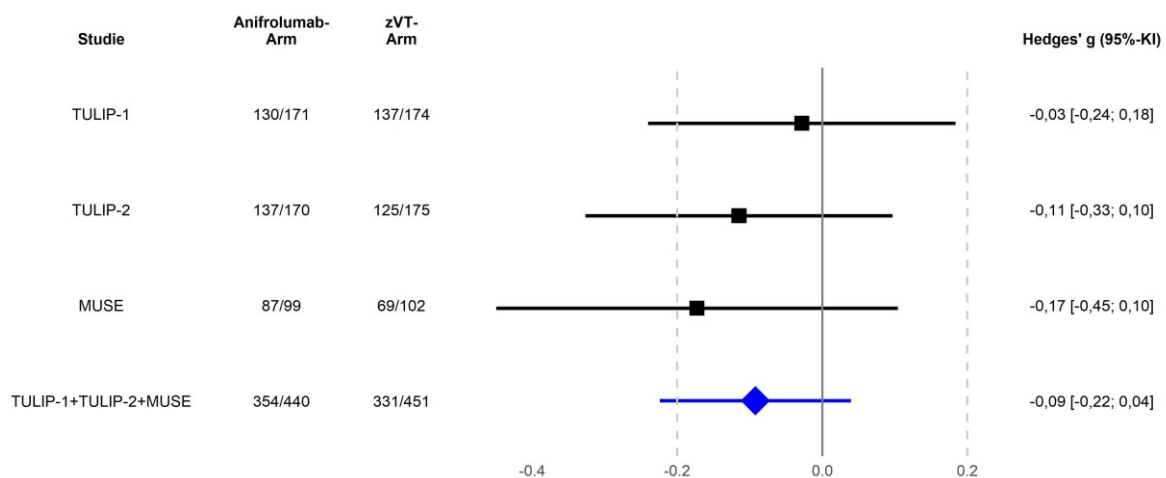


Abbildung 4-48: Forest-Plot für den Endpunkt PtGA VAS (TULIP-1, TULIP-2, MUSE, TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population)

Der Interaktions-p-Wert zwischen den Studien betrug  $p=0,6456$

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargestellt.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### 4.3.1.3.1.2.7 BILAG-2004 Krankheitsschübe

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-110: Operationalisierung von BILAG-2004 Krankheitsschübe

Studie	Operationalisierung
TULIP-1	<p>Ein Krankheitsschub ist definiert als entweder ein oder mehr neue A- oder zwei oder mehr neue B-Bewertungen nach BILAG-2004 im Vergleich zur vorherigen Visite (d.h., Verschlechterung von einem E, D, oder C-Score zu einem B-Score in mindestens zwei Organsystemen oder eine Verschlechterung von einem E, D, C oder B-Score zu einem A-Score in einem beliebigen Organsystem im Vergleich zur vorherigen Visite). Das Eintreten von einem neuen Krankheitsschub wird bei jeder Visite durch Vergleich mit der vorherigen verfügbaren Visite überprüft bis einschließlich Woche 52. Wenn kein Krankheitsschub aufgetreten ist, wird die Anzahl der Schübe gleich 0 gesetzt. Anderenfalls werden alle Krankheitsschübe zusammenaddiert bis zu einem Maximum von 13. Das bedeutet, dass eine BILAG-2004-A-Bewertung, die bei den nachfolgenden Visiten erhalten bleibt, nur einmal als Krankheitsschub gezählt wird. Eine Verschlechterung in der Bewertung wird einmalig als Krankheitsschub bewertet. Die annualisierte Schubrate wird berechnet als (Anzahl der Krankheitsschübe) dividiert durch (die Expositionszeit, in der Schübe auftreten können, in Tagen) multipliziert mit 365,25. Die Expositionszeit ist die Zeit bis Woche 52 (Datum von BILAG-2004-Bewertung in der Woche 52) oder bis zur letzten verfügbaren BILAG-2004-Bewertung bis zu und einschließlich Woche 52 im Fall eines Studienabbruchs und wird berechnet als (Datum in der Woche 52) bzw. (Datum der letzten verfügbaren BILAG-2004-Bewertung) minus (Datum der ersten Verabreichung des Prüfearzneimittels) + 1.</p> <p><b>Präsentierte Analysen:</b></p> <p>Entsprechend den EMA-Leitlinien wurde in den hier vorgelegten Studien zu Anifrolumab sowohl die Zeit bis zum ersten Krankheitsschub als auch die jährliche Schubrate erhoben [3]. Zur Ableitung eines Zusatznutzens wird primär die Ereigniszeitanalyse herangezogen.</p> <p><b>Zeit bis zum ersten Schub (in Wochen)</b></p> <p>Das HR und zugehörige 95%-KI wurden mittels eines stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modells berechnet (unter Verwendung eines Profil-Likelihood-Ansatzes mit ties=Efron). Die mediane Ereigniszeit wurde anhand der Kaplan-Meier-Methode berechnet.</p> <p><b>Annualisierte Schubrate</b></p> <p>Die Rate der Schübe in der Anifrolumab-Behandlungsgruppe wird mit der Rate der Schübe im zVT-Arm unter Verwendung eines negativen binomialen Regressionsmodells verglichen. Die Responsevariable in dem Modell ist die Anzahl der Schübe über den 52-wöchigen Behandlungszeitraum. Das Modell wird die Kovariablen der Behandlungsgruppe und die Stratifizierungsvariablen enthalten. Der Logarithmus (zur Basis e) der Nachbeobachtungszeit wird als Offset-Variable in dem Modell verwendet, um die PatientInnen mit unterschiedlichen</p>



Studie	Operationalisierung
	<p>Expositionszeiten zu berücksichtigen. Der geschätzte Behandlungseffekt und das entsprechende 95%-KI sowie der zweiseitige p-Wert werden dargestellt.</p> <p>Die (annualisierte) Schubrate im Anifrolumab-Arm wird verglichen mit der Schubrate im Placebo-Arm mithilfe eines negativen Binomialregressions-Modells. Die Responsevariable ist die Anzahl der Schübe während der 52-wöchigen Behandlungszeit (d.h., bis Visite 14). Das Modell enthält als Kovariable den Behandlungsarm, und Stratifizierungsvariablen. Der Logarithmus (zur Basis e) der <i>Follow-up</i>-Zeit wird als Offset-Variable im Modell verwendet, um Anpassungen für PatientInnen mit unterschiedlichen Expositionszeiten vorzunehmen. Der Schätzer wird mit 95%-KI und zweiseitigem p-Wert für den Unterschied in den Behandlungsarmen zu Woche 52 dargestellt.</p> <p><b>Sensitivitätsanalysen</b></p> <p>Um die Robustheit der Analysen nachzuweisen wurden folgende Sensitivitätsanalysen durchgeführt und in Anhang 4-G dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Schübe mit modifiziertem BILAG</li> <li>• Schübe während der Behandlung</li> <li>• Multiple Imputation</li> <li>• Tipping Point Analyse</li> </ul> <p>Die Methodik dieser Analysen ist in Abschnitt 4.2.5.4 dargestellt.</p>
TULIP-2	Die Analyse erfolgte analog zur Studie TULIP-1.
MUSE	Die Analyse erfolgte analog zur Studie TULIP-1.
TULIP SLE LTE	Endpunkt nicht erhoben.
BILAG: <i>British Isles Lupus Assessment Group of SLE Clinics</i> ; EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur; HR: <i>Hazard Ratio</i> ; KI: Konfidenzintervall; SLE: Systemischer Lupus erythematodes; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-111: Bewertung des Verzerrungspotenzials für BILAG-2004 Krankheitsschübe in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verbindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
TULIP-1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
TULIP-2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

MUSE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
BILAG: British Isles Lupus Assessment Group of SLE Clinics; ITT: Intention to Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SLE: Systemischer Lupus erythematoses.						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Bei den Studien TULIP-1 und TULIP-2 handelt es sich um multizentrische, doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte, parallele Studien, in welchen Anifrolumab und Placebo für Prüfarzte und PatientInnen nicht unterscheidbar waren.

MUSE ist eine doppelblinde Studie, in der Anifrolumab und Placebo identisch etikettiert wurden und somit nicht unterscheidbar waren. Daher konnten weder die PatientIn noch Prüfarzte, Studienpersonal und der Sponsor Kenntnis über die verabreichte Therapie erlangen. Diese verblieben über den gesamten Studienzeitraum verblindet.

Der Endpunkt BILAG-2004 Krankheitsschübe wurde als Wirksamkeitsendpunkt berichtet. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population. Die Einschränkung auf in Deutschland zugelassene Medikamente in einer der dargestellten Subpopulationen hat aus Sicht von AstraZeneca keinen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial. Dies begründet sich auf die gleichmäßige Verteilung der Patienten auf Anifrolumab bzw. auf die zVT bezogen auf die Demografie und die Baseline-Merkmale und damit auch auf die zur Randomisierung verwendeten Stratifizierungsfaktoren. Für die Analyse des Endpunkts BILAG-2004 Krankheitsschübe ergibt sich daher kein Hinweis auf ein mögliches Verzerrungspotenzial.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-112: Zeit bis zum ersten BILAG-2004 Krankheitsschub aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, TULIP-1, TULIP-2, MUSE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente)

Studie	Anifrolumab-Arm			zVT-Arm			Behandlungs- effekt
	N	n (%)	Median (Wochen) [95%-KI]	N	n (%)	Median (Wochen) [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
<b>Zeit bis zum ersten BILAG-2004 Krankheitsschub</b>							
TULIP-1+ TULIP-2+ MUSE	315	92 (29,2)	N.E. [N.B.; N.B.]	321	126 (39,3)	N.E. [N.B.; N.B.]	<b>0,66</b> <b>[0,50; 0,86]</b> <b>0,0023</b>
TULIP-1	127	39 (30,7)	N.E. [53,71; N.B.]	125	55 (44,0)	N.E. [36,00; N.B.]	<b>0,62</b> <b>[0,41; 0,93]</b> <b>0,0213</b>

Studie	Anifrolumab-Arm			zVT-Arm			Behandlungs- effekt
	N	n (%)	Median (Wochen) [95%-KI]	N	n (%)	Median (Wochen) [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
TULIP-2	119	33 (27,7)	N.E. [N.B.; N.B.]	121	46 (38,0)	N.E. [52,29; N.B.]	<b>0,61</b> <b>[0,39; 0,96]</b> <b>0,0405</b>
MUSE	69	20 (29,0)	N.E. [N.B.; N.B.]	75	25 (33,3)	N.E. [N.B.; N.B.]	0,79 [0,43; 1,43] 0,5064

Das HR und zugehörige 95%-KI wurden mittels eines stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modells unter Verwendung der Breslow-Methode berechnet. Die mediane Ereigniszeit inkl. 95%-KI wurde anhand der Kaplan-Meier-Methode mittels Brookmeyer-Crowley log(-log) Transformation berechnet.  
Ein zweiseitiger stratifizierter Log-Rank-Test wurde durchgeführt.  
Stratifizierungsfaktoren: SLEDAI-2K Score zum Screening (<10 Punkte vs. ≥10 Punkte), OCS-Dosis zu Woche 0 (<10 mg/Tag vs. ≥10 mg/Tag Prednison oder Äquivalent) und Typ I Interferon Gensignaturtestergebnis zum Screening (hoch vs. niedrig). Für die Meta-Analyse wurde zusätzlich nach Studie (TULIP-1, TULIP-2, MUSE) stratifiziert.  
BILAG: *British Isles Lupus Assessment Group of SLE Clinics*; HR: *Hazard Ratio*; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; N.B.: Nicht berechenbar; N.E.: Nicht erreicht; OCS: Orales Kortikosteroid; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SLEDAI: Systemischer Lupus erythematoses Krankheitsaktivitäts-Index; SLEDAI-2K: SLEDAI – *Revised Version*; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.

Tabelle 4-113: Zeit bis zum ersten BILAG-2004 Krankheitsschub aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, TULIP-1, TULIP-2, MUSE, ITT-Population)

Studie	Anifrolumab-Arm			zVT-Arm			Behandlungs- effekt
	N	n (%)	Median (Wochen) [95%-KI]	N	n (%)	Median (Wochen) [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
<b>Zeit bis zum ersten BILAG-2004 Krankheitsschub</b>							
TULIP-1+ TULIP-2+ MUSE	459	151 (32,9)	N.E. [N.B.; N.B.]	468	193 (41,2)	N.E. [N.B.; N.B.]	<b>0,72</b> <b>[0,58; 0,89]</b> <b>0,0027</b>
TULIP-1	180	65 (36,1)	N.E. [53,71; N.B.]	184	80 (43,5)	N.E. [40,00; N.B.]	0,76 [0,55; 1,06] 0,1169
TULIP-2	180	56 (31,1)	N.E. [N.B.; N.B.]	182	77 (42,3)	N.E. [52,00; N.B.]	<b>0,65</b> <b>[0,46; 0,91]</b> <b>0,0173</b>
MUSE	99	30 (30,3)	N.E. [N.B.; N.B.]	102	36 (35,3)	N.E. [N.B.; N.B.]	0,72 [0,44; 1,18] 0,2581

Studie	Anifrolumab-Arm			zVT-Arm			Behandlungs- effekt
	N	n (%)	Median (Wochen) [95%-KI]	N	n (%)	Median (Wochen) [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
<p>Das HR und zugehörige 95%-KI wurden mittels eines stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modells unter Verwendung der Breslow-Methode berechnet. Die mediane Ereigniszeit inkl. 95%-KI wurde anhand der Kaplan-Meier-Methode mittels Brookmeyer-Crowley log(-log) Transformation berechnet.</p> <p>Ein zweiseitiger stratifizierter Log-Rank-Test wurde durchgeführt.</p> <p>Stratifizierungsfaktoren: SLEDAI-2K Score zum Screening (&lt;10 Punkte vs. ≥10 Punkte), OCS-Dosis zu Woche 0 (&lt;10 mg/Tag vs. ≥10 mg/Tag Prednison oder Äquivalent) und Typ I Interferon Gensignaturtestergebnis zum Screening (hoch vs. niedrig). Für die Meta-Analyse wurde zusätzlich nach Studie (TULIP-1, TULIP-2, MUSE) stratifiziert.</p> <p>BILAG: <i>British Isles Lupus Assessment Group of SLE Clinics</i>; HR: <i>Hazard Ratio</i>; ITT: <i>Intention to Treat</i>; KI: <i>Konfidenzintervall</i>; N.B.: <i>Nicht berechenbar</i>; N.E.: <i>Nicht erreicht</i>; OCS: <i>Orales Kortikosteroid</i>; RCT: <i>Randomisierte kontrollierte Studie</i>; SLEDAI: <i>Systemischer Lupus erythematodes Krankheitsaktivitäts-Index</i>; SLEDAI-2K: <i>SLEDAI – Revised Version</i>; zVT: <i>Zweckmäßige Vergleichstherapie</i>.</p>							

Für den Endpunkt Zeit bis zum ersten Krankheitsschub beträgt das HR der Meta-Analyse 0,66 (95%-KI: 0,50; 0,86; p=0,0023) für die Population, die in Deutschland zugelassene Medikamente erhielt. Der Unterschied ist statistisch signifikant zugunsten von Anifrolumab. Der Median für Zeit bis zum ersten Krankheitsschub wurde in keinem Behandlungsarm erreicht.

Für die ITT-Population beträgt das HR der Meta-Analyse 0,72 (95%-KI: 0,58; 0,89; p=0,0027). Der Unterschied ist statistisch signifikant zugunsten von Anifrolumab. Der Median für Zeit bis zum ersten Krankheitsschub wurde in keinem Behandlungsarm erreicht.

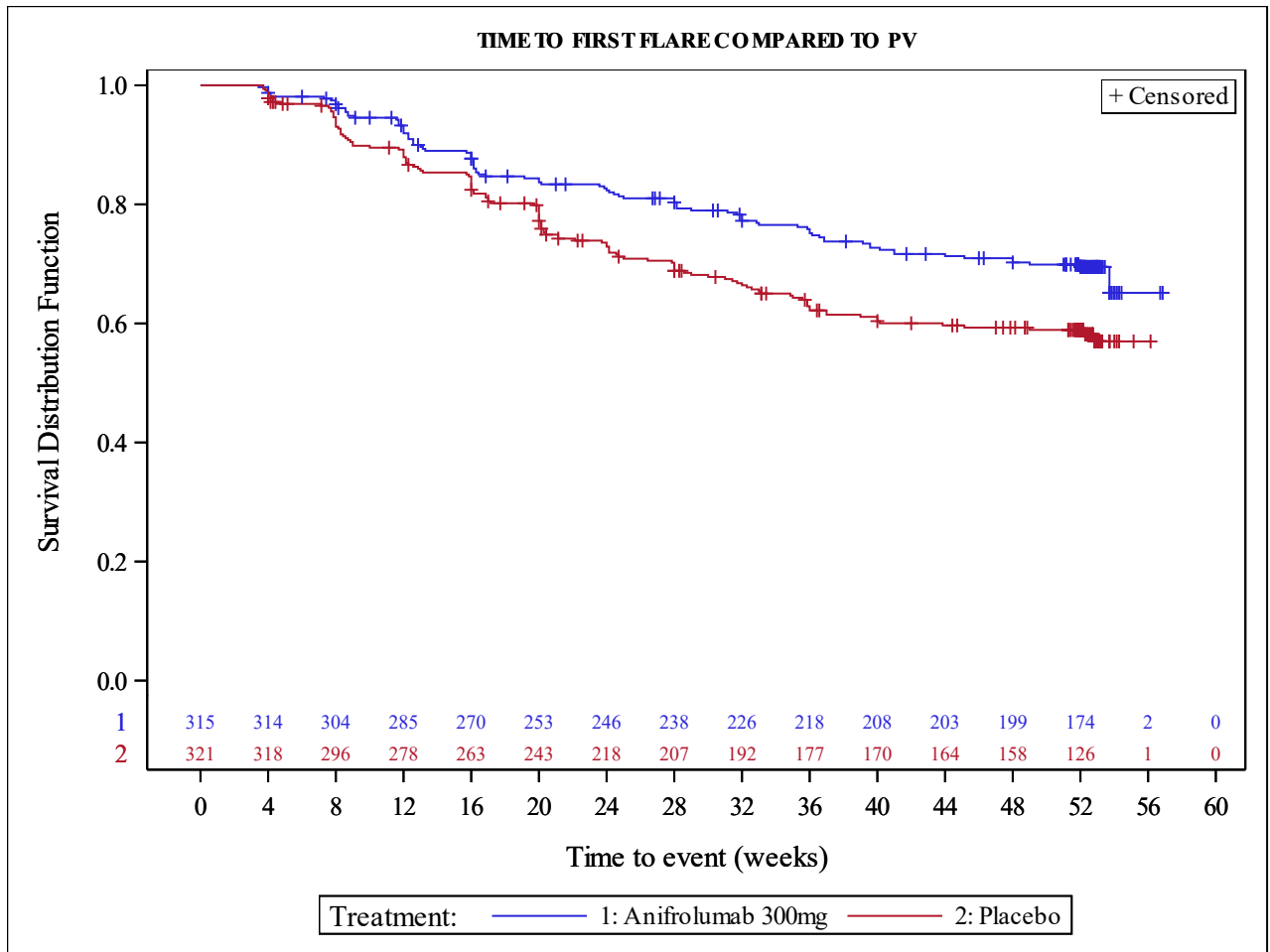


Abbildung 4-49: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum ersten Krankheitsschub (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente)

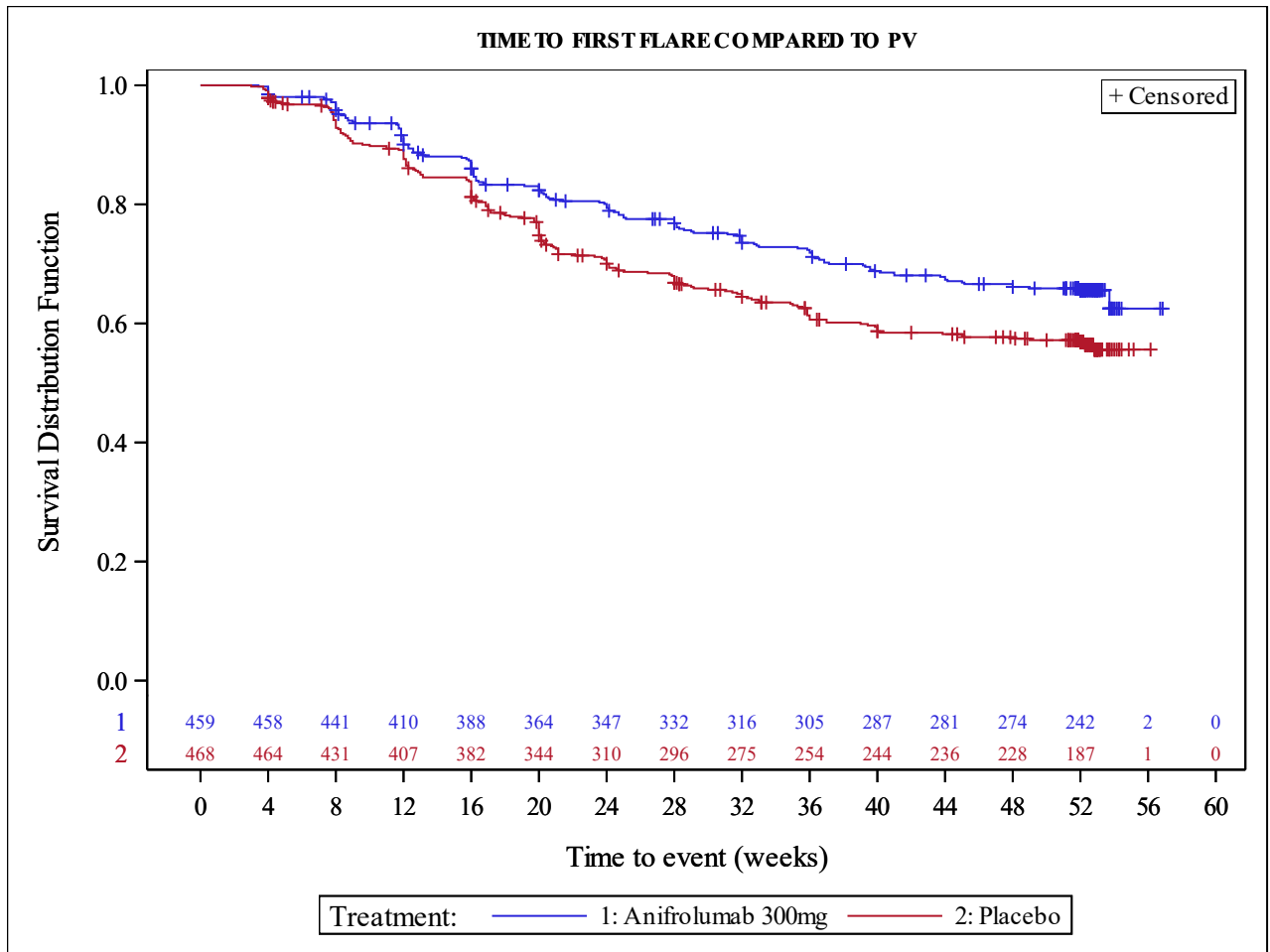


Abbildung 4-50: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum ersten Krankheitsschub (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population)

Tabelle 4-114: Annualisierte Schubrate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, TULIP-1, TULIP-2, MUSE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente)

Studie	Anifrolumab-Arm				zVT-Arm				Rate Ratio
	N	Anzahl der Schübe	Schubrate (SE) KI	Beobachtungszeit (Jahre)	N	Anzahl der Schübe	Schubrate (SE) KI	Beobachtungszeit (Jahre)	Rate Ratio (SE) [95%-KI] p-Wert
<b>Annualisierte Schubrate</b>									
TULIP-1+ TULIP-2+ MUSE	315	143	0,44 (0,12) [0,35; 0,55]	295,4	321	200	0,62 (0,12) [0,50; 0,78]	286,2	<b>0,70 [0,53; 0,92]</b> <b>0,0114</b>
TULIP-1	127	62	0,44 (0,18) [0,31; 0,63]	117,9	125	86	0,62 (0,17) [0,45; 0,87]	116,0	0,71 [0,48; 1,05] 0,0844
TULIP-2	119	47	0,37 (0,20) [0,25; 0,55]	111,8	121	73	0,60 (0,19) [0,42; 0,87]	108,1	<b>0,62 [0,40; 0,96]</b> <b>0,0334</b>
MUSE	69	34	0,43 (0,26) [0,25; 0,72]	65,7	75	41	0,57 (0,27) [0,34; 0,96]	62,1	0,75 [0,40; 1,40] 0,3633
<p>Rate Ratio wurde mittels negativer Binomialregression mit Faktoren für die Behandlungsgruppe und die Stratifizierungsfaktoren berechnet. Die Follow-Up Zeit wird logarithmiert und im Model als Offsetvariable benutzt um für unterschiedliche Behandlungsdauern zu adjustieren.</p> <p>Stratifizierungsfaktoren: SLEDAI-2K Score zum Screening (&lt;10 Punkte vs. ≥10 Punkte), OCS-Dosis zu Woche 0 (&lt;10 mg/Tag vs. ≥10 mg/Tag Prednison oder Äquivalent) und Typ I Interferon Gensignaturtestergebnis zum Screening (hoch vs. niedrig). Für die Meta-Analyse wurde zusätzlich nach Studie (TULIP-1, TULIP-2, MUSE) stratifiziert.</p> <p>ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; OCS: Orales Kortikosteroid; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SE: Standardfehler; SLEDAI: Systemischer Lupus erythematodes Krankheitsaktivitäts-Index; SLEDAI-2K: SLEDAI – Revised Version; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.</p>									

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-115: Annualisierte Schubrate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, TULIP-1, TULIP-2, MUSE, ITT-Population)

Studie	Anifrolumab-Arm				zVT-Arm				Rate Ratio
	N	Anzahl der Schübe	Schubrate (SE) KI	Beobachtungszeit (Jahre)	N	Anzahl der Schübe	Schubrate (SE) KI	Beobachtungszeit (Jahre)	Rate Ratio (SE) [95%-KI] p-Wert
<b>Annualisierte Schubrate</b>									
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	459	245	0,48 (0,10) [0,40; 0,58]	430,7	468	316	0,65 (0,10) [0,54; 0,78]	420,6	<b>0,74 [0,60; 0,93] 0,0094</b>
TULIP-1	180	109	0,57 (0,14) [0,43; 0,76]	166,7	184	133	0,68 (0,14) [0,52; 0,90]	170,8	0,83 [0,61; 1,15] 0,2696
TULIP-2	180	86	0,43 (0,16) [0,31; 0,59]	170,2	182	122	0,64 (0,15) [0,47; 0,86]	164,6	<b>0,67 [0,48; 0,94] 0,0202</b>
MUSE	99	50	0,42 (0,21) [0,28; 0,64]	93,8	102	61	0,58 (0,21) [0,38; 0,88]	85,1	0,73 [0,44; 1,20] 0,2149
Rate Ratio wurde mittels negativer Binomialregression mit Faktoren für die Behandlungsgruppe und die Stratifizierungsfaktoren berechnet. Die Follow-Up Zeit wird logarithmiert und im Model als Offsetvariable benutzt um für unterschiedliche Behandlungsdauern zu adjustieren. Stratifizierungsfaktoren: SLEDAI-2K Score zum Screening (<10 Punkte vs. ≥10 Punkte), OCS-Dosis zu Woche 0 (<10 mg/Tag vs. ≥10 mg/Tag Prednison oder Äquivalent) und Typ I Interferon Gensignaturtestergebnis zum Screening (hoch vs. niedrig). Für die Meta-Analyse wurde zusätzlich nach Studie (TULIP-1, TULIP-2, MUSE) stratifiziert. ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; OCS: Orales Kortikosteroid; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SE: Standardfehler; SLEDAI: Systemischer Lupus erythematodes Krankheitsaktivitäts-Index; SLEDAI-2K: SLEDAI – Revised Version; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.									

Für den Endpunkt Annualisierte Schubrate beträgt das *Rate Ratio* der Meta-Analyse 0,70 (95%-KI: 0,53; 0,92; p=0,0114) für die Population, die in Deutschland zugelassene Medikamente erhielt. Der Unterschied ist statistisch signifikant zugunsten von Anifrolumab.

Für die ITT-Population beträgt das *Rate Ratio* der Meta-Analyse 0,74 (95%-KI: 0,60; 0,93; p=0,0094). Der Unterschied ist statistisch signifikant zugunsten von Anifrolumab.



**BILAG-2004 Krankheitsschübe-Fazit:**

Anifrolumab verlängerte die Zeit bis zum ersten Krankheitsschub und reduzierte die annualisierte Schubrate im Vergleich zur zVT statistisch signifikant.

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

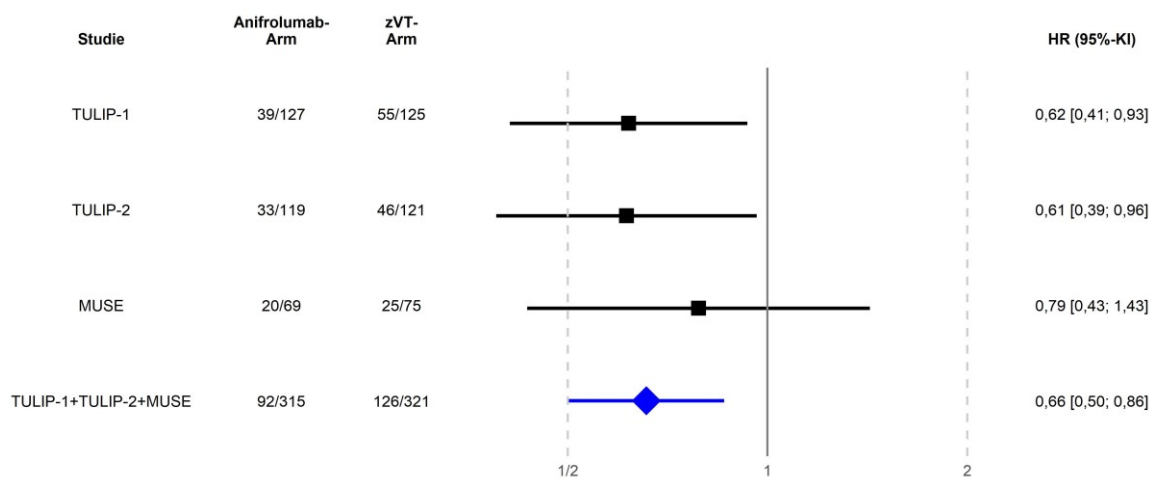


Abbildung 4-51: Forest-Plot für den Endpunkt Zeit bis zum ersten BILAG-2004 Krankheitsschub (TULIP-1, TULIP-2, MUSE, TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente)

Der Interaktions-p-Wert zwischen den Studien betrug  $p=0,7262$

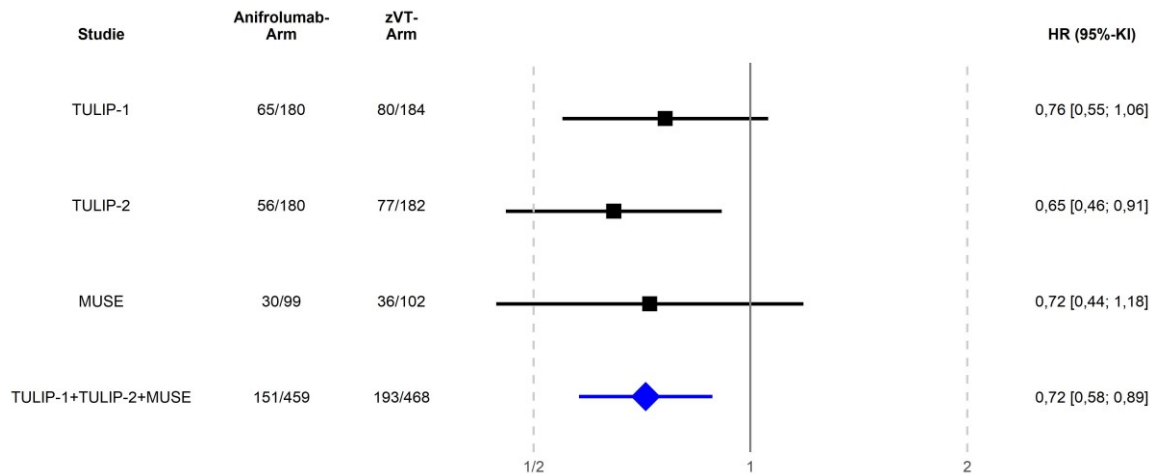


Abbildung 4-52: Forest-Plot für den Endpunkt Zeit bis zum ersten BILAG-2004 Krankheitsschub (TULIP-1, TULIP-2, MUSE, TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population)

Der Interaktions-p-Wert zwischen den Studien betrug  $p=0,7584$

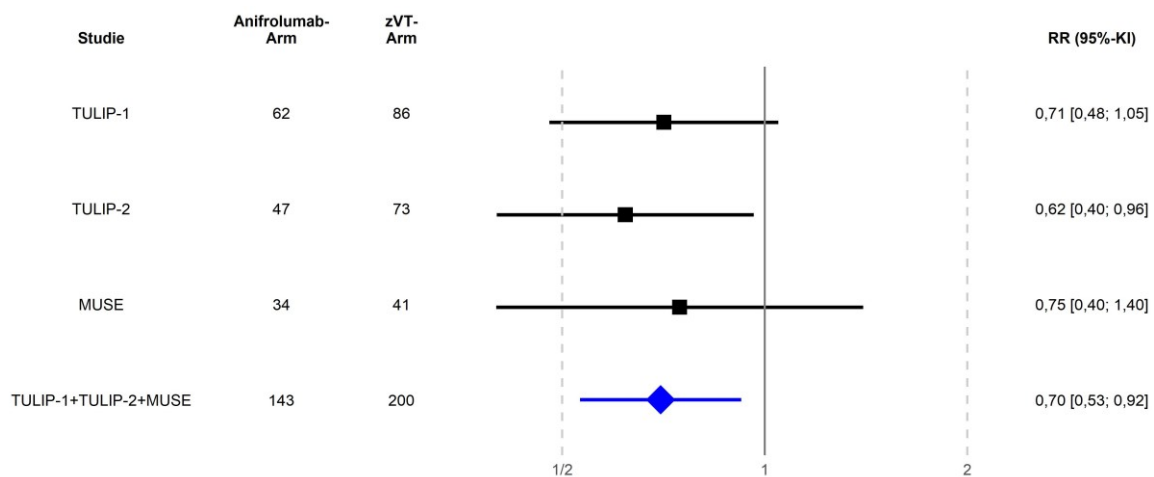


Abbildung 4-53: Forest-Plot für den Endpunkt Annualisierte Schuberate (TULIP-1, TULIP-2, MUSE, TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente)

Der Interaktions-p-Wert zwischen den Studien betrug  $p=0,8818$

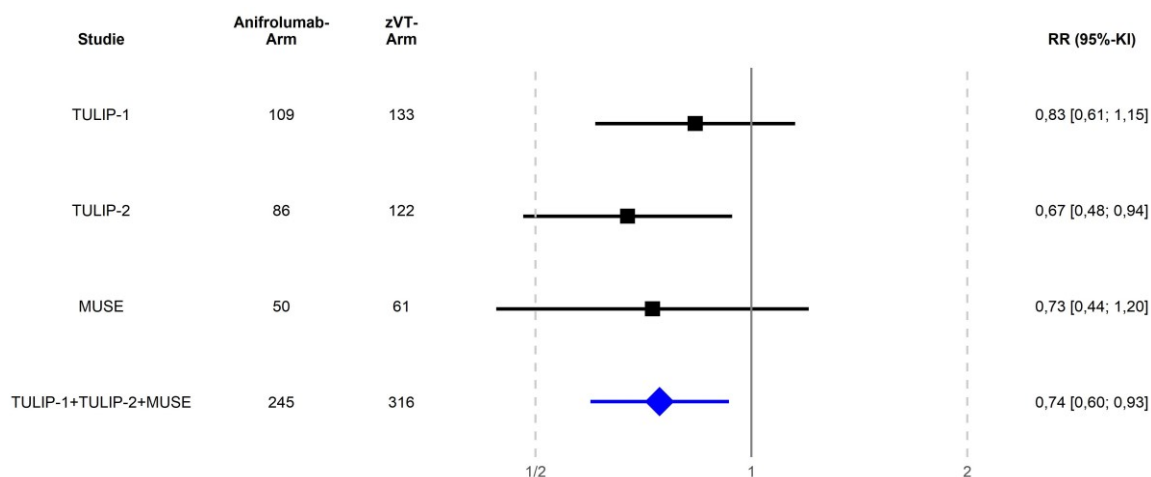


Abbildung 4-54: Forest-Plot für den Endpunkt Annualisierte Schubrate (TULIP-1, TULIP-2, MUSE, TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population)

Der Interaktions-p-Wert zwischen den Studien betrug  $p=0,6636$

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargestellt.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### 4.3.1.3.1.2.8 Kortikosteroid-Reduktion

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-116: Operationalisierung von Kortikosteroid-Reduktion

Studie	Operationalisierung
TULIP-1	<p>Bei PatientInnen mit OCS-Dosis <math>\geq 10</math> mg Prednison (oder Äquivalent)/Tag zu Baseline wurde eine Kortikosteroid-Reduktion wie folgt definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>OCS <math>\leq 7,5</math> mg Prednison/Tag oder Äquivalent<sup>a</sup> zu Woche 40 UND</li> <li>OCS-Dosis bleibt zwischen Woche 40 und Woche 52 <math>\leq 7,5</math> mg Prednison/Tag oder Äquivalent.</li> </ul> <p>PatientInnen, die die Studienbehandlung dauerhaft abgebrochen oder eine Behandlung durch beschränkt einsetzbare Medikamente über die laut Protokoll erlaubten Dosis-Grenzwerte hinaus erhalten haben, wurden als Non-Responder gewertet.</p> <p><b>Präsentierte Analysen:</b></p> <p><b>Ansprechrate</b></p> <p>Als präspezifizierte Analyse wird ein Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test, basierend auf der Risikodifferenz und stratifiziert nach SLEDAI-2K-Wert beim Screening (<math>&lt; 10</math> Punkte vs. <math>\geq 10</math> Punkte), und dem Ergebnis eines Typ I IFN-Tests (hoch vs. niedrig) herangezogen, wie für den primären Endpunkt SRI(4) in 4.3.1.3.1.2.2 beschrieben.</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>Der CMH-Schätzer wird mit 95%-KI und zweiseitigem p-Wert für den Unterschied in den Behandlungsarmen zu Woche 52 dargestellt.</p> <p>Zusätzlich wird jeweils die Anzahl und der Anteil an PatientInnen mit mindestens einem Ereignis dargestellt sowie das RR, OR und RD (jeweils stratifiziert) inkl. Wald-KI, und der zum RR zugehörige p-Wert (Wald-Test). Zur Bewertung des Behandlungsunterschieds wird primär das RR herangezogen.</p> <p><b>Zeit bis zur Kortikosteroid-Reduktion</b></p> <p>Zusätzlich wird die Zeit bis zur Kortikosteroid-Reduktion <math>\leq 7,5</math> mg/Tag (für PatientInnen mit OCS-Dosis <math>\geq 10</math> mg/Tag zu Baseline) dargestellt.</p> <p>Das HR und zugehörige 95%-KI wurden mittels eines stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modells berechnet (unter Verwendung eines <i>Profil-Likelihood</i>-Ansatzes mit ties=Efron).</p> <p>Die mediane Ereigniszeit wurde anhand der Kaplan-Meier-Methode berechnet.</p>
TULIP-2	Die Analyse erfolgte analog zur Studie TULIP-1.
MUSE	<p>Bei PatientInnen mit OCS-Dosis <math>\geq 10</math> mg Prednison(oder Äquivalent)/Tag zu Baseline wurde eine Kortikosteroid-Reduktion zu Tag 365 wie folgt definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• OCS-Dosis am Tag 281 ist kleiner oder gleich der OCS-Dosis am Tag 169 UND</li> <li>• OCS-Dosis wurde nicht erhöht zwischen Tag 309 und Tag 365 UND</li> <li>• OCS <math>\leq 7,5</math> mg Prednison/Tag zu Tag 365.</li> </ul> <p>PatientInnen, die die Studienbehandlung dauerhaft abgebrochen oder eine Behandlung durch beschränkt einsetzbare Medikamente über die laut Protokoll erlaubten Dosis-Grenzwerte hinaus erhalten haben, wurden als Non-Responder gewertet.</p> <p><b>Präsentierte Analysen:</b></p> <p>Das präspezifizierte OR wird mithilfe eines logistischen Regressionsmodells bestimmt. Das Modell enthält als Kovariable den Behandlungsarm und Stratifizierungsvariablen. Die Stratifizierungsvariablen sind SLEDAI-2K-Wert beim Screening (<math>&lt; 10</math> Punkte vs. <math>\geq 10</math> Punkte) und das Ergebnis eines Typ I IFN-Tests (hoch vs. niedrig) beim Screening. Der Schätzer wird mit 95%-KI und zweiseitigem p-Wert für den Unterschied in den Behandlungsarmen zu Tag 365 dargestellt.</p> <p>Zusätzlich wird jeweils die Anzahl und der Anteil an PatientInnen mit mindestens einem Ereignis dargestellt sowie das RR und RD inkl. Wald-KI, und der zum RR zugehörige p-Wert (Wald-Test).</p> <p>Die Zeit bis zur Kortikosteroid-Reduktion <math>\leq 7,5</math> mg/Tag (für PatientInnen mit OCS-Dosis <math>\geq 10</math> mg/Tag zu Baseline) wurde für diese Studie nicht analysiert.</p> <p>Zur Bewertung des Behandlungsunterschieds wird primär das RR herangezogen.</p>
TULIP SLE LTE	Endpunkt wurde in der Interimanalyse nicht erhoben.
<p>a: Im Folgenden ist auch ohne den Zusatz „oder Äquivalent“ immer auch eine dem Prednison äquivalente OCS-Gabe umfasst.</p> <p>CMH: Cochran-Mantel Haenszel; IFN: Interferon; KI: Konfidenzintervall; OCS: Orales Kortikosteroid; OR: <i>Odds Ratio</i>; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SLEDAI: Systemischer Lupus erythematodes Krankheitsaktivitäts-Index; SLEDAI-2K: SLEDAI – <i>Revised Version</i>; SRI: <i>Systemic Lupus Erythematosus Responder Index</i>.</p>	

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-117: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Kortikosteroid-Reduktion in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
TULIP-1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
TULIP-2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
MUSE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: <i>Intention to Treat</i> ; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei den Studien TULIP-1 und TULIP-2 handelt es sich um multizentrische, doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte, parallele Studien, in welchen Anifrolumab und Placebo für Prüfarzte und PatientInnen nicht unterscheidbar waren.

MUSE ist eine doppelblinde Studie, in der Anifrolumab und Placebo identisch etikettiert wurden und somit nicht unterscheidbar waren. Daher konnten weder die PatientIn noch Prüfarzte, Studienpersonal und der Sponsor Kenntnis über die verabreichte Therapie erlangen. Diese verblieben über den gesamten Studienzeitraum verblindet.

Der Endpunkt Kortikosteroid-Reduktion wurde als Wirksamkeitsendpunkt berichtet. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population. Die Einschränkung auf in Deutschland zugelassene Medikamente in einer der dargestellten Subpopulationen hat aus Sicht von AstraZeneca keinen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial. Dies begründet sich auf die gleichmäßige Verteilung der Patienten auf Anifrolumab bzw. auf die zVT bezogen auf die Demografie und die Baseline-Merkmale und damit auch auf die zur Randomisierung verwendeten Stratifizierungsfaktoren. Für die Analyse des Endpunkts OCS ergibt sich daher kein Hinweis auf ein mögliches Verzerrungspotenzial.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-118: Ergebnisse für Kortikosteroid-Reduktion auf  $\leq 7,5$  mg Prednison/Tag (für PatientInnen mit OCS-Dosis  $\geq 10$  mg/Tag zu Baseline) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zu Woche 52 (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, TULIP-1, TULIP-2, MUSE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente)

Studie	Anifrolumab-Arm		zVT-Arm		Behandlungseffekt	
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI]; p-Wert RD [95%-KI]; p-Wert	CMH [95%-KI] p-Wert
<b>Kortikosteroid-Reduktion auf <math>\leq 7,5</math> mg Prednison/Tag</b>						
TULIP-1+ TULIP-2+ MUSE	167	92 (55,1)	176	51 (29,0)	1,94 [1,48; 2,54], <0,0001 3,24 [2,03; 5,15], <0,0001 26,75 [16,79; 36,70], <0,0001	N.B. [N.B.; N.B.] N.B.
TULIP-1	70	38 (54,3)	73	24 (32,9)	1,73 [1,18; 2,54], 0,0049 2,91 [1,40; 6,03], 0,0041 23,28 [8,19; 38,36], 0,0025	23,12 [7,51; 38,73] 0,0037
TULIP-2	61	32 (52,5)	56	14 (25,0)	2,03 [1,20; 3,43], 0,0087 3,04 [1,38; 6,69], 0,0057 26,03 [8,65; 43,41], 0,0033	27,46 [10,39; 44,52] 0,0016
MUSE	36	22 (61,1)	47	13 (27,7)	2,23 [1,31; 3,81], 0,0031 4,24 [1,66; 10,81], 0,0025 33,78 [13,49; 54,08], 0,0011	N.B. [N.B.; N.B.] N.B.
RR, OR und RD wurden mittels Mantel-Haenszel Methode berechnet. KIs und p-Werte wurden mittels Normalapproximation (Wald) berechnet. Die Responderraten (%), die Risikodifferenz und 95%-KI wurden mittels eines stratifizierten Cochran-Mantel-Haenszel-Modells mit Stratifizierungsfaktoren berechnet. Stratifizierungsfaktoren: SLEDAI-2K Score zum Screening (<10 Punkte vs. $\geq 10$ Punkte), OCS-Dosis zu Woche 0 (<10 mg/Tag vs. $\geq 10$ mg/Tag Prednison oder Äquivalent) und Typ I Interferon Gensignaturtestergebnis zum Screening (hoch vs. niedrig). Für die Meta-Analyse wurde zusätzlich nach Studie (TULIP-1, TULIP-2, MUSE) stratifiziert. CMH: Cochran-Mantel Haenszel; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; N.B.: Nicht berechenbar; OCS: Orales Kortikosteroid; OR: <i>Odds Ratio</i> ; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SLEDAI: Systemischer Lupus erythematoses Krankheitsaktivitäts-Index; SLEDAI-2K: SLEDAI – <i>Revised Version</i> ; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.						

Tabelle 4-119: Ergebnisse für Kortikosteroid-Reduktion auf  $\leq 7,5$  mg Prednison/Tag (für PatientInnen mit OCS-Dosis  $\geq 10$  mg/Tag zu Baseline) aus RCT mit dem zu bewertenden

Arzneimittel zu Woche 52 (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, TULIP-1, TULIP-2, MUSE, ITT-Population)

Studie	Anifrolumab-Arm		zVT-Arm		Behandlungseffekt	
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI]; p-Wert RD [95%-KI]; p-Wert	CMH [95%-KI] p-Wert
<b>Kortikosteroid-Reduktion auf <math>\leq 7,5</math> mg Prednison/Tag</b>						
TULIP-1+ TULIP-2+ MUSE	245	127 (51,8)	249	76 (30,5)	<b>1,69 [1,36; 2,11], &lt;0,0001</b> <b>2,47 [1,70; 3,58], &lt;0,0001</b> <b>21,37 [12,89; 29,84],</b> <b>&lt;0,0001</b>	N.B. [N.B.; N.B.] N.B.
TULIP-1	103	51 (49,5)	102	34 (33,3)	<b>1,51 [1,08; 2,11], 0,0167</b> <b>2,04 [1,15; 3,61], 0,0151</b> <b>16,70 [3,55; 29,86],</b> <b>0,0128</b>	<b>16,58 [3,39; 29,78]</b> <b>0,0138</b>
TULIP-2	87	45 (51,7)	83	25 (30,1)	<b>1,70 [1,16; 2,49], 0,0066</b> <b>2,44 [1,30; 4,59], 0,0055</b> <b>21,31 [6,82; 35,80],</b> <b>0,0040</b>	<b>21,60 [7,14; 36,07]</b> <b>0,0034</b>
MUSE	55	31 (56,4)	64	17 (26,6)	<b>2,08 [1,32; 3,29], 0,0016</b> <b>3,57 [1,64; 7,79], 0,0014</b> <b>29,55 [12,55; 46,54],</b> <b>0,0007</b>	N.B. [N.B.; N.B.] N.B.
<p>RR, OR und RD wurden mittels Mantel-Haenszel Methode berechnet.            KIs und p-Werte wurden mittels Normalapproximation (Wald) berechnet. Die Responderraten (%), die Risikodifferenz und 95%-KI wurden mittels eines stratifizierten Cochran-Mantel-Haenszel-Modells mit Stratifizierungsfaktoren berechnet. Stratifizierungsfaktoren: SLEDAI-2K Score zum Screening (&lt;10 Punkte vs. <math>\geq 10</math> Punkte), OCS-Dosis zu Woche 0 (&lt;10 mg/Tag vs. <math>\geq 10</math> mg/Tag Prednison oder Äquivalent) und Typ I Interferon Gensignaturtestergebnis zum Screening (hoch vs. niedrig). Für die Meta-Analyse wurde zusätzlich nach Studie (TULIP-1, TULIP-2, MUSE) stratifiziert.            CMH: Cochran-Mantel Haenszel; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; N.B.: Nicht berechenbar; OCS: Orales Kortikosteroid; OR: <i>Odds Ratio</i>; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SLEDAI: Systemischer Lupus erythematodes Krankheitsaktivitäts-Index; SLEDAI-2K: SLEDAI – <i>Revised Version</i>; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.</p>						

Für den Endpunkt Kortikosteroid-Reduktion auf  $\leq 7,5$  mg Prednison/Tag beträgt das RR der Meta-Analyse 1,94 (95%-KI: 1,48; 2,54;  $p < 0,0001$ ) für die Population, die in Deutschland zugelassene Medikamente erhielt. Der Unterschied ist statistisch signifikant zugunsten von Anifrolumab.

Für die ITT-Population beträgt das RR der Meta-Analyse 1,69 (95%-KI: 1,36; 2,11;  $p < 0,0001$ ). Der Unterschied ist statistisch signifikant zugunsten von Anifrolumab.

Tabelle 4-120: Ergebnisse für Zeit bis zur Kortikosteroid-Reduktion  $\leq 7,5$  mg Prednison/Tag (für PatientInnen mit OCS-Dosis  $\geq 10$  mg/Tag zu Baseline) aus RCT mit dem zu bewertenden

Arzneimittel (TULIP-1+TULIP-2, TULIP-1, TULIP-2, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente)

Studie	Anifrolumab-Arm			zVT-Arm			Behandlungs- effekt
	N	n (%)	Median (Wochen) [95%-KI]	N	n (%)	Median (Wochen) [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
<b>Zeit bis zur Kortikosteroid-Reduktion ≤7,5 mg Prednison/Tag</b>							
TULIP-1+ TULIP-2	131	88 (67,2)	24,00 [19,43; 24,71]	129	65 (50,4)	28,29 [24,14; 48,29]	<b>1,54</b> <b>[1,12; 2,13]</b> <b>0,0100</b>
TULIP-1	70	48 (68,6)	21,14 [16,29; 24,29]	73	39 (53,4)	28,00 [20,29; N.B.]	<b>1,62</b> <b>[1,06; 2,48]</b> <b>0,0360</b>
TULIP-2	61	40 (65,6)	24,57 [20,71; 33,29]	56	26 (46,4)	29,14 [21,29; N.B.]	1,43 [0,87; 2,35] 0,1298
<p>Das HR und zugehörige 95%-KI wurden mittels eines stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modells unter Verwendung der Breslow-Methode berechnet. Die mediane Ereigniszeit inkl. 95%-KI wurde anhand der Kaplan-Meier-Methode mittels Brookmeyer-Crowley log(-log) Transformation berechnet.  Ein zweiseitiger stratifizierter Log-Rank-Test wurde durchgeführt.  Stratifizierungsfaktoren: SLEDAI-2K Score zum Screening (&lt;10 Punkte vs. ≥10 Punkte), OCS-Dosis zu Woche 0 (&lt;10 mg/Tag vs. ≥10 mg/Tag Prednison oder Äquivalent) und Typ I Interferon Gensignaturtestergebnis zum Screening (hoch vs. niedrig). Für die Meta-Analyse wurde zusätzlich nach Studie (TULIP-1, TULIP-2) stratifiziert.  HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; N.B.: Nicht berechenbar; OCS: Orales Kortikosteroid; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SLEDAI: Systemischer Lupus erythematodes Krankheitsaktivitäts-Index; SLEDAI-2K: SLEDAI – Revised Version; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.</p>							

Tabelle 4-121: Ergebnisse für Zeit bis zur Kortikosteroid-Reduktion ≤7,5 mg Prednison/Tag (für PatientInnen mit OCS-Dosis ≥10 mg/Tag zu Baseline) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP-1+TULIP-2, TULIP-1, TULIP-2, ITT-Population)

Studie	Anifrolumab-Arm			zVT-Arm			Behandlungs- effekt
	N	n (%)	Median (Wochen) [95%-KI]	N	n (%)	Median (Wochen) [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
<b>Zeit bis zur Kortikosteroid-Reduktion ≤7,5 mg Prednison/Tag</b>							
TULIP-1+ TULIP-2	190	128 (67,4)	21,43 [18,71; 24,29]	185	99 (53,5)	28,29 [21,29; 36,14]	<b>1,39</b> <b>[1,07; 1,80]</b> <b>0,0108</b>
TULIP-1	103	70 (68,0)	20,14 [16,29; 24,14]	102	55 (53,9)	28,29 [20,57; 42,29]	<b>1,48</b> <b>[1,04; 2,12]</b> <b>0,0249</b>
TULIP-2	87	58 (66,7)	24,14 [20,00; 28,29]	83	44 (53,0)	28,29 [21,14; 40,14]	1,27 [0,86; 1,88] 0,1868



Studie	Anifrolumab-Arm			zVT-Arm			Behandlungs- effekt
	N	n (%)	Median (Wochen) [95%-KI]	N	n (%)	Median (Wochen) [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
<p>Das HR und zugehörige 95%-KI wurden mittels eines stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modells unter Verwendung der Breslow-Methode berechnet. Die mediane Ereigniszeit inkl. 95%-KI wurde anhand der Kaplan-Meier-Methode mittels Brookmeyer-Crowley log(-log) Transformation berechnet.</p> <p>Ein zweiseitiger stratifizierter Log-Rank-Test wurde durchgeführt.</p> <p>Stratifizierungsfaktoren: SLEDAI-2K Score zum Screening (&lt;10 Punkte vs. ≥10 Punkte), OCS-Dosis zu Woche 0 (&lt;10 mg/Tag vs. ≥10 mg/Tag Prednison oder Äquivalent) und Typ I Interferon Gensignaturtestergebnis zum Screening (hoch vs. niedrig). Für die Meta-Analyse wurde zusätzlich nach Studie (TULIP-1, TULIP-2) stratifiziert.</p> <p>HR: <i>Hazard Ratio</i>; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; OCS: Orales Kortikosteroid; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SLEDAI: Systemischer Lupus erythematoses Krankheitsaktivitäts-Index; SLEDAI-2K: SLEDAI – <i>Revised Version</i>; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.</p>							

Für den Endpunkt Zeit bis zur Kortikosteroid-Reduktion  $\leq 7,5$  mg Prednison/Tag beträgt das HR der Meta-Analyse 1,54 (95%-KI: 1,12; 2,13;  $p=0,0100$ ) für die Population, die in Deutschland zugelassene Medikamente erhielt. Der Unterschied ist statistisch signifikant zugunsten von Anifrolumab. Die mediane Zeit bis zur Kortikosteroid-Reduktion  $\leq 7,5$  mg/Tag betrug unter Anifrolumab 24,00 (95%-KI: 19,43; 24,71) Wochen, unter der zVT waren es 28,29 (95%-KI: 24,14; 48,29) Wochen.

Für die ITT-Population beträgt das HR der Meta-Analyse 1,39 (95%-KI: 1,07; 1,80;  $p=0,0108$ ). Der Unterschied ist statistisch signifikant zugunsten von Anifrolumab. Die mediane Zeit bis zur Kortikosteroid-Reduktion  $\leq 7,5$  mg Prednison/Tag betrug unter Anifrolumab 21,43°(95%-KI: 18,71; 24,29) Wochen, unter der zVT waren es 28,29 (95%-KI: 21,29; 36,14) Wochen.

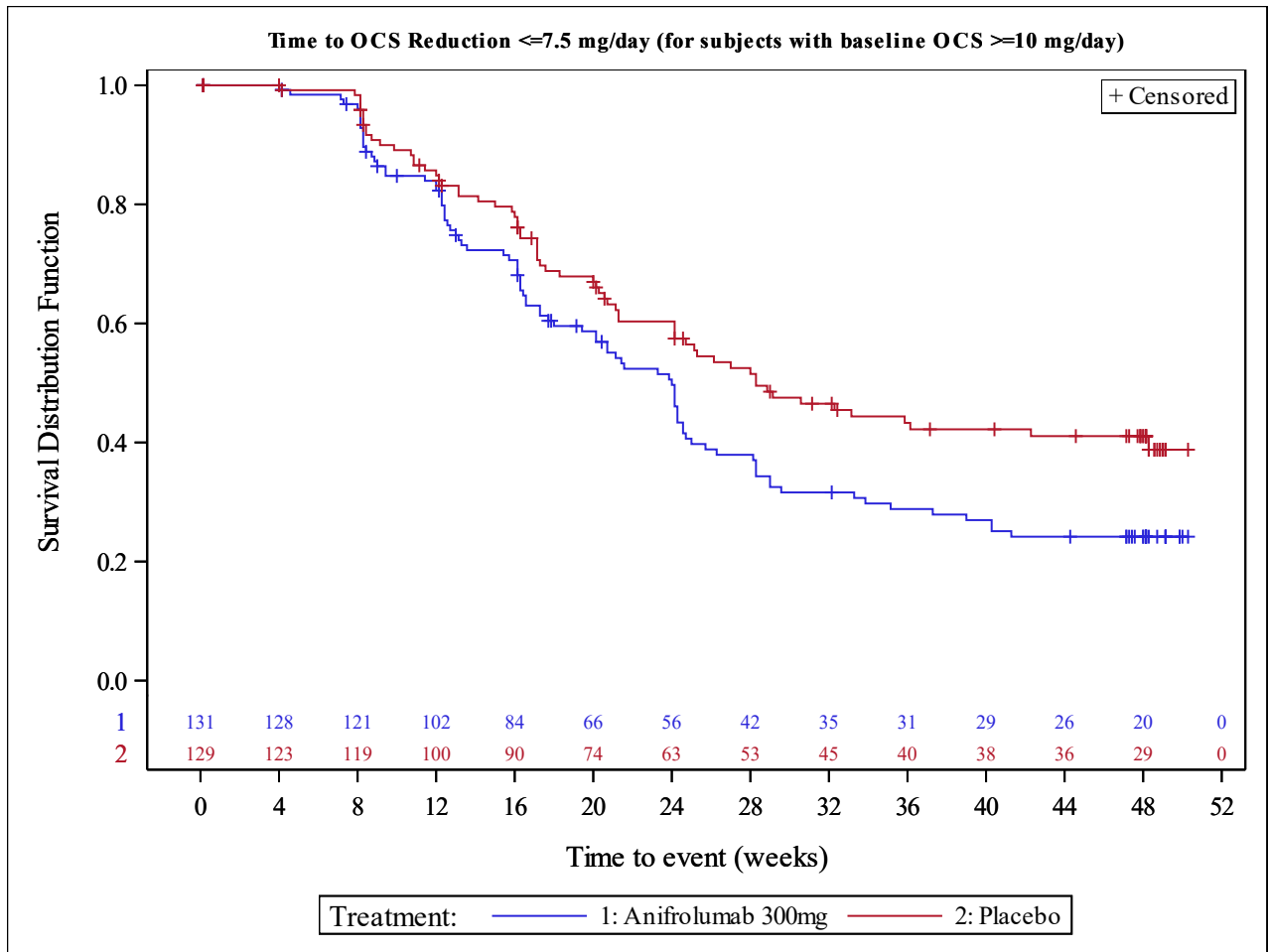


Abbildung 4-55: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur Kortikosteroid-Reduktion  $\leq 7,5$  mg Prednison/Tag (für PatientInnen mit OCS-Dosis  $\geq 10$  mg/Tag zu Baseline) (TULIP-1+TULIP-2, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente)

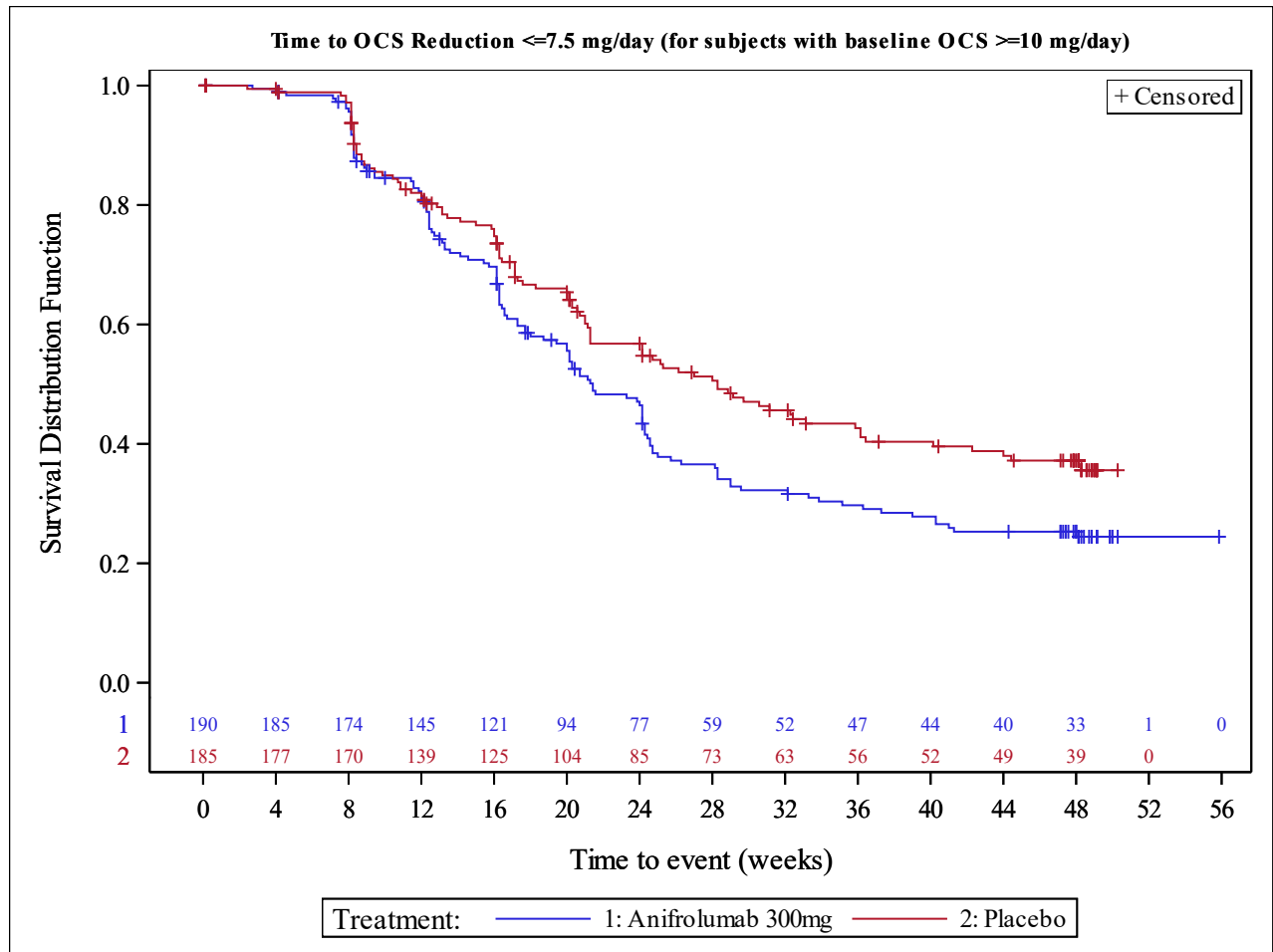


Abbildung 4-56: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur Kortikosteroid-Reduktion  $\leq 7,5$  mg Prednison/Tag (für PatientInnen mit OCS-Dosis  $\geq 10$  mg/Tag zu Baseline) (TULIP-1+TULIP-2, ITT-Population)

### Kortikosteroid-Reduktion-Fazit:

Anifrolumab steigerte bei PatientInnen, die mit in Deutschland zugelassenen Medikamenten behandelt wurden, die Wahrscheinlichkeit einer Kortikosteroid-Reduktion auf  $\leq 7,5$  mg Prednison/Tag im Vergleich zur zVT um 94%. Unter Anifrolumab wurde im Vergleich zur zVT eine statistisch signifikant kürzere Zeit bis zur Kortikosteroid-Reduktion auf  $\leq 7,5$  mg Prednison/Tag erreicht.

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum*

*einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

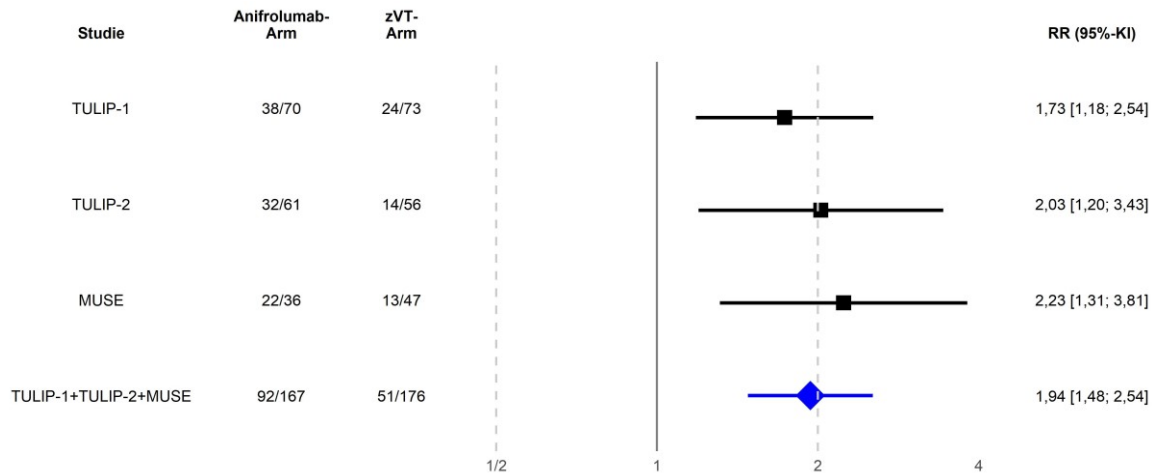


Abbildung 4-57: Forest-Plot für den Endpunkt Kortikosteroid-Reduktion auf  $\leq 7,5$  mg Prednison/Tag (TULIP-1, TULIP-2, MUSE, TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente)

Der Interaktions-p-Wert zwischen den Studien betrug  $p=0,6228$

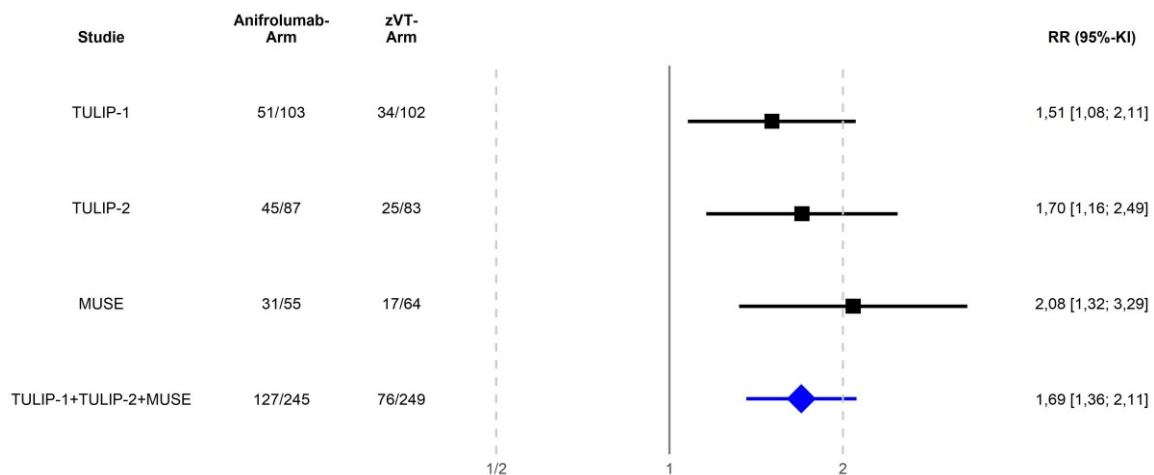


Abbildung 4-58: Forest-Plot für den Endpunkt Kortikosteroid-Reduktion auf  $\leq 7,5$  mg Prednison/Tag (TULIP-1, TULIP-2, MUSE, TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population)

Der Interaktions-p-Wert zwischen den Studien betrug  $p=0,4783$

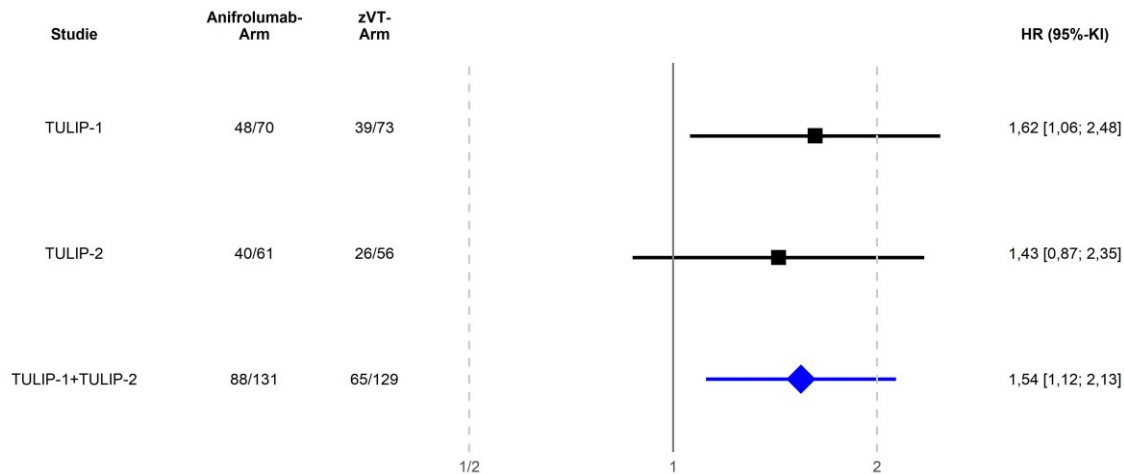


Abbildung 4-59: Forest-Plot für den Endpunkt Zeit bis zur Kortikosteroid-Reduktion  $\leq 7,5$  mg Prednison/Tag (TULIP-1, TULIP-2, TULIP-1+TULIP-2, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente)

Der Interaktions-p-Wert zwischen den Studien betrug  $p=0,7480$

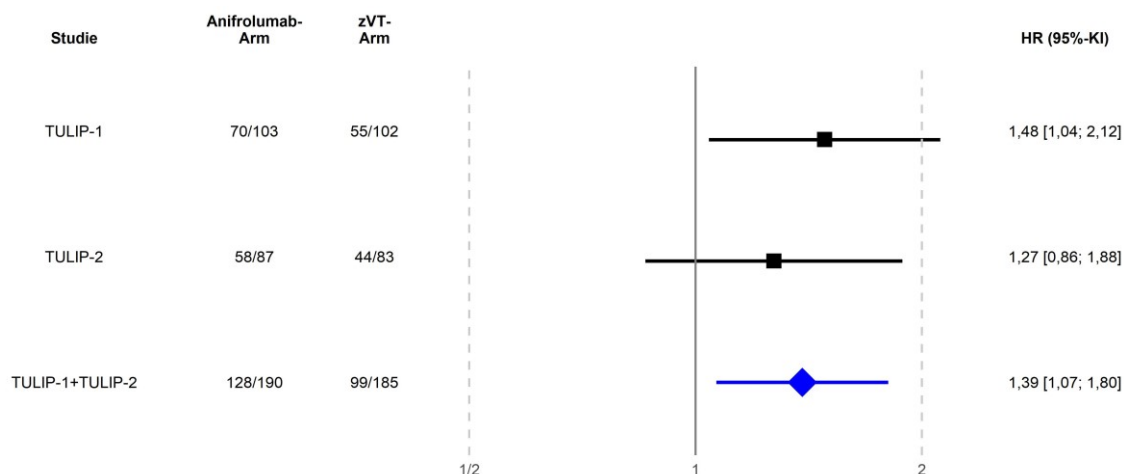


Abbildung 4-60: Forest-Plot für den Endpunkt Zeit bis zur Kortikosteroid-Reduktion  $\leq 7,5$  mg Prednison/Tag (TULIP-1, TULIP-2, TULIP-1+TULIP-2, ITT-Population)

Der Interaktions-p-Wert zwischen den Studien betrug  $p=0,5341$

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargestellt.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

**4.3.1.3.1.2.9 Gelenkstatus**

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-122: Operationalisierung von Gelenkstatus

Studie	Operationalisierung
TULIP-1	<p>Zur Bewertung des Gelenkstatus wurden 28 Gelenke herangezogen.</p> <p><b>Präsentierte Analysen:</b>  <b>Ansprechrage nach Gelenkzahl: 50% Reduktion</b>  Die Ansprechrage wird bei PatientInnen mit</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• mind. sechs geschwollenen und sechs schmerzhaften Gelenken, bzw.</li> <li>• mind. acht geschwollenen und acht schmerzhaften Gelenken</li> </ul> <p>zu Baseline untersucht. Die Reduktion um 50% muss sowohl bei geschwollenen als auch bei schmerzhaften Gelenken erreicht werden. PatientInnen, die die Studienbehandlung dauerhaft abgebrochen oder eine Behandlung durch beschränkt einsetzbare Medikamente über die laut Protokoll erlaubten Dosis-Grenzwerte hinaus erhalten haben, wurden als Non-Responder gewertet.</p> <p>Als präspezifizierte Analyse wird ein Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test, basierend auf der Risikodifferenz herangezogen, wie für den primären Endpunkt SRI(4) in 4.3.1.3.1.2.2 beschrieben. Der CMH-Schätzer wird mit 95%-KI und zweiseitigem p-Wert für den Unterschied in den Behandlungsarmen zu Woche 52 dargestellt.</p> <p>Wenn die Veränderung der Anzahl der Gelenke gegenüber dem Ausgangswert in Woche 52 nicht ausgewertet werden kann (z.B. aufgrund fehlender Werte), wird die Veränderung gegenüber dem Ausgangswert mittels LOCF berechnet. Dies gilt nur, wenn die Daten der Woche 48 nicht fehlen, andernfalls wird die PatientIn als Non-Responder definiert.</p> <p>Zusätzlich zur präspezifizierten CMH-Test wird jeweils die Anzahl und der Anteil an PatientInnen mit mindestens einem Ereignis dargestellt sowie das RR, OR und RD (jeweils stratifiziert) inkl. Wald-KI, und der zum RR zugehörige p-Wert (Wald-Test).</p> <p>Zur Bewertung des Behandlungsunterschieds wird primär das RR herangezogen.</p> <p><b>Gelenkzahl: Veränderung zu Baseline</b>  Zur Analyse des Endpunkts wird ein MMRM mit fixen Effekten für die Baseline-Werte, Behandlungsgruppe, Visite, Interaktion zwischen Behandlung und Visite und den Stratifizierungsvariablen berechnet. Zusätzlich wird das Hedges' g dargestellt.  Der Verlauf über die Zeit wird grafisch dargestellt.</p>
TULIP-2	Die Analyse erfolgte analog zur Studie TULIP-1.

Studie	Operationalisierung
MUSE	<p><b>Ansprechrade nach Gelenkzahl: 50% Reduktion</b></p> <p>Die Ansprechrate wird bei PatientInnen mit</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• mind. sechs geschwollenen und sechs schmerzhaften Gelenken, bzw.</li> <li>• mind. acht geschwollenen und acht schmerzhaften Gelenken</li> </ul> <p>zu Baseline untersucht. Die Verringerung um 50% muss sowohl bei geschwollenen als auch bei schmerzhaften Gelenken erreicht werden. PatientInnen, die die Studienbehandlung dauerhaft abgebrochen oder eine Behandlung durch beschränkt einsetzbare Medikamente über die laut Protokoll erlaubten Dosis-Grenzwerte hinaus erhalten haben, wurden als Non-Responder gewertet.</p> <p>Wenn die Veränderung der Anzahl der Gelenke gegenüber dem Ausgangswert in Woche 52 nicht ausgewertet werden kann (z.B. aufgrund fehlender Werte), wird die Veränderung gegenüber dem Ausgangswert als Non-Responder imputiert.</p> <p>Es wird jeweils die Anzahl und der Anteil an PatientInnen mit mindestens einem Ereignis dargestellt sowie das RR, OR und RD (jeweils stratifiziert) inkl. Wald-KI und der zum RR zugehörige p-Wert (Wald-Test).</p> <p><b>Gelenkzahl: Veränderung zu Baseline</b></p> <p>Die Analyse erfolgte analog zur Studie TULIP-1.</p>
TULIP SLE LTE	Endpunkt nicht erhoben.
<p>CMH: Cochran-Mantel Haenszel; KI: Konfidenzintervall; LOCF: <i>Last-Observation-Carried-Forward</i>; MMRM: <i>Mixed Model Repeated Measurement</i>; OR: <i>Odds Ratio</i>; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SLEDAI: Systemischer Lupus erythematodes Krankheitsaktivitäts-Index; SRI: <i>Systemic Lupus Erythematosus Responder Index</i>.</p>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-123: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gelenkstatus in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
TULIP-1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
TULIP-2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
MUSE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: <i>Intention to Treat</i> ; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Bei den Studien TULIP-1 und TULIP-2 handelt es sich um multizentrische, doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte, parallele Studien, in welchen Anifrolumab und Placebo für Prüfer und PatientInnen nicht unterscheidbar waren.

MUSE ist eine doppelblinde Studie, in der Anifrolumab und Placebo identisch etikettiert wurden und somit nicht unterscheidbar waren. Daher konnten weder die PatientInnen noch Prüfer, Studienpersonal und der Sponsor Kenntnis über die verabreichte Therapie erlangen. Diese verblieben über den gesamten Studienzeitraum verblindet.

Der Endpunkt Gelenkstatus wurde als Wirksamkeitsendpunkt berichtet. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population. Die Einschränkung auf in Deutschland zugelassene Medikamente in einer der dargestellten Subpopulationen hat aus Sicht von AstraZeneca keinen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial. Dies begründet sich auf die gleichmäßige Verteilung der Patienten auf Anifrolumab bzw. auf die zVT bezogen auf die Demografie und die Baseline-Merkmale und damit auch auf die zur Randomisierung verwendeten Stratifizierungsfaktoren. Für die Analyse des Endpunkts Gelenkstatus ergibt sich daher kein Hinweis auf ein mögliches Verzerrungspotenzial.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-124: Ansprechrate für schmerzhafte/geschwollene Gelenke aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zu Woche 52 (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, TULIP-1, TULIP-2, MUSE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente)

Studie	Anifrolumab-Arm		zVT-Arm		Behandlungseffekt	
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI]; p-Wert RD [95%-KI]; p-Wert	CMH [95%-KI] p-Wert
<b>Rückgang der Gelenksymptomatik um <math>\geq 50\%</math> (mindestens 6 schmerzhafte und geschwollene Gelenke zu Baseline)</b>						
TULIP-1+ TULIP-2+ MUSE	146	79 (54,1)	166	65 (39,2)	<b>1,35 [1,07; 1,70], 0,0118 1,84 [1,14; 2,97], 0,0127 13,93 [3,10; 24,76], 0,0117</b>	N.B. [N.B.; N.B.] N.B.
TULIP-1	67	37 (55,2)	67	30 (44,8)	1,24 [0,90; 1,70], 0,1935 1,59 [0,78; 3,24], 0,2068 10,88 [-5,86; 27,61], 0,2027	8,78 [-8,10; 25,66] 0,3080



Studie	Anifrolumab-Arm		zVT-Arm		Behandlungseffekt	
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI]; p-Wert RD [95%-KI]; p-Wert	CMH [95%-KI] p-Wert
TULIP-2	43	16 (37,2)	59	21 (35,6)	0,98 [0,58; 1,66], 0,9542 0,98 [0,42; 2,26], 0,9540 -0,56 [-19,55; 18,43], 0,9540	1,39 [-17,78; 20,55] 0,8873
MUSE	36	26 (72,2)	40	14 (35,0)	<b>2,13 [1,37; 3,30], 0,0007</b> <b>9,45 [2,50; 35,64], 0,0009</b> <b>38,72 [20,32; 57,12],</b> <b>&lt;0,0001</b>	N.B. [N.B.; N.B.] N.B.
<b>Rückgang der Gelenksymptomatik um ≥50% (mindestens 8 schmerzhafte und geschwollene Gelenke zu Baseline)</b>						
TULIP-1+ TULIP-2+ MUSE	100	53 (53,0)	119	43 (36,1)	<b>1,43 [1,08; 1,90], 0,0136</b> <b>2,21 [1,18; 4,14], 0,0134</b> <b>16,42 [3,62; 29,22],</b> <b>0,0119</b>	N.B. [N.B.; N.B.] N.B.
TULIP-1	48	26 (54,2)	46	18 (39,1)	1,45 [0,99; 2,12], 0,0577 2,40 [0,93; 6,20], 0,0701 18,32 [-0,78; 37,43], 0,0601	13,58 [-6,13; 33,30] 0,1769
TULIP-2	24	7 (29,2)	47	14 (29,8)	0,83 [0,37; 1,83], 0,6361 0,75 [0,23; 2,44], 0,6269 -5,66 [-27,94; 16,61], 0,6183	-0,62 [-23,54; 22,29] 0,9577
MUSE	28	20 (71,4)	26	11 (42,3)	<b>1,98 [1,22; 3,22], 0,0060</b> <b>10,28 [2,03; 52,06],</b> <b>0,0049</b> <b>39,22 [17,54; 60,90],</b> <b>0,0004</b>	N.B. [N.B.; N.B.] N.B.
<p>RR, OR und RD wurden mittels Mantel-Haenszel Methode berechnet. KIs und p-Werte wurden mittels Normalapproximation (Wald) berechnet. Die Responderraten (%), die Risikodifferenz und 95%-KI wurden mittels eines stratifizierten Cochran-Mantel-Haenszel-Modells mit Stratifizierungsfaktoren berechnet. Stratifizierungsfaktoren: SLEDAI-2K Score zum Screening (&lt;10 Punkte vs. ≥10 Punkte), OCS-Dosis zu Woche 0 (&lt;10 mg/Tag vs. ≥10 mg/Tag Prednison oder Äquivalent) und Typ I Interferon Gensignaturtestergebnis zum Screening (hoch vs. niedrig). Für die Meta-Analyse wurde zusätzlich nach Studie (TULIP-1, TULIP-2, MUSE) stratifiziert. CMH: Cochran-Mantel Haenszel; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; N.B.: Nicht berechenbar; OCS: Orales Kortikosteroid; OR: <i>Odds Ratio</i>; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SLEDAI: Systemischer Lupus erythematodes Krankheitsaktivitäts-Index; SLEDAI-2K: SLEDAI – <i>Revised Version</i>; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.</p>						

Tabelle 4-125: Ansprechrate für schmerzhafte/geschwollene Gelenke aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zu Woche 52 (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, TULIP-1, TULIP-2, MUSE, ITT-Population)

Studie	Anifrolumab-Arm		zVT-Arm		Behandlungseffekt	
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI]; p-Wert RD [95%-KI]; p-Wert	CMH [95%-KI] p-Wert
<b>Rückgang der Gelenksymptomatik um <math>\geq 50\%</math> (mindestens 6 schmerzhafte und geschwollene Gelenke zu Baseline)</b>						
TULIP-1+ TULIP-2+ MUSE	222	123 (55,4)	248	95 (38,3)	<b>1,45 [1,19; 1,78], 0,0002 2,07 [1,41; 3,03], 0,0002 17,19 [8,33; 26,05], 0,0001</b>	N.B. [N.B.; N.B.] N.B.
TULIP-1	93	51 (54,8)	100	37 (37,0)	<b>1,56 [1,14; 2,13], 0,0060 2,31 [1,27; 4,20], 0,0060 20,10 [6,33; 33,87], 0,0042</b>	<b>19,32 [5,43; 33,20] 0,0064</b>
TULIP-2	71	30 (42,3)	90	34 (37,8)	1,13 [0,77; 1,67], 0,5267 1,23 [0,65; 2,32], 0,5266 4,99 [-10,48; 20,46], 0,5271	4,69 [-10,58; 19,97] 0,5469
MUSE	58	42 (72,4)	58	24 (41,4)	<b>1,72 [1,21; 2,44], 0,0024 4,16 [1,75; 9,85], 0,0012 29,37 [12,82; 45,93], 0,0005</b>	N.B. [N.B.; N.B.] N.B.
<b>Rückgang der Gelenksymptomatik um <math>\geq 50\%</math> (mindestens 8 schmerzhafte und geschwollene Gelenke zu Baseline)</b>						
TULIP-1+ TULIP-2+ MUSE	161	87 (54,0)	177	66 (37,3)	<b>1,48 [1,16; 1,89], 0,0014 2,21 [1,37; 3,57], 0,0012 17,79 [7,31; 28,28], 0,0009</b>	N.B. [N.B.; N.B.] N.B.
TULIP-1	70	38 (54,3)	68	23 (33,8)	<b>1,80 [1,22; 2,65], 0,0032 3,23 [1,49; 6,99], 0,0030 25,88 [10,08; 41,67], 0,0013</b>	<b>20,79 [4,75; 36,83] 0,0111</b>
TULIP-2	45	17 (37,8)	72	25 (34,7)	1,16 [0,70; 1,93], 0,5716 1,26 [0,57; 2,79], 0,5687 5,27 [-12,95; 23,49], 0,5708	4,66 [-13,63; 22,96] 0,6173
MUSE	46	32 (69,6)	37	18 (48,6)	1,45 [0,99; 2,11], 0,0577 <b>2,83 [1,01; 7,91], 0,0474 21,79 [1,14; 42,43], 0,0386</b>	N.B. [N.B.; N.B.] N.B.

Studie	Anifrolumab-Arm		zVT-Arm		Behandlungseffekt	
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI]; p-Wert RD [95%-KI]; p-Wert	CMH [95%-KI] p-Wert
<p>RR, OR und RD wurden mittels Mantel-Haenszel Methode berechnet.            KIs und p-Werte wurden mittels Normalapproximation (Wald) berechnet. Die Responderraten (%), die Risikodifferenz und 95%-KI wurden mittels eines stratifizierten Cochran-Mantel-Haenszel-Modells mit Stratifizierungsfaktoren berechnet. Stratifizierungsfaktoren: SLEDAI-2K Score zum Screening (&lt;10 Punkte vs. <math>\geq 10</math> Punkte), OCS-Dosis zu Woche 0 (&lt;10 mg/Tag vs. <math>\geq 10</math> mg/Tag Prednison oder Äquivalent) und Typ I Interferon Gensignaturtestergebnis zum Screening (hoch vs. niedrig). Für die Meta-Analyse wurde zusätzlich nach Studie (TULIP-1, TULIP-2, MUSE) stratifiziert.            CMH: Cochran-Mantel Haenszel; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; N.B.: Nicht berechenbar; OCS: Orales Kortikosteroid; OR: <i>Odds Ratio</i>; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SLEDAI: Systemischer Lupus erythematodes Krankheitsaktivitäts-Index; SLEDAI-2K: SLEDAI – <i>Revised Version</i>; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.</p>						

Für den Endpunkt Rückgang der Gelenksymptomatik um  $\geq 50\%$  (mindestens 6 schmerzhafte und geschwollene Gelenke zu Baseline) beträgt das RR der Meta-Analyse 1,35 (95%-KI: 1,07; 1,70;  $p=0,0118$ ) für die Population, die in Deutschland zugelassene Medikamente erhielt. Der Unterschied ist statistisch signifikant zugunsten von Anifrolumab. Bei mindestens 8 schmerzhaften und geschwollenen Gelenken zu Baseline beträgt das RR der Meta-Analyse 1,43 (95%-KI: 1,08; 1,90;  $p=0,0136$ ). Der Unterschied ist ebenfalls statistisch signifikant zugunsten von Anifrolumab.

Für die ITT-Population beträgt das RR der Meta-Analyse bei mindestens 6 schmerzhaften und geschwollenen Gelenken zu Baseline 1,45 (95%-KI: 1,19; 1,78;  $p=0,0002$ ). Der Unterschied ist statistisch signifikant zugunsten von Anifrolumab. Bei mindestens 8 schmerzhaften und geschwollenen Gelenken zu Baseline beträgt das RR der Meta-Analyse 1,48 (95%-KI: 1,16; 1,89;  $p=0,0014$ ). Der Unterschied ist ebenfalls statistisch signifikant zugunsten von Anifrolumab.

Tabelle 4-126: Veränderung des Gelenkstatus (MMRM-Analyse) im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, TULIP-1, TULIP-2, MUSE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente)

Studie	Anifrolumab-Arm						zVT-Arm						Behandlungs- effekt	
	N	Ausgangs- wert MW (SD)	N	Endwert MW (SD)	N	Veränderung MW (SD)	N	Ausgangs- wert MW (SD)	N	Endwert MW (SD)	N	Veränderung MW (SD)	Veränderung adj. MW (SE) [95%-KI] p-Wert	Hedges' g (SE) [95%-KI] p-Wert
<b>Anzahl der geschwollenen Gelenke</b>														
TULIP-1+ TULIP-2+ MUSE	315	6,90 (5,65)	261	1,63 (3,88)	254	-4,98 (5,07)	321	7,31 (5,81)	241	1,68 (3,23)	236	-5,27 (5,45)	-0,15 (0,24) [-0,63; 0,33] 0,5456	-0,04 (0,08) [-0,20; 0,11] 0,5942
TULIP-1	127	7,31 (5,62)	101	1,46 (2,85)	101	-5,86 (5,36)	125	6,99 (4,89)	101	1,57 (2,70)	101	-5,30 (4,42)	-0,60 (0,34) [-1,27; 0,07] 0,0798	-0,19 (0,13) [-0,44; 0,06] 0,1328
TULIP-2	119	6,08 (5,91)	99	1,88 (4,63)	99	-3,51 (4,12)	121	7,31 (6,44)	91	2,02 (3,90)	91	-5,19 (6,40)	0,80 (0,42) [-0,02; 1,62] 0,0561	0,22 (0,13) [-0,04; 0,47] 0,0936
MUSE	69	7,59 (5,10)	61	1,52 (4,04)	54	-6,06 (5,50)	75	7,85 (6,18)	49	1,24 (2,83)	44	-5,39 (5,58)	-0,78 (0,53) [-1,83; 0,27] 0,1428	-0,23 (0,17) [-0,56; 0,10] 0,1716
<b>Anzahl der schmerzhaften Gelenke</b>														
TULIP-1+ TULIP-2+ MUSE	315	10,28 (7,28)	261	3,18 (5,85)	255	-6,82 (6,68)	321	10,64 (7,38)	241	3,13 (5,07)	236	-6,84 (7,27)	-0,48 (0,34) [-1,15; 0,19] 0,1584	-0,10 (0,08) [-0,26; 0,06] 0,2125
TULIP-1	127	11,17 (7,32)	101	3,12 (5,76)	101	-8,16 (6,68)	125	10,54 (7,09)	101	2,67 (4,81)	101	-7,46 (6,47)	-0,83 (0,52) [-1,86; 0,20] 0,1121	-0,17 (0,13) [-0,42; 0,07] 0,1695

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Anifrolumab-Arm						zVT-Arm						Behandlungs- effekt	
	N	Ausgangswert MW (SD)	N	Endwert MW (SD)	N	Veränderung MW (SD)	N	Ausgangswert MW (SD)	N	Endwert MW (SD)	N	Veränderung MW (SD)	Veränderung adj. MW (SE) [95%-KI] p-Wert	Hedges' g (SE) [95%-KI] p-Wert
TULIP-2	119	8,66 (7,44)	99	3,22 (6,20)	99	-4,78 (6,16)	121	11,24 (7,88)	91	3,95 (5,41)	91	-6,77 (8,17)	0,38 (0,57) [-0,76; 1,51] 0,5131	0,07 (0,13) [-0,18; 0,33] 0,5672
MUSE	69	11,43 (6,45)	61	3,23 (5,50)	55	-8,02 (6,76)	75	9,85 (7,04)	49	2,55 (4,84)	44	-5,57 (7,05)	-1,45 (0,77) [-2,97; 0,07] 0,0611	-0,30 (0,17) [-0,63; 0,03] 0,0785

Ein MMRM wurde mit fixen Effekten für die Baseline-Werte, Behandlungsgruppe, Visite, Interaktion zwischen Behandlung und Visite und den Stratifizierungsvariablen berechnet. N ist definiert als Anzahl Patienten im MMRM-Model, d.h. Patienten mit vorhandenen Baseline-Werten und zumindest einem vorhandenen post-Baseline-Wert. Eine approximierete SD wurde für jeden Arm berechnet, basierend auf dem SE vom LS mean um eine gepoolte SD für Hedges'g zu erhalten. Stratifizierungsfaktoren: SLEDAI-2K Score zum Screening (<10 Punkte vs. ≥10 Punkte), OCS-Dosis zu Woche 0 (<10 mg/Tag vs. ≥10 mg/Tag Prednison oder Äquivalent) und Typ I Interferon Gensignaturtestergebnis zum Screening (hoch vs. niedrig). Für die Meta-Analyse wurde zusätzlich nach Studie (TULIP-1, TULIP-2, MUSE) stratifiziert. ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; LS: *Least Squares*; MMRM: *Mixed Model Repeated Measurement*; MW: Mittelwert; OCS: Orales Kortikosteroid; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SLEDAI: Systemischer Lupus erythematodes Krankheitsaktivitäts-Index; SLEDAI-2K: SLEDAI – *Revised Version*; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.

Tabelle 4-127: Veränderung des Gelenkstatus (MMRM-Analyse) im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, TULIP-1, TULIP-2, MUSE, ITT-Population)

Studie	Anifrolumab-Arm						zVT-Arm						Behandlungs- effekt	
	N	Ausgangswert MW (SD)	N	Endwert MW (SD)	N	Veränderung MW (SD)	N	Ausgangswert MW (SD)	N	Endwert MW (SD)	N	Veränderung MW (SD)	Veränderung adj. MW (SE) [95%-KI] p-Wert	Hedges' g (SE) [95%-KI] p-Wert
<b>Anzahl der geschwollenen Gelenke</b>														
TULIP-1+ TULIP-2+ MUSE	459	7,18 (5,85)	382	1,63 (3,71)	374	-5,34 (5,41)	468	7,44 (5,88)	360	1,95 (3,95)	353	-5,27 (5,58)	-0,29 (0,21) [-0,70; 0,13] 0,1802	-0,08 (0,07) [-0,21; 0,05] 0,2427
TULIP-1	180	7,37 (5,79)	142	1,72 (3,40)	142	-5,86 (5,53)	184	7,01 (4,80)	150	1,82 (3,14)	150	-5,04 (4,55)	<b>-0,76 (0,31)</b> <b>[-1,36; -0,16]</b> <b>0,0137</b>	<b>-0,22 (0,11)</b> <b>[-0,43; -0,01]</b> <b>0,0374</b>
TULIP-2	180	6,19 (5,65)	153	1,56 (3,90)	153	-4,04 (4,37)	182	7,43 (6,55)	141	2,21 (4,84)	141	-5,26 (6,06)	0,52 (0,35) [-0,17; 1,21] 0,1406	0,13 (0,11) [-0,07; 0,34] 0,2082
MUSE	99	8,64 (6,04)	87	1,60 (3,89)	79	-6,91 (6,42)	102	8,25 (6,35)	69	1,70 (3,47)	62	-5,84 (6,65)	-0,67 (0,45) [-1,57; 0,22] 0,1388	-0,20 (0,14) [-0,48; 0,08] 0,1646
<b>Anzahl der schmerzhaften Gelenke</b>														
TULIP-1+ TULIP-2+ MUSE	459	10,72 (7,38)	382	3,59 (6,26)	375	-6,94 (7,37)	468	10,72 (7,50)	360	3,93 (6,35)	353	-6,42 (7,32)	<b>-0,60 (0,30)</b> <b>[-1,19; 0,00]</b> <b>0,0488</b>	-0,11 (0,07) [-0,24; 0,02] 0,0846
TULIP-1	180	11,66 (7,50)	142	4,06 (6,75)	142	-7,97 (7,49)	184	10,56 (7,17)	150	3,35 (5,69)	150	-6,93 (6,88)	<b>-0,92 (0,47)</b> <b>[-1,85; 0,00]</b> <b>0,0493</b>	-0,18 (0,11) [-0,39; 0,03] 0,0890

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Anifrolumab-Arm						zVT-Arm						Behandlungs- effekt	
	N	Ausgangswert MW (SD)	N	Endwert MW (SD)	N	Veränderung MW (SD)	N	Ausgangswert MW (SD)	N	Endwert MW (SD)	N	Veränderung MW (SD)	Veränderung adj. MW (SE) [95%-KI] p-Wert	Hedges' g (SE) [95%-KI] p-Wert
TULIP-2	180	8,96 (7,07)	153	3,46 (6,19)	153	-4,91 (6,43)	182	11,02 (7,89)	141	4,67 (7,02)	141	-6,11 (7,62)	0,06 (0,48) [-0,90; 1,01] 0,9080	0,01 (0,11) [-0,20; 0,22] 0,9225
MUSE	99	12,23 (7,10)	87	3,06 (5,50)	80	-8,99 (7,96)	102	10,49 (7,44)	69	3,67 (6,24)	62	-5,92 (7,68)	<b>-1,54 (0,73) [-2,99; -0,10] 0,0367</b>	<b>-0,28 (0,14) [-0,56; 0,00] 0,0471</b>

Ein MMRM wurde mit fixen Effekten für die Baseline-Werte, Behandlungsgruppe, Visite, Interaktion zwischen Behandlung und Visite und den Stratifizierungsvariablen berechnet. N ist definiert als Anzahl Patienten im MMRM-Model, d.h. Patienten mit vorhandenen Baseline-Werten und zumindest einem vorhandenen post-Baseline-Wert. Eine approximierete SD wurde für jeden Arm berechnet, basierend auf dem SE vom LS mean um eine gepoolte SD für Hedges'g zu erhalten. Stratifizierungsfaktoren: SLEDAI-2K Score zum Screening (<10 Punkte vs. ≥10 Punkte), OCS-Dosis zu Woche 0 (<10 mg/Tag vs. ≥10 mg/Tag Prednison oder Äquivalent) und Typ I Interferon Gensignaturtestergebnis zum Screening (hoch vs. niedrig). Für die Meta-Analyse wurde zusätzlich nach Studie (TULIP-1, TULIP-2, MUSE) stratifiziert. ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; LS: *Least Squares*; MMRM: *Mixed Model Repeated Measurement*; MW: Mittelwert; OCS: Orales Kortikosteroid; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SLEDAI: Systemischer Lupus erythematodes Krankheitsaktivitäts-Index; SLEDAI-2K: SLEDAI – *Revised Version*; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.

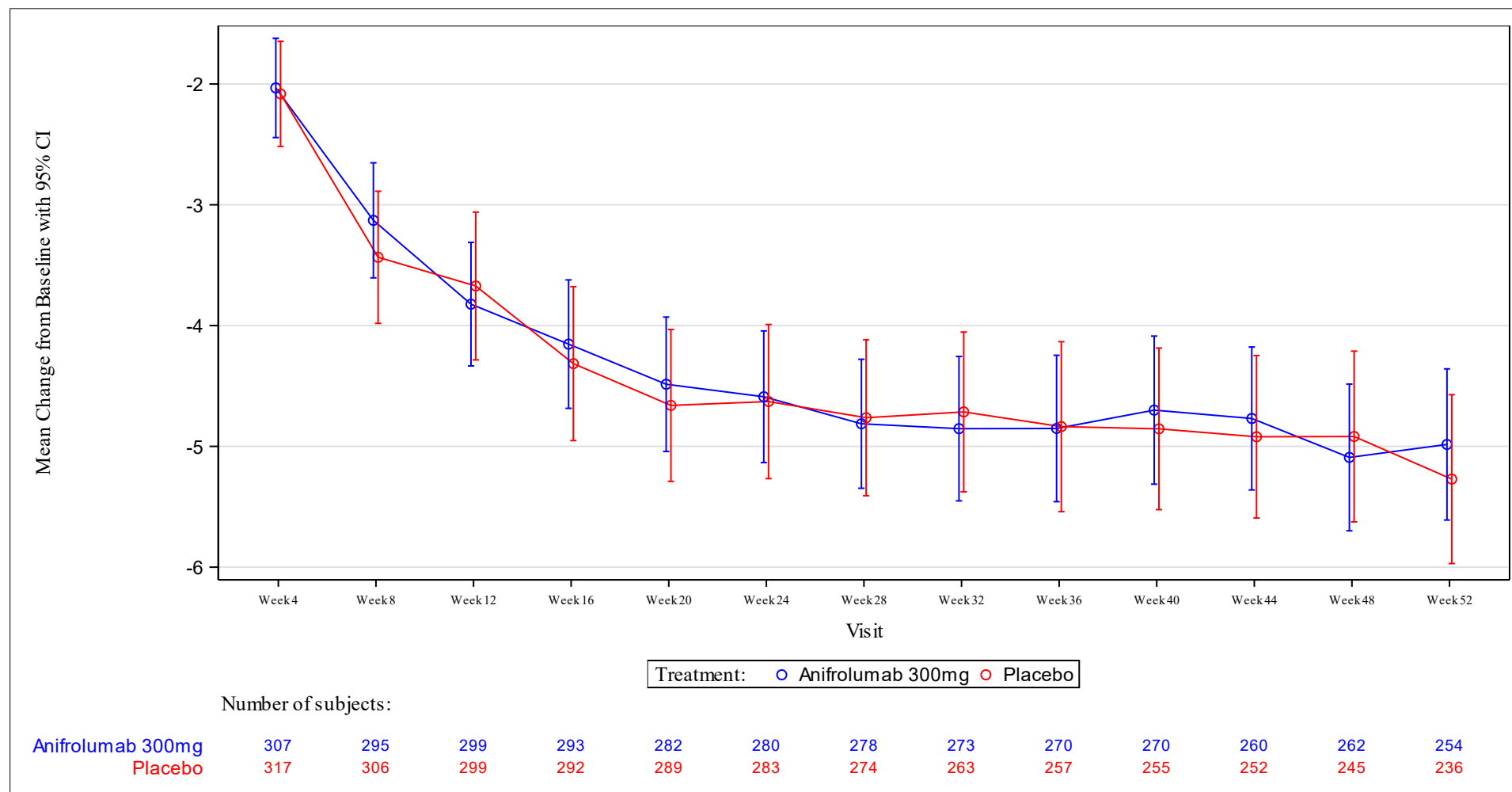


Abbildung 4-61: Verlauf über die Zeit für den Endpunkt Anzahl der geschwollenen Gelenke (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente)



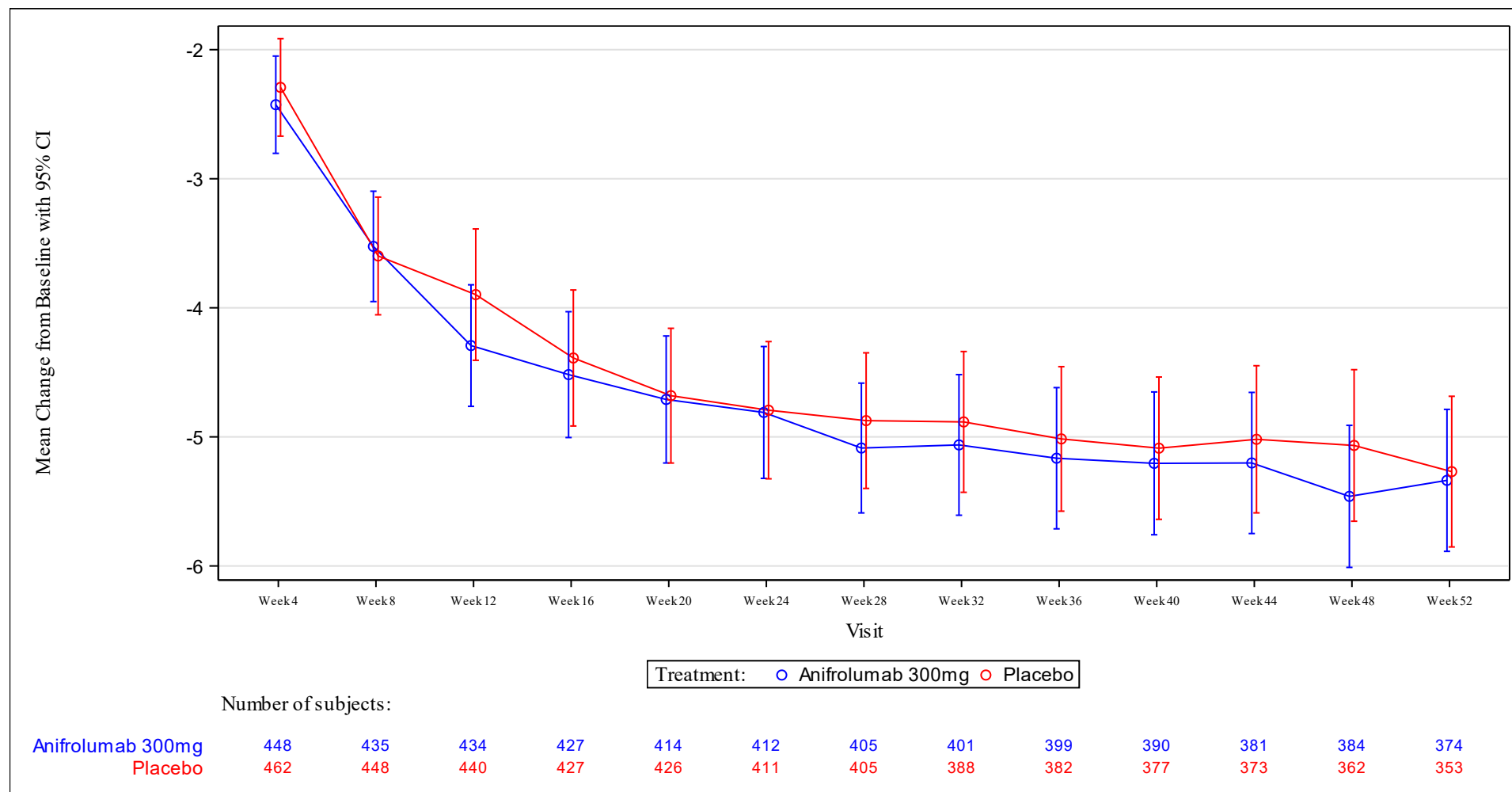


Abbildung 4-62: Verlauf über die Zeit für den Endpunkt Anzahl der geschwollenen Gelenke (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population)

Für den Endpunkt Anzahl der geschwollenen Gelenke ergibt sich in der Meta-Analyse eine adjustierte Mittelwertsdifferenz von -0,15 (95%-KI: -0,63; 0,33; p=0,5456) für die Population, die in Deutschland zugelassene Medikamente erhielt. Der Behandlungsunterschied ist nicht statistisch signifikant. Für die Anzahl der schmerzhaften Gelenke ergibt sich in der Meta-Analyse eine adjustierte Mittelwertsdifferenz von -0,48 (95%-KI: -1,15; 0,19; p=0,1584). Der Behandlungsunterschied ist nicht statistisch signifikant.

Für die ITT-Population ergibt sich bei der Anzahl der geschwollenen Gelenke in der Meta-Analyse eine adjustierte Mittelwertsdifferenz von -0,29 (95%-KI: -0,70; 0,13; p=0,1802). Der Behandlungsunterschied ist nicht statistisch signifikant. Für die Anzahl der schmerzhaften Gelenke ergibt sich in der Meta-Analyse eine adjustierte Mittelwertsdifferenz von -0,60 (95%-KI: -1,19; 0,00; p=0,0488). Der Behandlungsunterschied ist dabei statistisch signifikant zugunsten von Anifrolumab. Das Hedges'g beträgt -0,11 (95%-KI: -0,24; 0,02; p=0,0846).

### Gelenkstatus-Fazit:

Anifrolumab steigerte bei PatientInnen, die mit in Deutschland zugelassenen Medikamenten behandelt wurden, die Wahrscheinlichkeit einer mindestens 50%igen Reduktion schmerzhafter/geschwollener Gelenke sowohl bei mindestens 6 betroffenen Gelenken zur Baseline als auch bei mindestens 8 betroffenen Gelenken zur Baseline statistisch signifikant um 35% bzw. 43%.

Tabelle 4-128: Rücklaufquoten für den Endpunkt Gelenkstatus aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente)

Charakteristika	TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population		TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente	
	Anifrolumab-Arm N=459	zVT-Arm N=468	Anifrolumab-Arm N=315	zVT-Arm N=321
<b>Anzahl der geschwollenen Gelenke</b>				
Baseline	459 (100,0)	468 (100,0)	315 (100,0)	321 (100,0)
Woche 4	449 (97,8)	462 (98,7)	308 (97,8)	317 (98,8)
Woche 8	439 (95,6)	450 (96,2)	299 (94,9)	307 (95,6)
Woche 12	439 (95,9)	442 (94,4)	303 (96,5)	299 (93,1)
Woche 16	433 (94,5)	431 (92,1)	298 (94,9)	294 (91,6)
Woche 20	421 (91,9)	431 (92,1)	288 (91,7)	292 (91,0)
Woche 24	420 (91,7)	416 (88,9)	286 (91,1)	286 (89,1)
Woche 28	413 (90,2)	409 (87,4)	284 (90,4)	276 (86,0)
Woche 32	410 (89,7)	394 (84,2)	281 (89,5)	267 (83,2)
Woche 36	406 (88,8)	390 (83,3)	275 (87,6)	263 (81,9)
Woche 40	401 (87,7)	386 (82,7)	279 (88,9)	262 (81,9)

Charakteristika	TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population		TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente	
	Anifrolumab-Arm N=459	zVT-Arm N=468	Anifrolumab-Arm N=315	zVT-Arm N=321
Woche 44	393 (86,0)	379 (81,2)	270 (86,0)	257 (80,3)
Woche 48	395 (86,4)	369 (79,0)	271 (86,3)	251 (78,4)
Woche 52	382 (83,6)	360 (77,1)	261 (83,1)	241 (75,3)
<b>Anzahl der schmerzhaften Gelenke</b>				
Baseline	459 (100,0)	468 (100,0)	315 (100,0)	321 (100,0)
Woche 4	449 (97,8)	462 (98,7)	308 (97,8)	317 (98,8)
Woche 8	439 (95,6)	450 (96,2)	299 (94,9)	307 (95,6)
Woche 12	439 (95,9)	442 (94,4)	303 (96,5)	299 (93,1)
Woche 16	433 (94,5)	431 (92,1)	298 (94,9)	294 (91,6)
Woche 20	421 (91,9)	431 (92,1)	288 (91,7)	292 (91,0)
Woche 24	420 (91,7)	416 (88,9)	286 (91,1)	286 (89,1)
Woche 28	413 (90,2)	409 (87,4)	284 (90,4)	276 (86,0)
Woche 32	410 (89,7)	394 (84,2)	281 (89,5)	267 (83,2)
Woche 36	406 (88,8)	390 (83,3)	275 (87,6)	263 (81,9)
Woche 40	401 (87,7)	386 (82,7)	279 (88,9)	262 (81,9)
Woche 44	393 (86,0)	379 (81,2)	270 (86,0)	257 (80,3)
Woche 48	395 (86,4)	369 (79,0)	271 (86,3)	251 (78,4)
Woche 52	382 (83,6)	360 (77,1)	261 (83,1)	241 (75,3)
Bei der Kalkulation der Rücklaufquoten werden zu den jeweiligen Zeitpunkten die verstorbenen Patienten von den Patienten unter Risiko (N) abgezogen ITT: Intention to Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.				

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

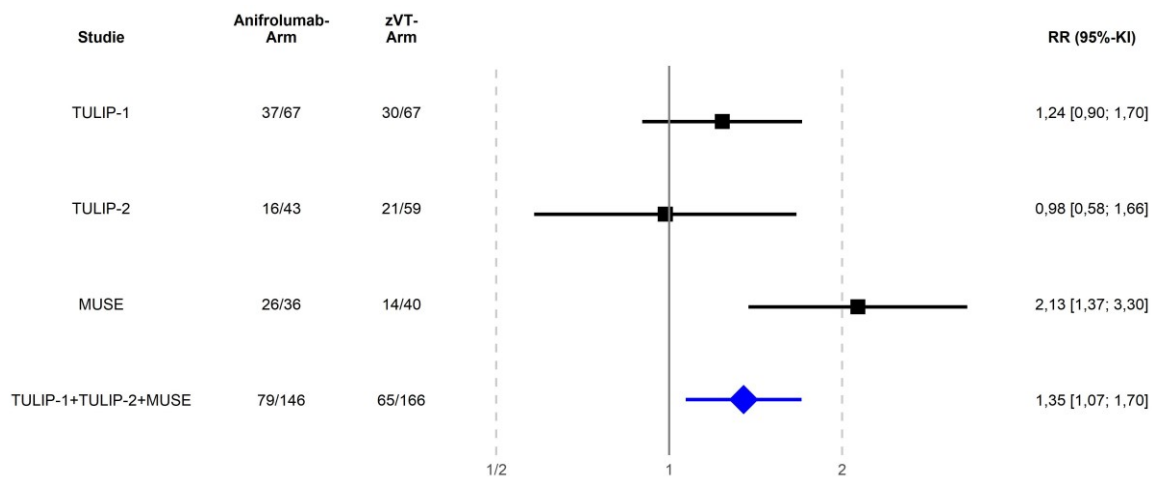


Abbildung 4-63: Forest-Plot für den Endpunkt Rückgang der Gelenksymptomatik um  $\geq 50\%$  (mindestens 6 schmerzhafte und geschwollene Gelenke zu Baseline) (TULIP-1, TULIP-2, MUSE, TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente)

Der Interaktions-p-Wert zwischen den Studien betrug  $p=0,1139$

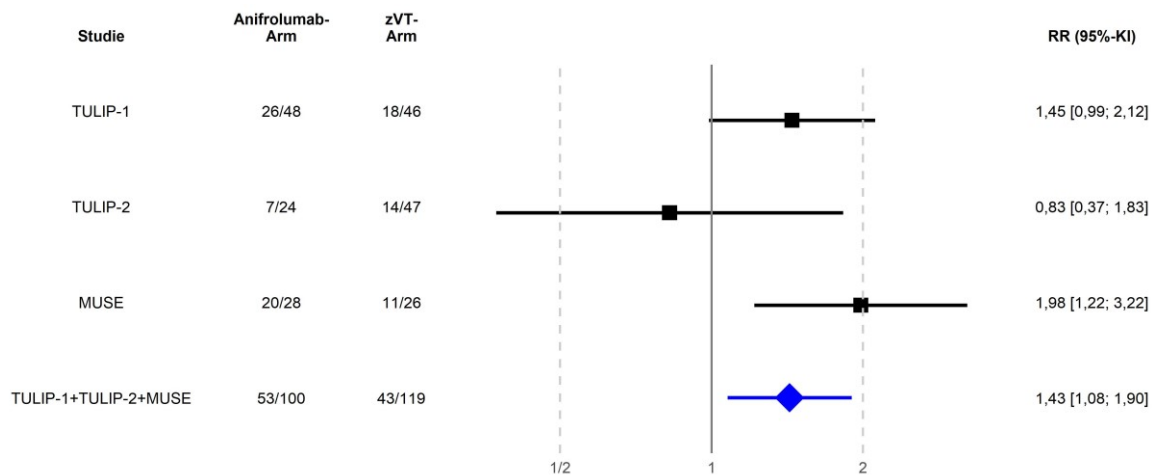


Abbildung 4-64: Forest-Plot für den Endpunkt Rückgang der Gelenksymptomatik um  $\geq 50\%$  (mindestens 8 schmerzhafte und geschwollene Gelenke zu Baseline) (TULIP-1, TULIP-2, MUSE, TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente)

Der Interaktions-p-Wert zwischen den Studien betrug  $p=0,5038$

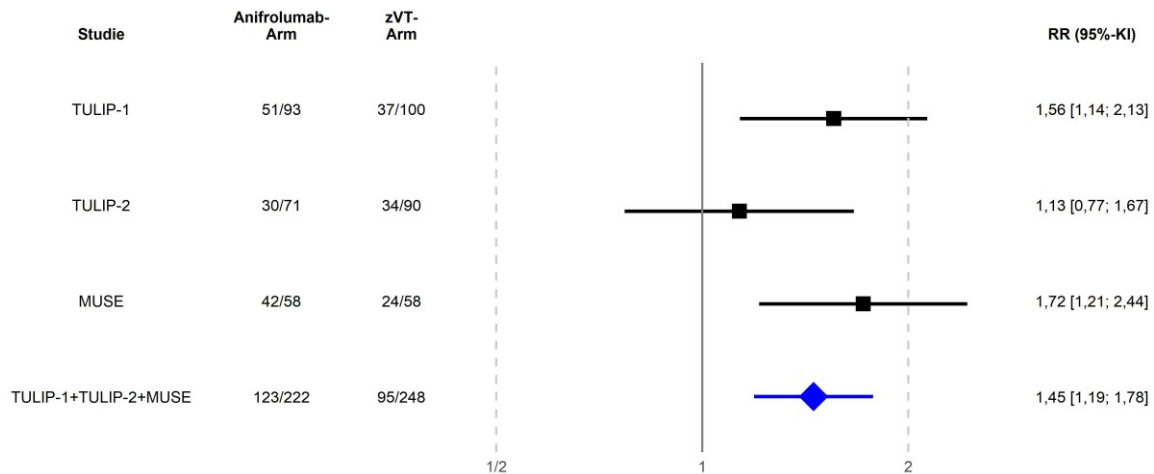


Abbildung 4-65: Forest-Plot für den Endpunkt Rückgang der Gelenksymptomatik um  $\geq 50\%$  (mindestens 6 schmerzhafte und geschwollene Gelenke zu Baseline) (TULIP-1, TULIP-2, MUSE, TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population)

Der Interaktions-p-Wert zwischen den Studien betrug  $p=0,2283$

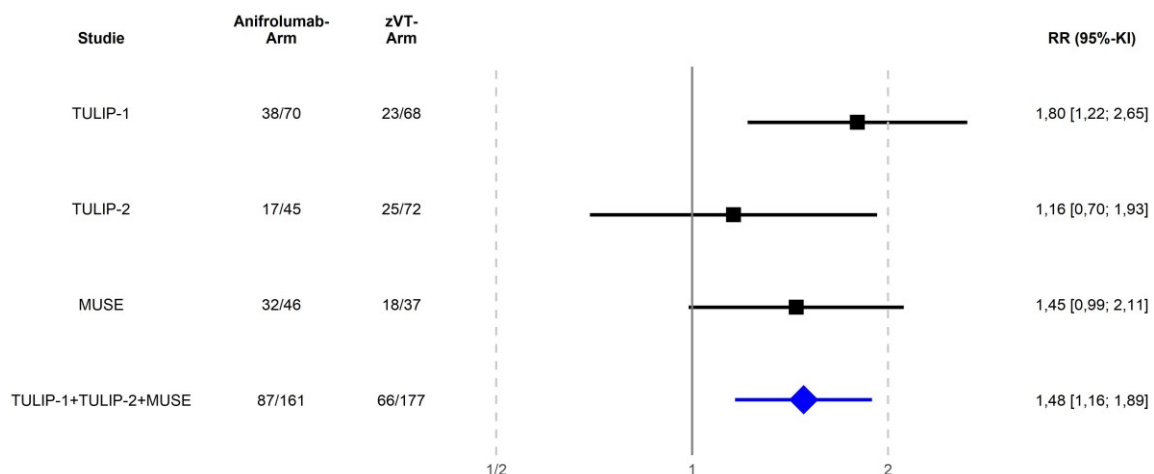


Abbildung 4-66: Forest-Plot für den Endpunkt Rückgang der Gelenksymptomatik um  $\geq 50\%$  (mindestens 8 schmerzhafte und geschwollene Gelenke zu Baseline) (TULIP-1, TULIP-2, MUSE, TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population)

Der Interaktions-p-Wert zwischen den Studien betrug  $p=0,4764$

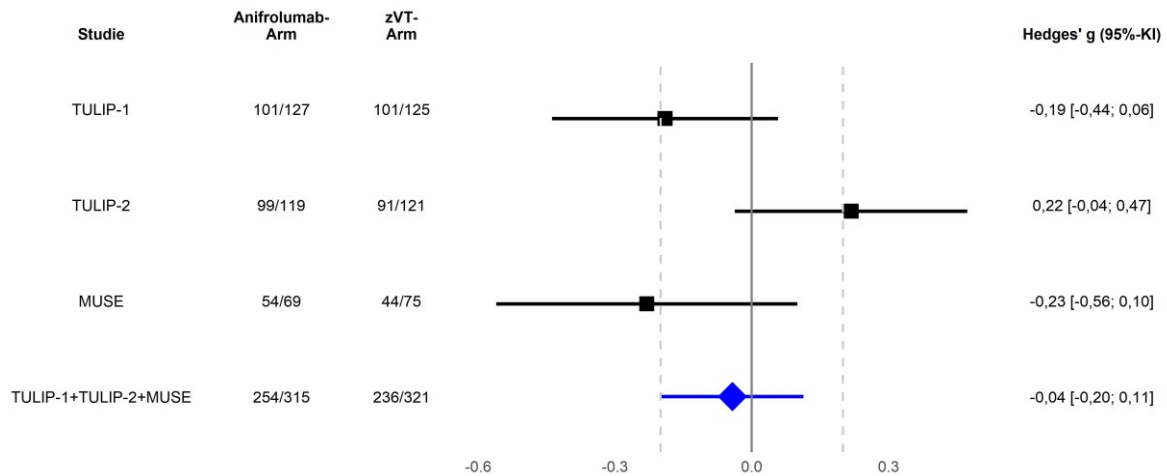


Abbildung 4-67: Forest-Plot für den Endpunkt Anzahl der geschwollenen Gelenke (TULIP-1, TULIP-2, MUSE, TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente)

Der Interaktions-p-Wert zwischen den Studien betrug  $p=0,0155$

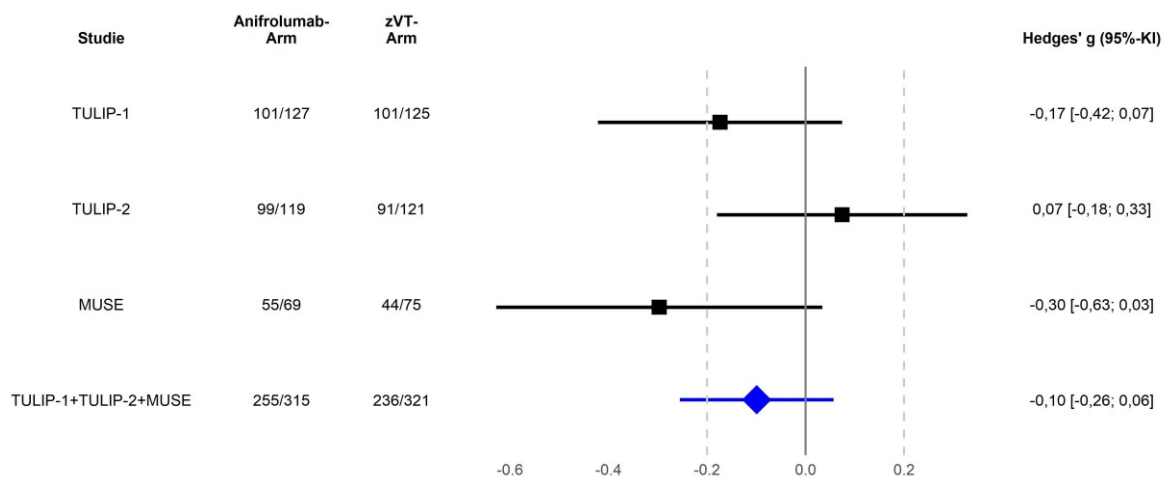


Abbildung 4-68: Forest-Plot für den Endpunkt Anzahl der schmerzhaften Gelenke (TULIP-1, TULIP-2, MUSE, TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente)

Der Interaktions-p-Wert zwischen den Studien betrug  $p=0,1187$

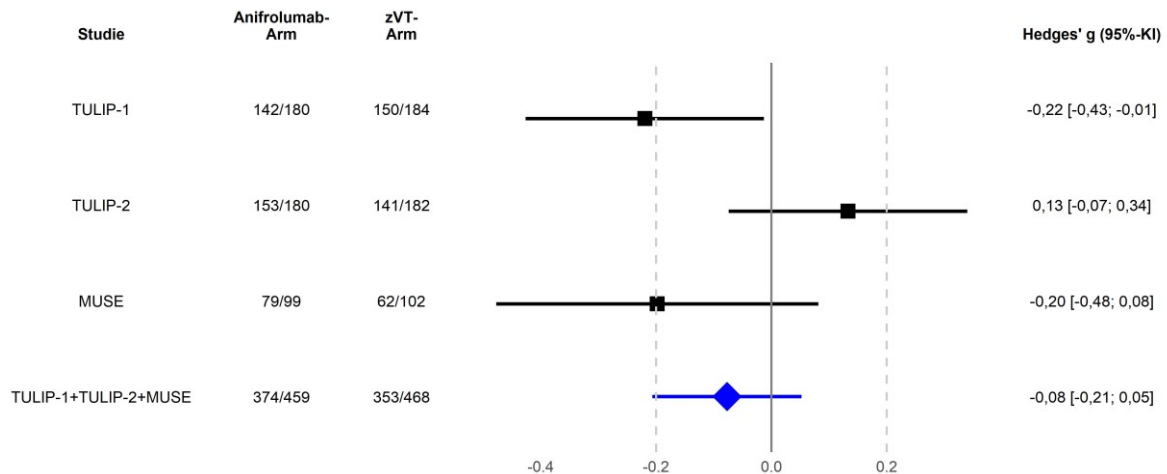


Abbildung 4-69: Forest-Plot für den Endpunkt Anzahl der geschwollenen Gelenke (TULIP-1, TULIP-2, MUSE, TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population)

Der Interaktions-p-Wert zwischen den Studien betrug  $p=0,0154$

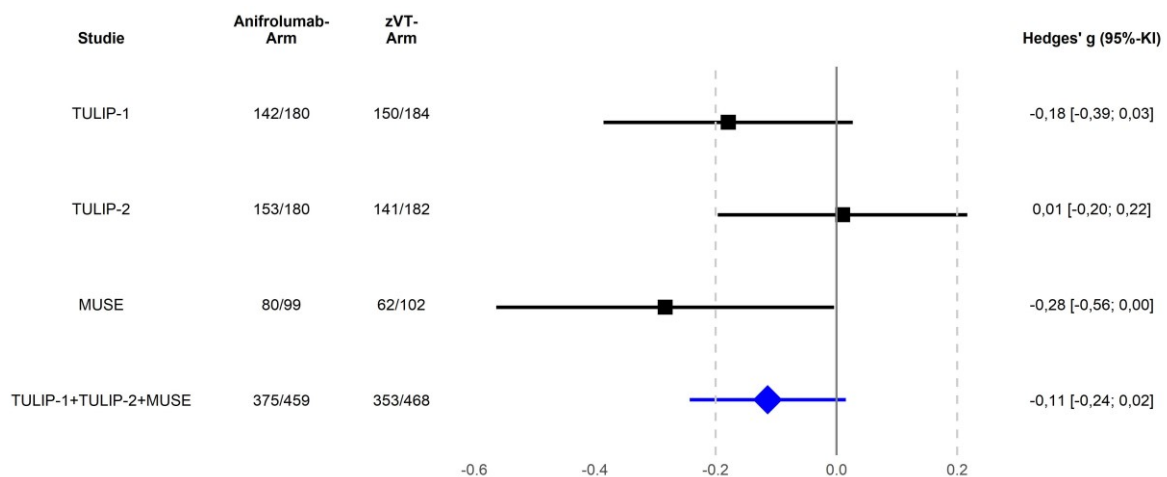


Abbildung 4-70: Forest-Plot für den Endpunkt Anzahl der schmerzhaften Gelenke (TULIP-1, TULIP-2, MUSE, TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population)

Der Interaktions-p-Wert zwischen den Studien betrug  $p=0,1384$

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargestellt.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

**4.3.1.3.1.2.10 Lupus Low Disease Activity State (LLDAS)**

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-129: Operationalisierung von LLDAS

Studie	Operationalisierung
TULIP-1	<p>Untersucht wurde der Anteil an LLDAS (<i>Lupus Low Disease Activity State</i>)-Respondern zu Woche 52.</p> <p>Ein Ansprechen nach LLDAS ist wie folgt definiert:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. SLEDAI-2K <math>\leq 4</math> Punkte, ohne Aktivität in Hauptorgansystemen (Nieren, zentrales Nervensystem, Herz und Lunge (kardiopulmonal), Vaskulitis, Fieber) und ohne hämolytische Anämie (bewertet nach BILAG-2004); UND</li> <li>2. keine neue Lupus-Aktivität verglichen mit der vorherigen Visite (SLEDAI-2K Punkte-Score 0); UND</li> <li>3. PGA <math>\leq 1</math>; UND</li> <li>4. Prednison-Dosis <math>\leq 7,5</math> mg/Tag; UND</li> <li>5. gut verträgliche Standard-Erhaltungsdosen von Immunsuppressiva und zugelassenen biologischen Wirkstoffen, wie im Protokoll erlaubt und spezifiziert: keine Verwendung von eingeschränkten Medikamenten über die im Protokoll erlaubte Dosis hinaus, die am selben Tag oder vor der Beurteilung verwendet wurden. Es wird davon ausgegangen, dass jedes Absetzen von erlaubten Immunsuppressiva in dem Zeitraum, der am Tag nach der vorhergehenden geplanten Visite beginnt (falls nicht versäumt) und am Tag der Visite endet, auf Toxizität zurückzuführen ist und die PatientIn bei dieser Visite keinen LLDAS erreicht. Falls die vorherige Visite versäumt wurde, wird der LLDAS bei der Visite der Auswertung nicht erreicht, wenn die erlaubten Immunsuppressiva am Tag der Visite oder an einem beliebigen der 28 Tage vor dieser Visite abgesetzt wurden. Die erlaubten Immunsuppressiva sind: Methotrexat, Azathioprin, Mycophenolat-Mofetil, Mycophenolsäure und Mizoribin; UND</li> <li>6. ohne vorzeitigen Abbruch der Behandlung.</li> </ol> <p><b>Präsentierte Analysen:</b></p> <p><b>Ansprechrare</b></p> <p>Als präspezifizierte Analyse wird ein Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) Test, basierend auf der Risikodifferenz herangezogen, wie für den primären Endpunkt SRI(4) in 4.3.1.3.1.2.2 beschrieben. Der CMH-Schätzer wird mit 95%-KI und zweiseitigem p-Wert für den Unterschied in den Behandlungsarmen zu Woche 52 dargestellt.</p> <p>Zusätzlich wird jeweils die Anzahl und der Anteil an PatientInnen mit mindestens einem Ereignis dargestellt sowie das RR, OR und RD (jeweils stratifiziert) inkl. Wald-KI, und der zum RR zugehörige p-Wert (Wald-Test).</p> <p>Zur Bewertung des Behandlungsunterschieds wird primär das RR herangezogen.</p>



Studie	Operationalisierung
TULIP-2	Die Analyse erfolgte weitestgehend analog zur Studie TULIP-1. Der erste Punkt der Definition zum Ansprechend unterscheidet sich wie folgt: SLEDAI-2K $\leq 4$ Punkte, ohne Aktivität in Hauptorgansystemen (Nieren, zentrales Nervensystem, Herz-Lungen (kardiopulmonal), Vaskulitis, Fieber) und ohne hämolytische Anämie und ohne gastrointestinale Aktivität (bewertet nach BILAG-2004).
MUSE	Endpunkt nicht erhoben.
TULIP SLE LTE	Endpunkt nicht erhoben.
BILAG: <i>British Isles Lupus Assessment Group of SLE Clinics</i> ; CMH: Cochran-Mantel Haenszel; KI: Konfidenzintervall; LLDAS: <i>Lupus Low Disease Activity State</i> ; OR: <i>Odds Ratio</i> ; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SLEDAI: Systemischer Lupus erythematoses Krankheitsaktivitäts-Index; SLEDAI-2K: SLEDAI – <i>Revised Version</i> ; SRI: <i>Systemic Lupus Erythematosus Responder Index</i> .	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-130: Bewertung des Verzerrungspotenzials für LLDAS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
TULIP-1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
TULIP-2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: <i>Intention to Treat</i> ; LLDAS: <i>Lupus Low Disease Activity State</i> ; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei den Studien TULIP-1 und TULIP-2 handelt es sich um multizentrische, doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte, parallele Studien, in welchen Anifrolumab und Placebo für Prüfarzte und PatientInnen nicht unterscheidbar waren.

Der Endpunkt LLDAS wurde als Wirksamkeitsendpunkt berichtet. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population. Die Einschränkung auf in Deutschland zugelassene Medikamente in einer der dargestellten Subpopulationen hat aus Sicht von AstraZeneca keinen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial. Dies begründet sich auf die gleichmäßige Verteilung der Patienten auf

Anifrolumab bzw. auf die zVT bezogen auf die Demografie und die Baseline-Merkmale und damit auch auf die zur Randomisierung verwendeten Stratifizierungsfaktoren. Für die Analyse des Endpunkts LLDAS ergibt sich daher kein Hinweis auf ein mögliches Verzerrungspotenzial.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-131: Ansprechrate für LLDAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zu Woche 52 (TULIP-1+TULIP-2, TULIP-1, TULIP-2, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente)

Studie	Anifrolumab-Arm		zVT-Arm		Behandlungseffekt	
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI]; p-Wert RD [95%-KI]; p-Wert	CMH [95%-KI] p-Wert
<b>LLDAS-Ansprechrate</b>						
TULIP-1+ TULIP-2	246	61 (24,8)	246	39 (15,9)	<b>1,52 [1,06; 2,19], 0,0229 1,70 [1,08; 2,69], 0,0220 8,39 [1,31; 15,47], 0,0202</b>	<b>8,56 [1,10; 16,02] 0,0245</b>
TULIP-1	127	35 (27,6)	125	23 (18,4)	1,48 [0,93; 2,35], 0,0942 1,67 [0,92; 3,04], 0,0941 9,01 [-1,39; 19,41], 0,0897	8,84 [-1,90; 19,59] 0,1067
TULIP-2	119	26 (21,8)	121	16 (13,2)	1,58 [0,88; 2,84], 0,1228 1,75 [0,87; 3,54], 0,1173 7,73 [-1,81; 17,27], 0,1122	8,26 [-2,05; 18,58] 0,1163
<p>RR, OR und RD wurden mittels Mantel-Haenszel Methode berechnet. KIs und p-Werte wurden mittels Normalapproximation (Wald) berechnet. Die Responderraten (%), die Risikodifferenz und 95%-KI wurden mittels eines stratifizierten Cochran-Mantel-Haenszel-Modells mit Stratifizierungsfaktoren berechnet. Stratifizierungsfaktoren: SLEDAI-2K Score zum Screening (&lt;10 Punkte vs. ≥10 Punkte), OCS-Dosis zu Woche 0 (&lt;10 mg/Tag vs. ≥10 mg/Tag Prednison oder Äquivalent) und Typ I Interferon Gensignaturtestergebnis zum Screening (hoch vs. niedrig). Für die Meta-Analyse wurde zusätzlich nach Studie (TULIP-1, TULIP-2) stratifiziert. CMH: Cochran-Mantel Haenszel; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; LLDAS: <i>Lupus Low Disease Activity State</i>; OCS: Orales Kortikosteroid; OR: <i>Odds Ratio</i>; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SLEDAI: Systemischer Lupus erythematodes Krankheitsaktivitäts-Index; SLEDAI-2K: SLEDAI – <i>Revised Version</i>; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.</p>						

Tabelle 4-132: Ansprechrate für LLDAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zu Woche 52 (TULIP-1+TULIP-2, TULIP-1, TULIP-2, ITT-Population)

Studie	Anifrolumab-Arm		zVT-Arm		Behandlungseffekt	
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI]; p-Wert RD [95%-KI]; p-Wert	CMH [95%-KI] p-Wert
<b>LLDAS-Ansprechrate</b>						
TULIP-1+ TULIP-2	360	63 (17,5)	366	39 (10,7)	<b>1,65 [1,14; 2,39], 0,0085</b> <b>1,79 [1,16; 2,77], 0,0082</b> <b>6,87 [1,85; 11,89], 0,0073</b>	<b>6,83 [1,39; 12,27]</b> <b>0,0139</b>
TULIP-1	180	36 (20,0)	184	23 (12,5)	1,61 [0,99; 2,60], 0,0538 1,76 [0,99; 3,12], 0,0526 <b>7,57 [0,01; 15,12], 0,0496</b>	7,54 [-0,51; 15,59] 0,0665
TULIP-2	180	27 (15,0)	182	16 (8,8)	1,70 [0,95; 3,05], 0,0734 1,84 [0,95; 3,58], 0,0724 6,17 [-0,44; 12,77], 0,0672	6,12 [-1,20; 13,44] 0,1013

RR, OR und RD wurden mittels Mantel-Haenszel Methode berechnet.  
KIs und p-Werte wurden mittels Normalapproximation (Wald) berechnet. Die Responderraten (%), die Risikodifferenz und 95%-KI wurden mittels eines stratifizierten Cochran-Mantel-Haenszel-Modells mit Stratifizierungsfaktoren berechnet. Stratifizierungsfaktoren: SLEDAI-2K Score zum Screening (<10 Punkte vs. ≥10 Punkte), OCS-Dosis zu Woche 0 (<10 mg/Tag vs. ≥10 mg/Tag Prednison oder Äquivalent) und Typ I Interferon Gensignaturtestergebnis zum Screening (hoch vs. niedrig). Für die Meta-Analyse wurde zusätzlich nach Studie (TULIP-1, TULIP-2) stratifiziert.  
CMH: Cochran-Mantel Haenszel; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; LLDAS: *Lupus Low Disease Activity State*; OCS: Orales Kortikosteroid; OR: *Odds Ratio*; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SLEDAI: Systemischer Lupus erythematodes Krankheitsaktivitäts-Index; SLEDAI-2K: SLEDAI – *Revised Version*; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.

Für den Endpunkt LLDAS beträgt das RR der Meta-Analyse 1,52 (95%-KI: 1,06; 2,19; p=0,0229) für die Population, die in Deutschland zugelassene Medikamente erhielt. Der Unterschied ist statistisch signifikant zugunsten von Anifrolumab.

Für die ITT-Population beträgt das RR der Meta-Analyse 1,65 (95%-KI: 1,14; 2,39; p=0,0085). Der Unterschied ist statistisch signifikant zugunsten von Anifrolumab.

### LLDAS-Fazit:

Anifrolumab steigerte bei PatientInnen, die mit in Deutschland zugelassenen Medikamenten behandelt wurden, die Wahrscheinlichkeit einer niedrigen SLE-Krankheitsaktivität (LLDAS) statistisch signifikant im Vergleich zur zVT um 52%.

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum*

*einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

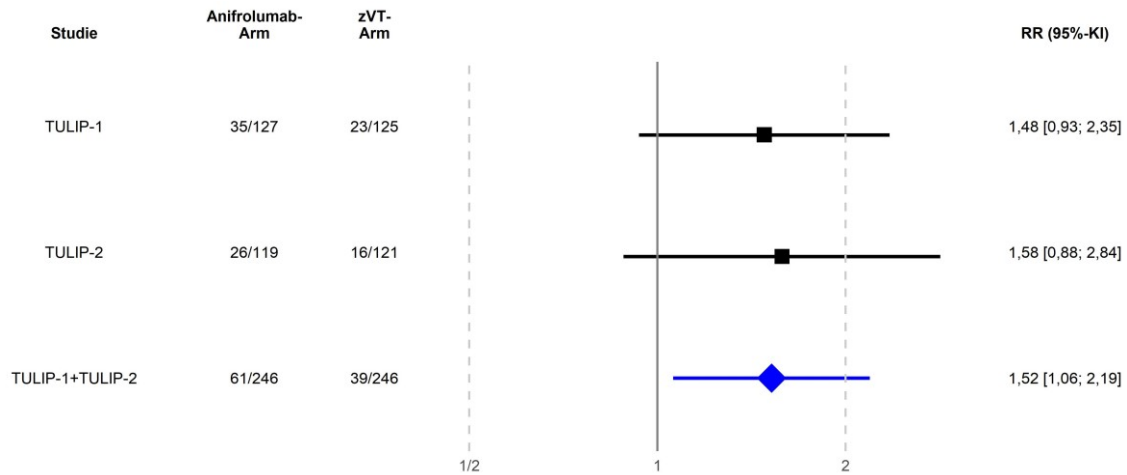


Abbildung 4-71: Forest-Plot für den Endpunkt LLDAS-Ansprechrte (TULIP-1, TULIP-2, TULIP-1+TULIP-2, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente)

Der Interaktions-p-Wert zwischen den Studien betrug  $p=0,7933$

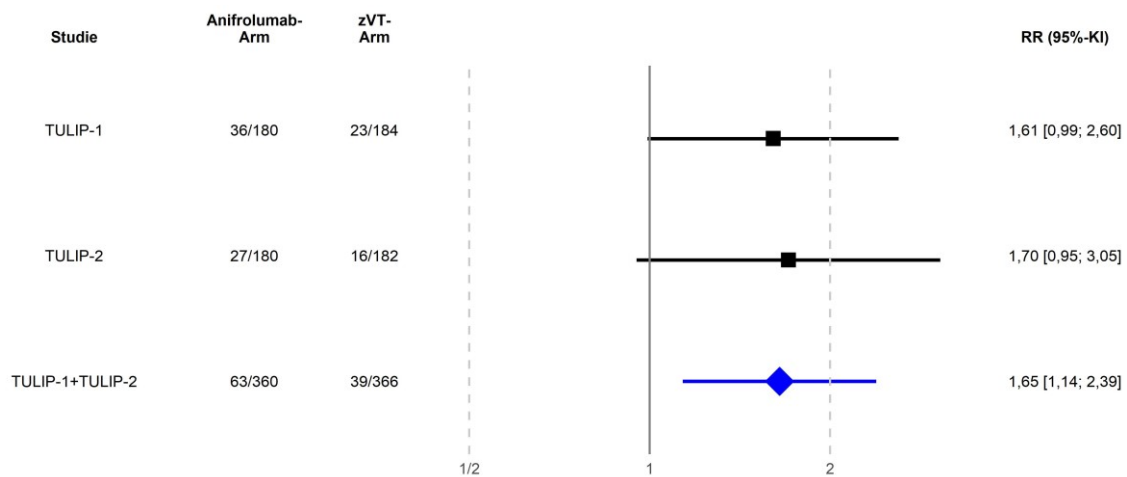


Abbildung 4-72: Forest-Plot für den Endpunkt LLDAS-Ansprechrte (TULIP-1, TULIP-2, TULIP-1+TULIP-2, ITT-Population)

Der Interaktions-p-Wert zwischen den Studien betrug  $p=0,8676$

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargestellt.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### 4.3.1.3.1.2.11 Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index (CLASI)

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-133: Operationalisierung von CLASI

Studie	Operationalisierung
TULIP-1	<p>Der CLASI (<i>Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index</i>) ist ein validierter Score [88, 91, 92], welcher mittels visueller Beurteilung die Intensität der Hautbeteiligung bei Lupus erfasst. Das Ausmaß der Beteiligung jedes Hautsymptoms (Erythem, Schuppung/Hypertrophie, Dyspigmentation, Vernarbung/Atrophie) wird nach 13 anatomischen Bereichen dokumentiert und entsprechend der am stärksten betroffenen Läsion innerhalb dieses Bereichs mit Punkten bewertet. Der CLASI sieht eine separate Bewertung von Krankheitsaktivität und -schäden vor und liefert zwei unabhängige Gesamtscores (Aktivitäts-Score von 0-3 für vier Items und Schadens-Score von 0-6 für drei Items). Die hautspezifische Krankheitslast kann dabei quantitativ erfasst werden, wodurch eine standardisierte Beurteilung des Krankheitsverlaufs ermöglicht wird [88, 89].</p> <p><b>Präsentierte Analysen:</b></p> <p><b>Aktivitäts-Score-Reduktion <math>\geq 50\%</math></b></p> <p>Für den Aktivitäts-Score wird eine Analyse der Ansprechrate zu Woche 52 dargestellt. Bei PatientInnen mit Baseline CLASI-Aktivitäts-Score <math>\geq 10</math> wird ein Ansprechen mit einer CLASI-Aktivitäts-Score-Reduktion <math>\geq 50\%</math> wie folgt definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Reduktion des CLASI-Aktivitäts-Score <math>\geq 50\%</math> im Vergleich zu Baseline UND</li> <li>• kein dauerhaftes Abbrechen der Studienbehandlung UND</li> <li>• keine Behandlung durch beschränkt einsetzbare Medikamente über die laut Protokoll erlaubten Dosis-Grenzwerte hinaus.</li> </ul> <p>Als präspezifizierte Analyse wird ein Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test, basierend auf der Risikodifferenz herangezogen, wie für den primären Endpunkt SRI(4) in 4.3.1.3.1.2.2 beschrieben. Der CMH-Schätzer wird mit 95%-KI und zweiseitigem p-Wert für den Unterschied in den Behandlungsarmen zu Woche 52 dargestellt.</p> <p>Zusätzlich zum präspezifizierten CMH-Test wird jeweils die Anzahl und der Anteil an PatientInnen mit mindestens einem Ereignis dargestellt sowie das RR, OR und RD (jeweils stratifiziert) inkl. Wald-KI, und der zum RR zugehörige p-Wert (Wald-Test).</p> <p>Zur Bewertung des Behandlungsunterschieds wird primär das RR herangezogen.</p> <p><b>Veränderung zu Baseline (Aktivitäts-Score und Schadens-Score)</b></p> <p>Zur Analyse des CLASI-Aktivitäts-Score sowie des CLASI-Schadens-Score wird ferner ein MMRM mit fixen Effekten für die Baseline-Werte, Behandlungsgruppe, Visite, Interaktion zwischen Behandlung und Visite und den Stratifizierungsvariablen berechnet. Das Hedges' g wird zusätzlich dargestellt.</p> <p>Der Verlauf der Werte über die Zeit wird grafisch dargestellt.</p>
TULIP-2	Die Analyse erfolgte analog zur Studie TULIP-1.
MUSE	Die Analyse erfolgte analog zur Studie TULIP-1.

Studie	Operationalisierung
TULIP SLE LTE	Endpunkt nicht erhoben.
CLASI: <i>Cutaneous Lupus Disease Area and Severity Index</i> ; CMH: Cochran-Mantel Haenszel; KI: Konfidenzintervall; MMRM: <i>Mixed Model Repeated Measurement</i> ; OR: <i>Odds Ratio</i> ; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SRI: <i>Systemic Lupus Erythematosus Responder Index</i> .	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-134: Bewertung des Verzerrungspotenzials für CLASI in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
TULIP-1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
TULIP-2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
MUSE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
CLASI: <i>Cutaneous Lupus Disease Area and Severity Index</i> ; ITT: <i>Intention to Treat</i> ; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei den Studien TULIP-1 und TULIP-2 handelt es sich um multizentrische, doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte, parallele Studien, in welchen Anifrolumab und Placebo für Prüfarzte und PatientInnen nicht unterscheidbar waren.

MUSE ist eine doppelblinde Studie, in der Anifrolumab und Placebo identisch etikettiert wurden und somit nicht unterscheidbar waren. Daher konnten weder die PatientIn noch Prüfarzte, Studienpersonal und der Sponsor Kenntnis über die verabreichte Therapie erlangen. Diese verblieben über den gesamten Studienzeitraum verblindet.

Der Endpunkt CLASI wurde als Wirksamkeitsendpunkt berichtet. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population. Die Einschränkung auf in Deutschland zugelassene Medikamente in einer der dargestellten Subpopulationen hat aus Sicht von AstraZeneca keinen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial. Dies begründet sich auf die gleichmäßige Verteilung der Patienten auf

Anifrolumab bzw. auf die zVT bezogen auf die Demografie und die Baseline-Merkmale und damit auch auf die zur Randomisierung verwendeten Stratifizierungsfaktoren. Für die Analyse des Endpunkts CLASI ergibt sich daher kein Hinweis auf ein mögliches Verzerrungspotenzial.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-135: Reduktion des CLASI-Aktivitäts-Scores aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zu Woche 52 (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, TULIP-1, TULIP-2, MUSE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente)

Studie	Anifrolumab-Arm		zVT-Arm		Behandlungseffekt	
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI]; p-Wert RD [95%-KI]; p-Wert	CMH [95%-KI] p-Wert
<b>≥50% Reduktion des CLASI-Aktivitäts-Score</b>						
TULIP-1+ TULIP-2+ MUSE	87	52 (59,8)	85	40 (47,1)	1,21 [0,92; 1,59], 0,1731 1,58 [0,82; 3,04], 0,1684 10,15 [-4,25; 24,55], 0,1673	N.B. [N.B.; N.B.] N.B.
TULIP-1	40	24 (60,0)	40	20 (50,0)	1,16 [0,79; 1,70], 0,4461 1,43 [0,56; 3,61], 0,4517 8,25 [-13,21; 29,70], 0,4512	10,00 [-11,73; 31,73] 0,3671
TULIP-2	25	15 (60,0)	30	15 (50,0)	1,17 [0,73; 1,87], 0,5239 1,47 [0,46; 4,65], 0,5164 8,34 [-16,79; 33,48], 0,5154	10,00 [-16,32; 36,32] 0,4565
MUSE	22	13 (59,1)	15	5 (33,3)	1,45 [0,72; 2,92], 0,2940 2,41 [0,52; 11,17], 0,2623 17,40 [-12,88; 47,68], 0,2600	N.B. [N.B.; N.B.] N.B.
RR, OR und RD wurden mittels Mantel-Haenszel Methode berechnet. KIs und p-Werte wurden mittels Normalapproximation (Wald) berechnet. Die Responderraten (%), die Risikodifferenz und 95%-KI wurden mittels eines stratifizierten Cochran-Mantel-Haenszel-Modells mit Stratifizierungsfaktoren berechnet. Stratifizierungsfaktoren: SLEDAI-2K Score zum Screening (<10 Punkte vs. ≥10 Punkte), OCS-Dosis zu Woche 0 (<10 mg/Tag vs. ≥10 mg/Tag Prednison oder Äquivalent) und Typ I Interferon Gensignaturtestergebnis zum Screening (hoch vs. niedrig). Für die Meta-Analyse wurde zusätzlich nach Studie (TULIP-1, TULIP-2, MUSE) stratifiziert. CLASI: <i>Cutaneous Lupus Disease Area and Severity Index</i> ; CMH: Cochran-Mantel Haenszel; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; N.B.: Nicht berechenbar; OCS: Orales Kortikosteroid; OR: <i>Odds Ratio</i> ; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SLEDAI: Systemischer Lupus erythematodes Krankheitsaktivitäts-Index; SLEDAI-2K: SLEDAI – <i>Revised Version</i> ; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.						

Tabelle 4-136: Reduktion des CLASI-Aktivitäts-Scores aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zu Woche 52 (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, TULIP-1, TULIP-2, MUSE, ITT-Population)

Studie	Anifrolumab-Arm		zVT-Arm		Behandlungseffekt	
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI]; p-Wert RD [95%-KI]; p-Wert	CMH [95%-KI] p-Wert
<b>≥50% Reduktion des CLASI-Aktivitäts-Score</b>						
TULIP-1+ TULIP-2+ MUSE	134	85 (63,4)	120	50 (41,7)	<b>1,52 [1,19; 1,94], 0,0008</b> <b>2,51 [1,49; 4,24], 0,0006</b> <b>21,73 [9,81; 33,65],</b> <b>0,0004</b>	N.B. [N.B.; N.B.] N.B.
TULIP-1	58	37 (63,8)	54	24 (44,4)	<b>1,43 [1,02; 2,01], 0,0402</b> <b>2,29 [1,04; 5,01], 0,0388</b> <b>19,34 [1,49; 37,19],</b> <b>0,0337</b>	<b>19,35 [1,17; 37,53]</b> <b>0,0370</b>
TULIP-2	49	31 (63,3)	40	18 (45,0)	1,38 [0,92; 2,07], 0,1216 2,03 [0,86; 4,83], 0,1074 17,12 [-3,35; 37,59], 0,1012	18,27 [-2,28; 38,82] 0,0815
MUSE	27	17 (63,0)	26	8 (30,8)	<b>2,22 [1,12; 4,37], 0,0216</b> <b>4,79 [1,38; 16,67], 0,0138</b> <b>34,88 [10,07; 59,68],</b> <b>0,0059</b>	N.B. [N.B.; N.B.] N.B.
RR, OR und RD wurden mittels Mantel-Haenszel Methode berechnet. KIs und p-Werte wurden mittels Normalapproximation (Wald) berechnet. Die Responderraten (%), die Risikodifferenz und 95%-KI wurden mittels eines stratifizierten Cochran-Mantel-Haenszel-Modells mit Stratifizierungsfaktoren berechnet. Stratifizierungsfaktoren: SLEDAI-2K Score zum Screening (<10 Punkte vs. ≥10 Punkte), OCS-Dosis zu Woche 0 (<10 mg/Tag vs. ≥10 mg/Tag Prednison oder Äquivalent) und Typ I Interferon Gensignaturtestergebnis zum Screening (hoch vs. niedrig). Für die Meta-Analyse wurde zusätzlich nach Studie (TULIP-1, TULIP-2, MUSE) stratifiziert. CLASI: Cutaneous Lupus Disease Area and Severity Index; CMH: Cochran-Mantel Haenszel; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; N.B.: Nicht berechenbar; OCS: Orales Kortikosteroid; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SLEDAI: <b>Systemischer</b> Lupus erythematodes Krankheitsaktivitäts-Index; SLEDAI-2K: SLEDAI – <i>Revised Version</i> ; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.						

Für die Auswertung ≥50% Reduktion des CLASI-Aktivitäts-Scores beträgt das RR der Meta-Analyse 1,21 (95%-KI: 0,92; 1,59; p=0,1731) für die Population, die in Deutschland zugelassene Medikamente erhielt. Der Behandlungsunterschied ist nicht statistisch signifikant.

Für die ITT-Population beträgt das RR der Meta-Analyse 1,52 (95%-KI: 1,19; 1,94; p=0,0008). Der Behandlungsunterschied ist statistisch signifikant zugunsten von Anifrolumab.



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-137: Veränderung des CLASI-Scores (MMRM-Analyse) im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, TULIP-1, TULIP-2, MUSE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente)

Studie	Anifrolumab-Arm						zVT-Arm						Behandlungs- effekt	
	N	Ausgangs- wert MW (SD)	N	Endwert MW (SD)	N	Veränderung MW (SD)	N	Ausgangs- wert MW (SD)	N	Endwert MW (SD)	N	Veränderung MW (SD)	Veränderung adj. MW (SE) [95%-KI] p-Wert	Hedges' g (SE) [95%-KI] p-Wert
<b>CLASI-Aktivitäts-Score-Reduktion</b>														
TULIP-1+ TULIP-2+ MUSE	315	8,08 (7,32)	262	2,34 (3,80)	262	-5,91 (6,77)	321	7,59 (6,88)	241	3,82 (5,63)	241	-4,21 (5,01)	<b>-1,40 (0,28)</b> [-1,96; -0,85] <b>&lt;0,0001</b>	<b>-0,36 (0,08)</b> [-0,52; -0,20] <b>&lt;0,0001</b>
TULIP-1	127	8,87 (7,74)	102	2,09 (2,88)	102	-7,39 (8,06)	125	8,09 (6,39)	101	3,59 (4,92)	101	-4,61 (4,85)	<b>-1,67 (0,45)</b> [-2,56; -0,78] <b>0,0003</b>	<b>-0,42 (0,13)</b> [-0,67; -0,17] <b>0,0009</b>
TULIP-2	119	7,17 (7,07)	99	2,60 (4,38)	99	-4,80 (5,78)	121	7,99 (8,37)	91	4,29 (7,06)	91	-4,48 (5,64)	<b>-1,06 (0,49)</b> [-2,03; -0,09] <b>0,0320</b>	-0,25 (0,13) [-0,51; 0,00] 0,0511
MUSE	69	8,20 (6,88)	61	2,34 (4,15)	61	-5,23 (5,40)	75	6,09 (4,43)	49	3,43 (3,75)	49	-2,86 (3,79)	<b>-1,72 (0,50)</b> [-2,71; -0,72] <b>0,0009</b>	<b>-0,54 (0,17)</b> [-0,87; -0,21] <b>0,0015</b>
<b>CLASI-Schadens-Score-Reduktion</b>														
TULIP-1+ TULIP-2+ MUSE	315	1,77 (3,81)	262	1,13 (2,90)	262	-0,73 (2,71)	321	1,91 (4,58)	241	1,55 (4,36)	241	-0,25 (1,90)	-0,22 (0,14) [-0,50; 0,06] 0,1214	-0,11 (0,08) [-0,27; 0,04] 0,1491
TULIP-1	127	1,87 (3,68)	102	0,90 (1,85)	102	-1,11 (3,22)	125	1,94 (4,62)	101	1,39 (3,59)	101	-0,40 (1,99)	-0,32 (0,26) [-0,83; 0,19] 0,2215	-0,14 (0,13) [-0,39; 0,10] 0,2556

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Anifrolumab-Arm						zVT-Arm						Behandlungs- effekt	
	N	Ausgangswert MW (SD)	N	Endwert MW (SD)	N	Veränderung MW (SD)	N	Ausgangswert MW (SD)	N	Endwert MW (SD)	N	Veränderung MW (SD)	Veränderung adj. MW (SE) [95%-KI] p-Wert	Hedges' g (SE) [95%-KI] p-Wert
TULIP-2	119	1,55 (3,54)	99	1,24 (3,48)	99	-0,44 (2,17)	121	1,90 (4,49)	91	1,76 (4,62)	91	0,00 (1,58)	-0,32 (0,18) [-0,66; 0,03] 0,0699	-0,21 (0,13) [-0,47; 0,04] 0,0991
MUSE	69	1,97 (4,47)	61	1,33 (3,29)	61	-0,56 (2,52)	75	1,88 (4,72)	49	1,51 (5,31)	49	-0,43 (2,24)	0,09 (0,30) [-0,51; 0,69] 0,7759	0,05 (0,17) [-0,28; 0,37] 0,7847

Ein MMRM wurde mit fixen Effekten für die Baseline-Werte, Behandlungsgruppe, Visite, Interaktion zwischen Behandlung und Visite und den Stratifizierungsvariablen berechnet. N ist definiert als Anzahl Patienten im MMRM-Model, d.h. Patienten mit vorhandenen Baseline-Werten und zumindest einem vorhandenen post-Baseline-Wert. Eine approximierete SD wurde für jeden Arm berechnet, basierend auf dem SE vom LS mean um eine gepoolte SD für Hedges'g zu erhalten. Stratifizierungsfaktoren: SLEDAI-2K Score zum Screening (<10 Punkte vs. ≥10 Punkte), OCS-Dosis zu Woche 0 (<10 mg/Tag vs. ≥10 mg/Tag Prednison oder Äquivalent) und Typ I Interferon Gensignaturtestergebnis zum Screening (hoch vs. niedrig). Für die Meta-Analyse wurde zusätzlich nach Studie (TULIP-1, TULIP-2, MUSE) stratifiziert  
CLASI: *Cutaneous Lupus Disease Area and Severity Index*; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; LS: *Least Squares*; MMRM: *Mixed Model Repeated Measurement*; MW: Mittelwert; OCS: Orales Kortikosteroid; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SLEDAI: Systemischer Lupus erythematodes Krankheitsaktivitäts-Index; SLEDAI-2K: SLEDAI – *Revised Version*; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-138: Veränderung des CLASI-Scores (MMRM-Analyse) im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, TULIP-1, TULIP-2, MUSE, ITT-Population)

Studie	Anifrolumab-Arm						zVT-Arm						Behandlungseffekt	
	N	Ausgangswert MW (SD)	N	Endwert MW (SD)	N	Veränderung MW (SD)	N	Ausgangswert MW (SD)	N	Endwert MW (SD)	N	Veränderung MW (SD)	Veränderung adj. MW (SE) [95%-KI] p-Wert	Hedges' g (SE) [95%-KI] p-Wert
<b>CLASI-Aktivitäts-Score-Reduktion</b>														
TULIP-1+ TULIP-2+ MUSE	459	8,22 (7,34)	383	2,38 (3,67)	383	-6,12 (6,73)	468	7,58 (6,82)	360	3,67 (5,26)	360	-4,07 (5,07)	<b>-1,54 (0,23)</b> [-1,98; -1,09] <b>&lt;0,0001</b>	<b>-0,40 (0,07)</b> [-0,53; -0,27] <b>&lt;0,0001</b>
TULIP-1	180	8,54 (7,26)	143	2,13 (2,82)	143	-7,01 (7,47)	184	8,07 (6,66)	150	3,60 (4,99)	150	-4,52 (5,24)	<b>-1,60 (0,37)</b> [-2,32; -0,88] <b>&lt;0,0001</b>	<b>-0,41 (0,11)</b> [-0,62; -0,21] <b>&lt;0,0001</b>
TULIP-2	180	8,29 (7,94)	153	2,73 (4,28)	153	-5,92 (6,70)	182	7,57 (7,75)	141	3,60 (5,95)	141	-4,11 (5,26)	<b>-1,58 (0,38)</b> [-2,34; -0,83] <b>&lt;0,0001</b>	<b>-0,38 (0,11)</b> [-0,59; -0,17] <b>0,0003</b>
MUSE	99	7,52 (6,30)	87	2,16 (3,76)	87	-5,00 (5,21)	102	6,71 (5,08)	69	3,94 (4,29)	69	-3,01 (4,14)	<b>-1,50 (0,41)</b> [-2,31; -0,70] <b>0,0003</b>	<b>-0,49 (0,14)</b> [-0,77; -0,21] <b>0,0006</b>
<b>CLASI-Schadens-Score-Reduktion</b>														
TULIP-1+ TULIP-2+ MUSE	459	2,14 (4,78)	383	1,63 (4,30)	383	-0,70 (3,04)	468	2,02 (4,75)	360	1,62 (4,42)	360	-0,29 (2,05)	-0,19 (0,12) [-0,43; 0,05] 0,1140	-0,10 (0,07) [-0,23; 0,03] 0,1394
TULIP-1	180	1,97 (4,38)	143	0,89 (2,09)	143	-1,27 (3,69)	184	1,80 (4,08)	150	1,25 (3,21)	150	-0,51 (1,97)	-0,40 (0,20) [-0,80; 0,01] 0,0534	-0,19 (0,11) [-0,40; 0,02] 0,0712
TULIP-2	180	2,32 (5,34)	153	2,32 (5,79)	153	-0,29 (2,68)	182	1,96 (4,63)	141	1,64 (4,32)	141	0,01 (1,77)	-0,17 (0,18) [-0,52; 0,18] 0,3326	-0,09 (0,11) [-0,30; 0,11] 0,3783

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Anifrolumab-Arm						zVT-Arm						Behandlungs- effekt	
	N	Ausgangs- wert MW (SD)	N	End- wert MW (SD)	N	Ver- ände- rung MW (SD)	N	Ausgangs- wert MW (SD)	N	End- wert MW (SD)	N	Ver- ände- rung MW (SD)	Veränderung adj. MW (SE) [95%-KI] p-Wert	Hedges' g (SE) [95%-KI] p-Wert
MUSE	99	2,10 (4,40)	87	1,64 (3,70)	87	-0,48 (2,24)	102	2,50 (5,95)	69	2,38 (6,42)	69	-0,41 (2,64)	0,10 (0,23) [-0,35; 0,55] 0,6719	0,06 (0,14) [-0,22; 0,33] 0,6843
<p>Ein MMRM wurde mit fixen Effekten für die Baseline-Werte, Behandlungsgruppe, Visite, Interaktion zwischen Behandlung und Visite und den Stratifizierungsvariablen berechnet. N ist definiert als Anzahl Patienten im MMRM-Model, d.h. Patienten mit vorhandenen Baseline-Werten und zumindest einem vorhandenen post-Baseline-Wert. Eine approximierte SD wurde für jeden Arm berechnet, basierend auf dem SE vom LS mean um eine gepoolte SD für Hedges'g zu erhalten. Stratifizierungsfaktoren: SLEDAI-2K Score zum Screening (&lt;10 Punkte vs. ≥10 Punkte), OCS-Dosis zu Woche 0 (&lt;10 mg/Tag vs. ≥10 mg/Tag Prednison oder Äquivalent) und Typ I Interferon Gensignaturtestergebnis zum Screening (hoch vs. niedrig). Für die Meta-Analyse wurde zusätzlich nach Studie (TULIP-1, TULIP-2, MUSE) stratifiziert. CLASI: <i>Cutaneous Lupus Disease Area and Severity Index</i>; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; LS: <i>Least Squares</i>; MMRM: <i>Mixed Model Repeated Measurement</i>; MW: Mittelwert; OCS: Orales Kortikosteroid; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SLEDAI: Systemischer Lupus erythematoses Krankheitsaktivitäts-Index; SLEDAI-2K: SLEDAI – <i>Revised Version</i>; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.</p>														

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

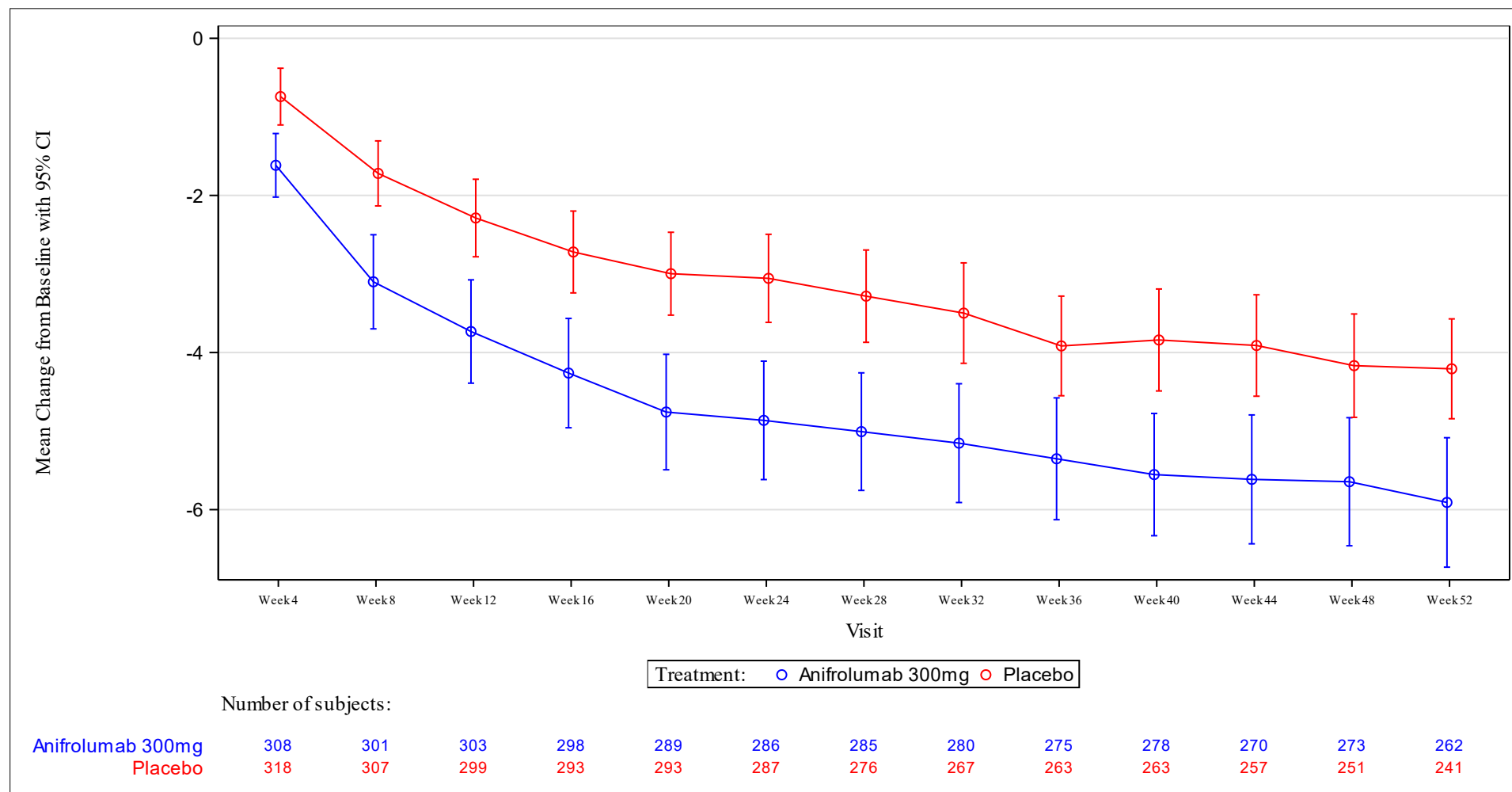


Abbildung 4-73: Verlauf über die Zeit für den Endpunkt CLASI-Aktivitäts-Score (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente)

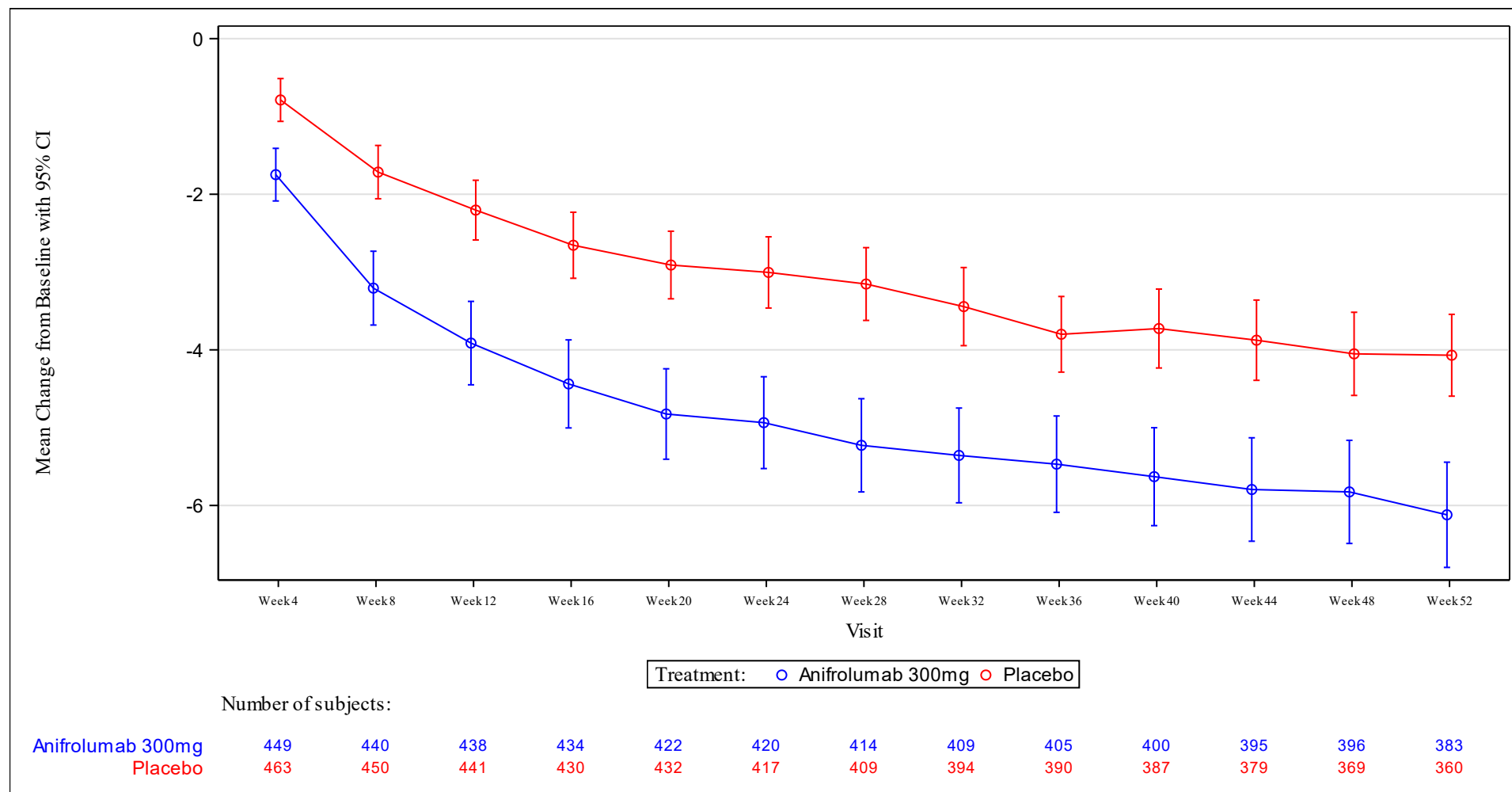


Abbildung 4-74: Verlauf über die Zeit für den Endpunkt CLASI-Aktivitäts-Score (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population)

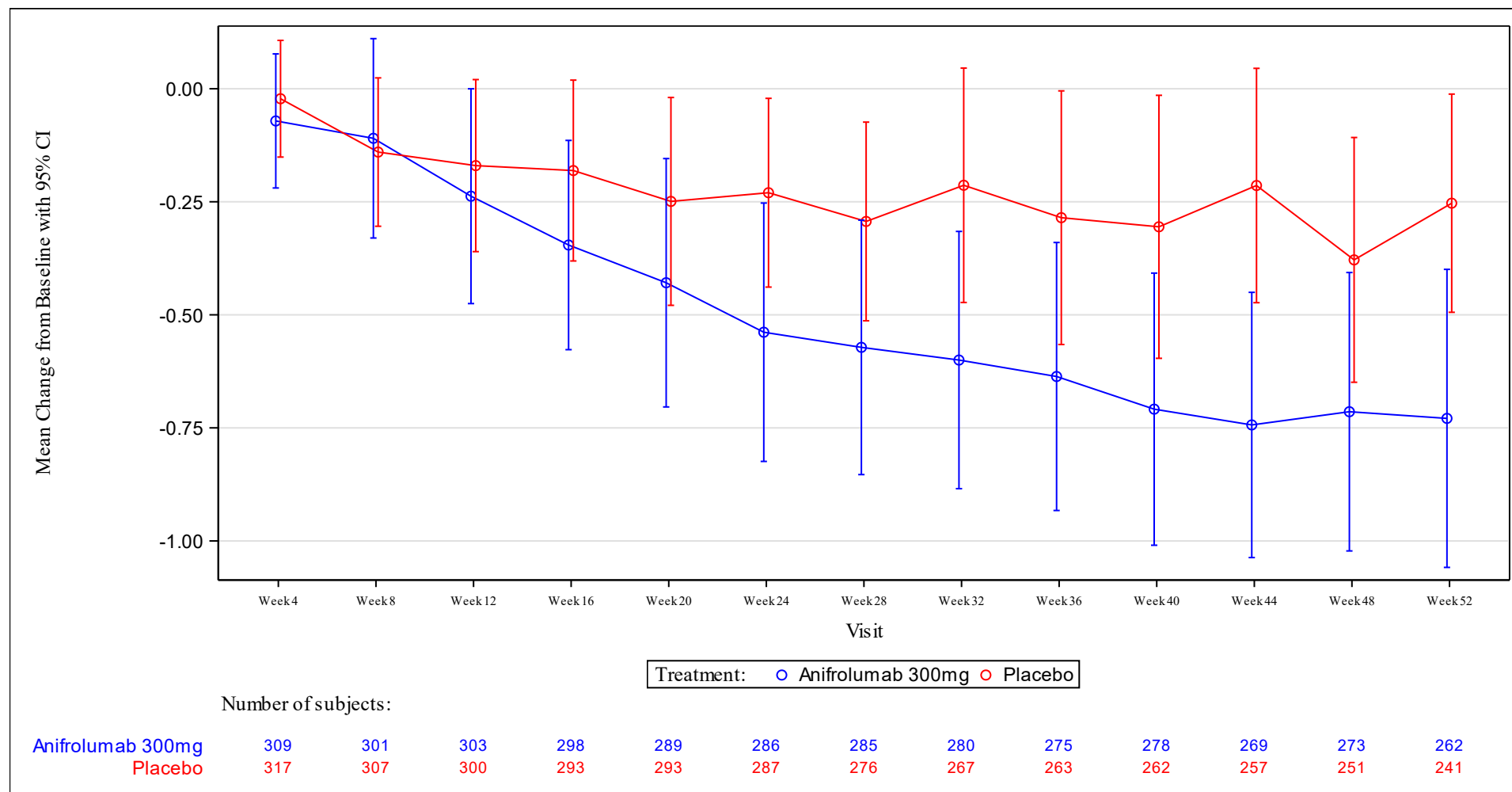


Abbildung 4-75: Verlauf über die Zeit für den Endpunkt CLASI-Schadens-Score (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente)

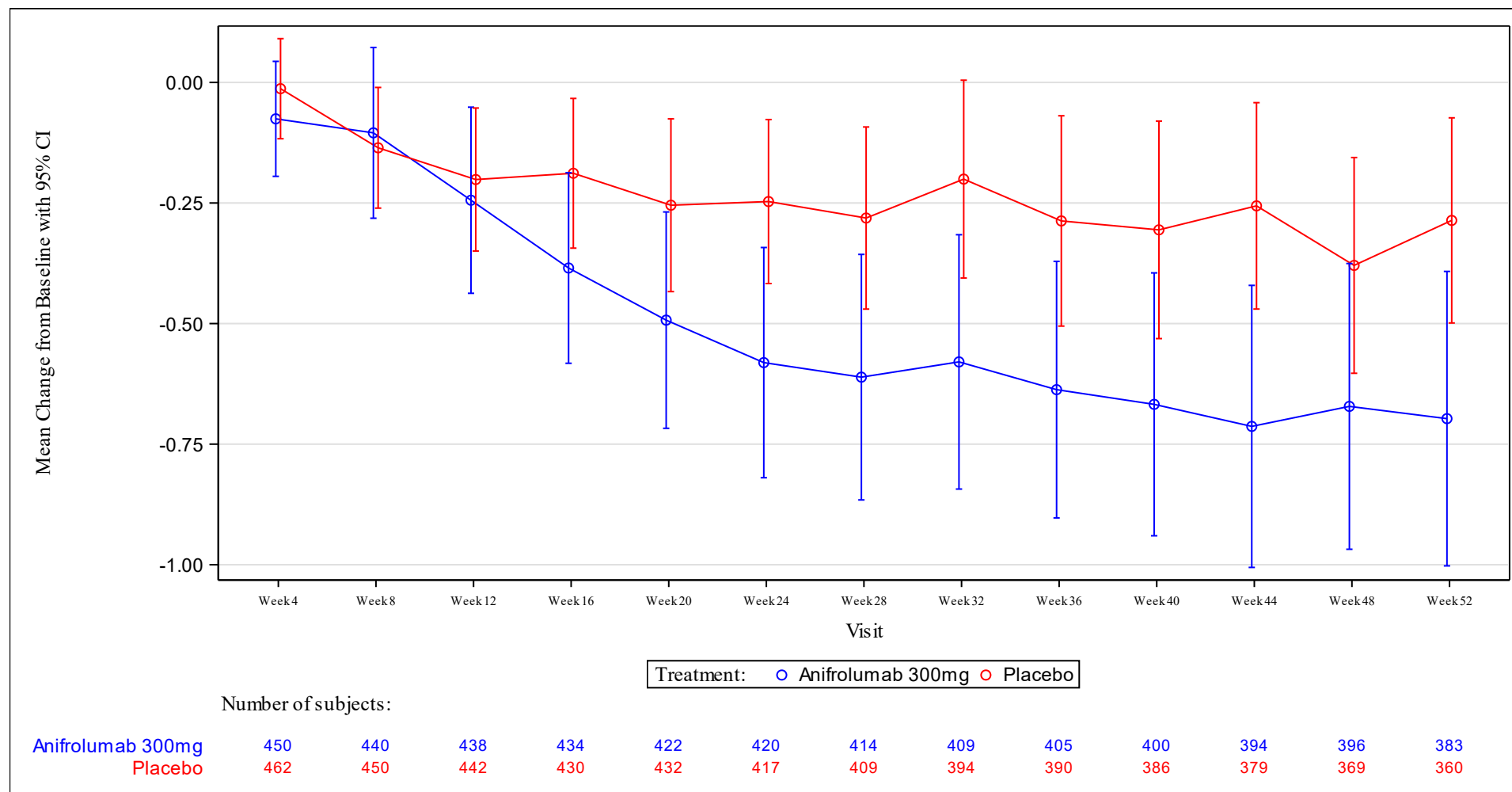


Abbildung 4-76: Verlauf über die Zeit für den Endpunkt CLASI-Schadens-Score (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population)



Für die Auswertung CLASI-Aktivitäts-Score ergibt sich in der Meta-Analyse eine adjustierte Mittelwertsdifferenz von -1,40 (95%-KI: -1,96; -0,85;  $p < 0,0001$ ) für die Population, die in Deutschland zugelassene Medikamente erhielt. Der Behandlungsunterschied ist statistisch signifikant und klinisch relevant zugunsten von Anifrolumab. Das Hedges' g beträgt -0,36 (95%-KI: -0,52; -0,20;  $p < 0,0001$ ).

Für die ITT-Population ergibt sich bei der Auswertung CLASI-Aktivitäts-Score in der Meta-Analyse eine adjustierte Mittelwertsdifferenz von -1,54 (95%-KI: -1,98; -1,09;  $p < 0,0001$ ). Der Behandlungsunterschied ist statistisch signifikant und klinisch relevant zugunsten von Anifrolumab. Das Hedges' g beträgt -0,40 (95%-KI: -0,53; -0,27;  $p < 0,0001$ ).

Für die Auswertung CLASI-Schadens-Score ergibt sich in der Meta-Analyse eine adjustierte Mittelwertsdifferenz von -0,22 (95%-KI: -0,50; 0,06;  $p = 0,1214$ ) für die Population, die in Deutschland zugelassene Medikamente erhielt. Der Behandlungsunterschied ist nicht statistisch signifikant. Das Hedges' g beträgt -0,11 (95%-KI: -0,27; 0,04;  $p = 0,1491$ ).

Für die ITT-Population ergibt sich bei der Auswertung CLASI-Schadens-Score in der Meta-Analyse eine adjustierte Mittelwertsdifferenz von -0,19 (95%-KI: -0,43; 0,05;  $p = 0,1140$ ). Der Behandlungsunterschied ist nicht statistisch signifikant. Das Hedges' g beträgt -0,10 (95%-KI: -0,23; 0,03;  $p = 0,1394$ ).

#### CLASI-Fazit:

Für den Endpunkt CLASI zeigte die MMRM-Analyse eine statistisch signifikante und klinisch relevante Reduktion des Aktivitäts-Scores.

Tabelle 4-139: Rücklaufquoten für den Endpunkt CLASI-Score aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente)

Charakteristika	TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population		TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente	
	Anifrolumab-Arm N=459	zVT-Arm N=468	Anifrolumab-Arm N=315	zVT-Arm N=321
<b>CLASI-Aktivitäts-Score-Reduktion</b>				
Baseline	459 (100,0)	468 (100,0)	315 (100,0)	321 (100,0)
Woche 4	449 (97,8)	463 (98,9)	308 (97,8)	318 (99,1)
Woche 8	440 (95,9)	450 (96,2)	301 (95,6)	307 (95,6)
Woche 12	438 (95,6)	441 (94,2)	303 (96,5)	299 (93,1)
Woche 16	434 (94,8)	430 (91,9)	298 (94,9)	293 (91,3)
Woche 20	422 (92,1)	432 (92,3)	289 (92,0)	293 (91,3)
Woche 24	420 (91,7)	417 (89,1)	286 (91,1)	287 (89,4)
Woche 28	414 (90,4)	409 (87,4)	285 (90,8)	276 (86,0)

Charakteristika	TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population		TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente	
	Anifrolumab-Arm N=459	zVT-Arm N=468	Anifrolumab-Arm N=315	zVT-Arm N=321
Woche 32	409 (89,5)	394 (84,2)	280 (89,2)	267 (83,2)
Woche 36	405 (88,6)	390 (83,3)	275 (87,6)	263 (81,9)
Woche 40	400 (87,5)	387 (82,9)	278 (88,5)	263 (82,2)
Woche 44	395 (86,4)	379 (81,2)	270 (86,0)	257 (80,3)
Woche 48	396 (86,7)	369 (79,0)	273 (86,9)	251 (78,4)
Woche 52	383 (83,8)	360 (77,1)	262 (83,4)	241 (75,3)
<b>CLASI-Schadens-Score-Reduktion</b>				
Baseline	459 (100,0)	468 (100,0)	315 (100,0)	321 (100,0)
Woche 4	450 (98,0)	462 (98,7)	309 (98,1)	317 (98,8)
Woche 8	440 (95,9)	450 (96,2)	301 (95,6)	307 (95,6)
Woche 12	438 (95,6)	442 (94,4)	303 (96,5)	300 (93,5)
Woche 16	434 (94,8)	430 (91,9)	298 (94,9)	293 (91,3)
Woche 20	422 (92,1)	432 (92,3)	289 (92,0)	293 (91,3)
Woche 24	420 (91,7)	417 (89,1)	286 (91,1)	287 (89,4)
Woche 28	414 (90,4)	409 (87,4)	285 (90,8)	276 (86,0)
Woche 32	409 (89,5)	394 (84,2)	280 (89,2)	267 (83,2)
Woche 36	405 (88,6)	390 (83,3)	275 (87,6)	263 (81,9)
Woche 40	400 (87,5)	386 (82,7)	278 (88,5)	262 (81,9)
Woche 44	394 (86,2)	379 (81,2)	269 (85,7)	257 (80,3)
Woche 48	396 (86,7)	369 (79,0)	273 (86,9)	251 (78,4)
Woche 52	383 (83,8)	360 (77,1)	262 (83,4)	241 (75,3)
Bei der Kalkulation der Rücklaufquoten werden zu den jeweiligen Zeitpunkten die verstorbenen Patienten von den Patienten unter Risiko (N) abgezogen CLASI: Cutaneous Lupus Disease Area and Severity Index; ITT: Intention to Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.				

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum*

*einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

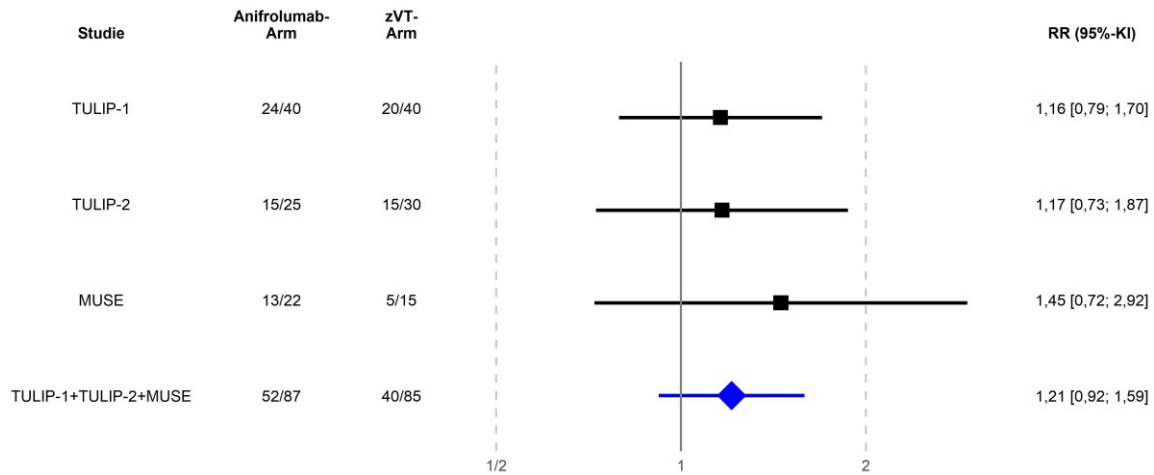


Abbildung 4-77: Forest-Plot für den Endpunkt  $\geq 50\%$  Reduktion des CLASI-Aktivitäts-Score (TULIP-1, TULIP-2, MUSE, TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente)

Der Interaktions-p-Wert zwischen den Studien betrug  $p=0,6690$

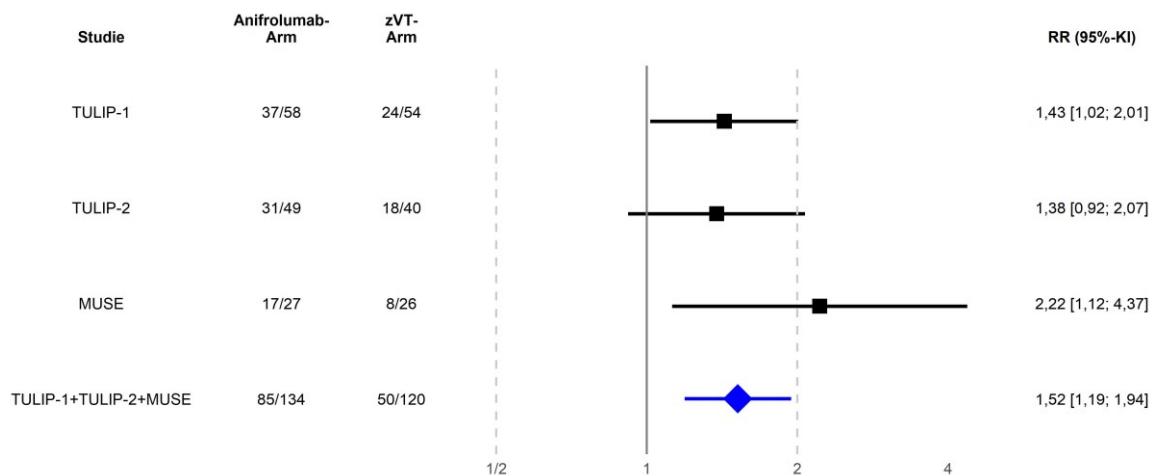


Abbildung 4-78: Forest-Plot für den Endpunkt  $\geq 50\%$  Reduktion des CLASI-Aktivitäts-Score (TULIP-1, TULIP-2, MUSE, TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population)

Der Interaktions-p-Wert zwischen den Studien betrug  $p=0,5921$

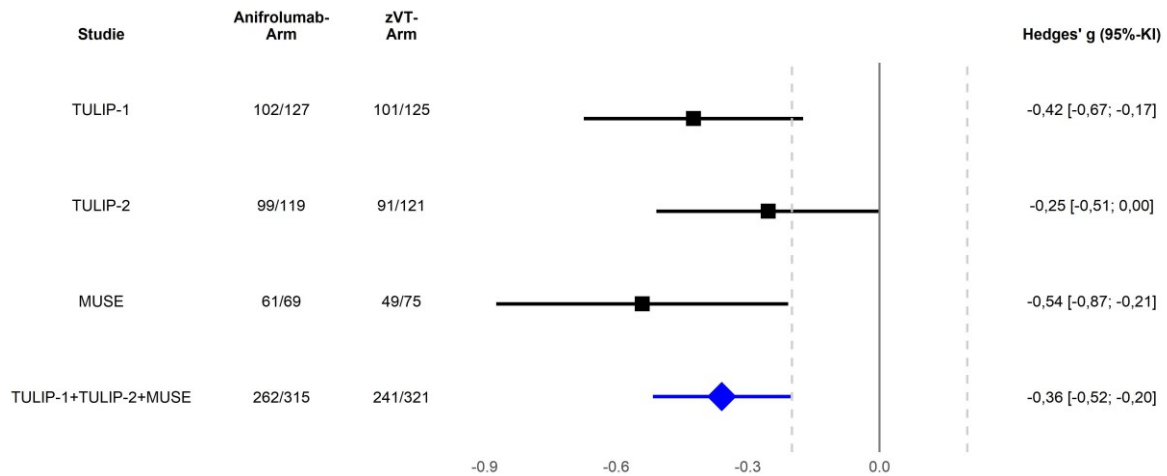


Abbildung 4-79: Forest-Plot für den Endpunkt CLASI-Aktivitäts-Score-Reduktion (TULIP-1, TULIP-2, MUSE, TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente)

Der Interaktions-p-Wert zwischen den Studien betrug  $p=0,5702$

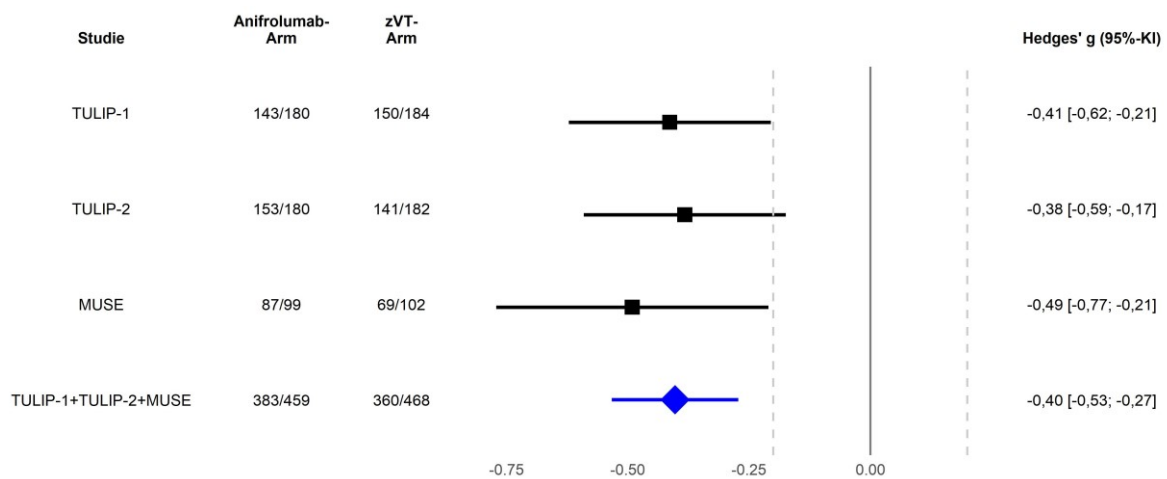


Abbildung 4-80: Forest-Plot für den Endpunkt CLASI-Aktivitäts-Score-Reduktion (TULIP-1, TULIP-2, MUSE, TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population)

Der Interaktions-p-Wert zwischen den Studien betrug  $p=0,9821$

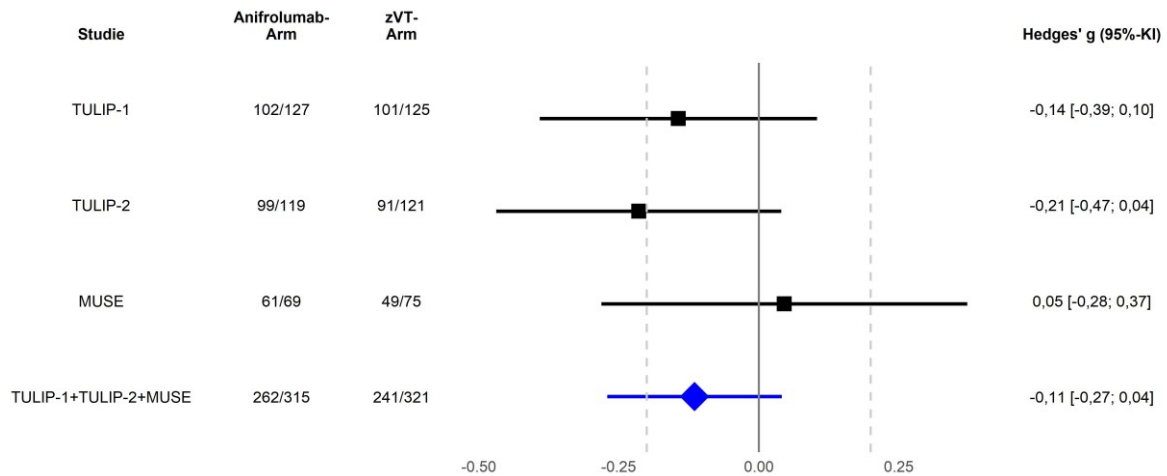


Abbildung 4-81: Forest-Plot für den Endpunkt CLASI-Schadens-Score-Reduktion (TULIP-1, TULIP-2, MUSE, TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente)

Der Interaktions-p-Wert zwischen den Studien betrug  $p=0,4830$

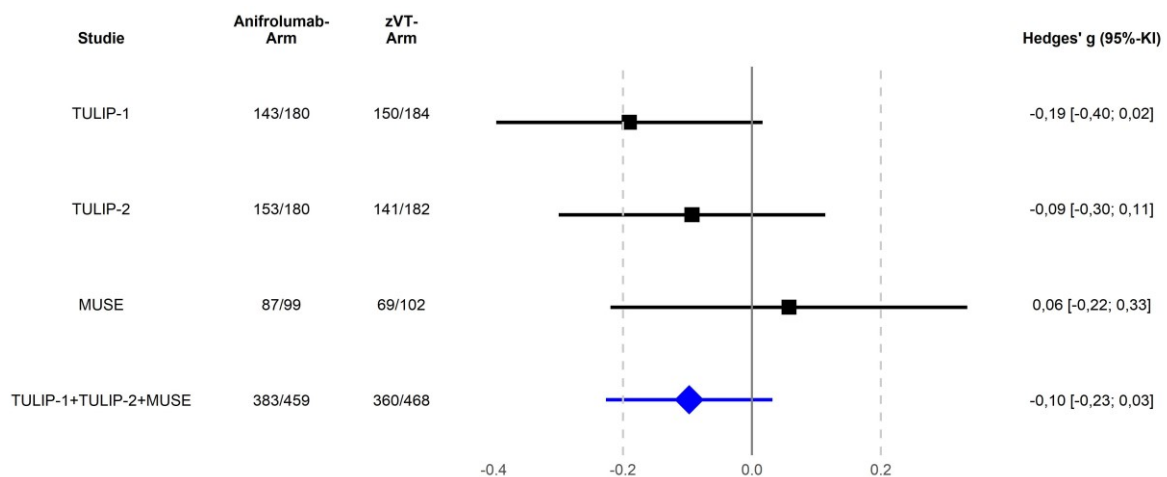


Abbildung 4-82: Forest-Plot für den Endpunkt CLASI-Schadens-Score-Reduktion (TULIP-1, TULIP-2, MUSE, TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population)

Der Interaktions-p-Wert zwischen den Studien betrug  $p=0,2735$

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargestellt.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### 4.3.1.3.1.2.12 Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index (SDI)

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-140: Operationalisierung von SDI

Studie	Operationalisierung
TULIP-1	<p>Der SLICC/ACR Damage Index (SDI) erfasst irreversible Organschäden bei PatientInnen mit SLE, die nach Krankheitsbeginn auftreten. Die Schäden werden dabei einem von zwölf Organsystemen zugeordnet. Der SDI-Score wird als die Summe der Schadens-Scores für alle zwölf Organsysteme berechnet.</p> <p>Die zwölf Organsysteme entsprechen (mögliche Scores): Peripheres Gefäßsystem (0 bis 5), Augensystem (0 bis 2), neuropsychiatrisches System (0 bis 6), Nierensystem (0 bis 3), Lungensystem (0 bis 5), kardiovaskuläres System (0 bis 6), gastrointestinales System (0 bis 6), muskuloskelettales System (0 bis 7), Hautsystem (0 bis 3), endokrines System (Diabetes) (0 bis 1), gonadales System (0 bis 1) und malignes System (0 bis 2). Ein Schaden nach dem SDI-Score ist definiert als ein SDI-Gesamtscore <math>\geq 1</math>. Dementsprechend ist kein Schaden definiert als ein SDI-Gesamtscore=0. Der Gesamtscore wird als Summe der einzelnen Scores für Organsysteme berechnet und reicht von 0 bis 47 Punkte.</p> <p><b>Präsentierte Analysen:</b>  <b>Veränderung zu Baseline</b></p> <p>Zur Analyse des Endpunkts wird ein MMRM mit fixen Effekten für die Baseline-Werte, Behandlungsgruppe, Visite, Interaktion zwischen Behandlung und Visite und den Stratifizierungsvariablen berechnet. Zusätzlich wird das Hedges' g dargestellt.</p> <p>Der Verlauf der Werte über die Zeit wird grafisch dargestellt.</p>
TULIP-2	Die Analyse erfolgte analog zur Studie TULIP-1.
MUSE	Die Analyse erfolgte analog zur Studie TULIP-1.
TULIP SLE LTE	Die Analyse erfolgte analog zur Studie TULIP-1.
<p>ACR: American College of Rheumatology; MMRM: Mixed Model Repeated Measurement; SDI: Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index; SLE: Systemischer Lupus erythematodes; SLICC: Systemic Lupus International Collaborating Clinics.</p>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-141: Bewertung des Verzerrungspotenzials für SDI in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
TULIP-1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
TULIP-2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
MUSE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
TULIP SLE LTE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: <i>Intention to Treat</i> ; SDI: <i>Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index</i> ; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Bei den Studien TULIP-1 und TULIP-2 handelt es sich um multizentrische, doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte, parallele Studien, in welchen Anifrolumab und Placebo für Prüfer und PatientInnen nicht unterscheidbar waren.

MUSE ist eine doppelblinde Studie, in der Anifrolumab und Placebo identisch etikettiert wurden und somit nicht unterscheidbar waren. Daher konnten weder die PatientInnen noch Prüfer, Studienpersonal und der Sponsor Kenntnis über die verabreichte Therapie erlangen. Diese verblieben über den gesamten Studienzeitraum verblindet.

PatientInnen, die die Teilnahme an der 52-wöchigen Studie TULIP-1 oder Studie TULIP-2 abgeschlossen haben, gewillt waren, die Behandlung fortzusetzen, und alle Einschlusskriterien erfüllten, konnten an der TULIP SLE LTE teilnehmen. Die Zuteilung der PatientInnen zu einem Behandlungsarm erfolgte mit einem IVRS/IWRS im ungefähren Verhältnis zwischen Anifrolumab 300 mg und Placebo von 4:1. PatientInnen, die vorher schon eine Anifrolumab Behandlung (in jeglicher Dosierung) erhielten, wurden weiterhin verblindet mit Anifrolumab (300 mg) behandelt. PatientInnen, die vorher ein Placebo erhielten, wurden mit einem IVRS/IWRS im Verhältnis 1:1 auf Anifrolumab 300 mg:Placebo neu randomisiert.

Die Studie TULIP SLE LTE war ursprünglich komplett doppelblind. Beim Abschluss und Entblindung der Studien TULIP-1 und TULIP-2 wurde dem Sponsor die Zuteilung der PatientInnen zu einem Behandlungsarm (für die meisten PatientInnen) bekannt. Das gesamte Personal, das bei der CRO in die Auswertung der Studie involviert war, blieb verblindet, nur AstraZeneca war entblindet zusammen mit wenigen Statistikern/Programmierern bei der CRO. Nach Entblindung der Studie TULIP SLE LTE (30. April 2020) wurde dem Sponsor die Zuteilung der PatientInnen zu dem Behandlungsarm bekannt. Das gesamte Personal, das bei der CRO in die Auswertung der Studie involviert war, sowie die Prüfer, das

Prüfzentrumspersonal und die PatientInnen blieben verblindet. Prozesse wurden aufgesetzt, um dem potenziellen Einfluss, der mit der Entblindung der Daten während einer laufenden Studie verbunden ist, zu minimieren.

Das SDI wurde als Wirksamkeitsendpunkt berichtet. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population. Die Einschränkung auf in Deutschland zugelassene Medikamente in einer der dargestellten Subpopulationen hat aus Sicht von AstraZeneca keinen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial. Dies begründet sich auf die gleichmäßige Verteilung der Patienten auf Anifrolumab bzw. auf die zVT bezogen auf die Demografie und die Baseline-Merkmale und damit auch auf die zur Randomisierung verwendeten Stratifizierungsfaktoren. Für die Analyse des Endpunkts SDI ergibt sich daher kein Hinweis auf ein mögliches Verzerrungspotenzial.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*



Tabelle 4-142: Veränderung des SDI-Scores (MMRM-Analyse) im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, TULIP-1, TULIP-2, MUSE, TULIP SLE LTE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente)

Studie	Anifrolumab-Arm						zVT-Arm						Behandlungseffekt	
	N	Ausgangswert MW (SD)	N	Endwert MW (SD)	N	Veränderung MW (SD)	N	Ausgangswert MW (SD)	N	Endwert MW (SD)	N	Veränderung MW (SD)	Veränderung adj. MW (SE) [95%-KI] p-Wert	Hedges' g (SE) [95%-KI] p-Wert
<b>SDI-Score</b>														
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	309	0,57 (0,98)	254	0,64 (1,00)	251	0,05 (0,41)	313	0,60 (0,99)	238	0,57 (0,97)	230	0,02 (0,32)	0,01 (0,03) [-0,04; 0,06] 0,7331	0,03 (0,08) [-0,14; 0,19] 0,7657
TULIP-1	121	0,62 (1,13)	95	0,66 (1,10)	92	0,04 (0,25)	117	0,72 (1,05)	100	0,70 (1,05)	92	0,03 (0,18)	0,04 (0,03) [-0,02; 0,09] 0,1682	0,16 (0,14) [-0,11; 0,42] 0,2485
TULIP-2	119	0,44 (0,79)	98	0,57 (0,89)	98	0,08 (0,31)	121	0,45 (0,73)	88	0,44 (0,74)	88	0,07 (0,25)	-0,01 (0,03) [-0,06; 0,04] 0,7037	-0,05 (0,14) [-0,31; 0,22] 0,7298
MUSE	69	0,72 (0,98)	61	0,70 (1,01)	61	0,00 (0,66)	75	0,67 (1,23)	50	0,54 (1,15)	50	-0,08 (0,53)	0,00 (0,10) [-0,19; 0,19] 0,9967	0,00 (0,17) [-0,34; 0,34] 0,9970
TULIP SLE LTE	245	0,52 (0,97)	199	0,60 (0,98)	198	0,06 (0,28)	244	0,58 (0,91)	189	0,58 (0,92)	187	0,04 (0,23)	0,03 (0,05) [-0,06; 0,12] 0,5398	0,06 (0,09) [-0,13; 0,24] 0,5392

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Anifrolumab-Arm						zVT-Arm						Behandlungs- effekt	
	N	Ausgangswert MW (SD)	N	Endwert MW (SD)	N	Veränderung MW (SD)	N	Ausgangswert MW (SD)	N	Endwert MW (SD)	N	Veränderung MW (SD)	Veränderung adj. MW (SE) [95%-KI] p-Wert	Hedges' g (SE) [95%-KI] p-Wert
<p>Ein MMRM wurde mit fixen Effekten für die Baseline-Werte, Behandlungsgruppe, Visite, Interaktion zwischen Behandlung und Visite und den Stratifizierungsvariablen berechnet. N ist definiert als Anzahl Patienten im MMRM-Modell, d.h. Patienten mit vorhandenen Baseline-Werten und zumindest einem vorhandenen post-Baseline-Wert. Eine approximierete SD wurde für jeden Arm berechnet, basierend auf dem SE vom LS mean um eine gepoolte SD für Hedges' g zu erhalten. Stratifizierungsfaktoren: SLEDAI-2K Score zum Screening (&lt;10 Punkte vs. ≥10 Punkte), OCS-Dosis zu Woche 0 (&lt;10 mg/Tag vs. ≥10 mg/Tag Prednison oder Äquivalent) und Typ I Interferon Gensignaturtestergebnis zum Screening (hoch vs. niedrig). Für die Meta-Analyse wurde zusätzlich nach Studie (TULIP-1, TULIP-2, MUSE) stratifiziert                      ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; LS: <i>Least Squares</i>; LTE: <i>Long-term Extension</i>; MMRM: <i>Mixed Model Repeated Measurement</i>; MW: Mittelwert; OCS: Orales Kortikosteroid; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SDI: <i>Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index</i>; SE: Standardfehler; SLE: Systemischer Lupus erythematodes; SLEDAI: Systemischer Lupus erythematodes Krankheitsaktivitäts-Index; SLEDAI-2K: SLEDAI – <i>Revised Version</i>; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.</p>														

Tabelle 4-143: Veränderung des SDI-Scores (MMRM-Analyse) im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, TULIP-1, TULIP-2, MUSE, TULIP SLE LTE, ITT-Population)

Studie	Anifrolumab-Arm						zVT-Arm						Behandlungs- effekt	
	N	Ausgangswert MW (SD)	N	Endwert MW (SD)	N	Veränderung MW (SD)	N	Ausgangswert MW (SD)	N	Endwert MW (SD)	N	Veränderung MW (SD)	Veränderung adj. MW (SE) [95%-KI] p-Wert	Hedges' g (SE) [95%-KI] p-Wert
<b>SDI-Score</b>														
TULIP-1+ TULIP-2+ MUSE	449	0,59 (1,02)	373	0,67 (1,03)	367	0,05 (0,38)	453	0,58 (0,97)	353	0,54 (0,93)	340	0,02 (0,31)	0,01 (0,02) [-0,03; 0,05] 0,5387	0,04 (0,07) [-0,10; 0,17] 0,5942

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Anifrolumab-Arm						zVT-Arm						Behandlungs- effekt	
	N	Ausgangswert MW (SD)	N	Endwert MW (SD)	N	Veränderung MW (SD)	N	Ausgangswert MW (SD)	N	Endwert MW (SD)	N	Veränderung MW (SD)	Veränderung adj. MW (SE) [95%-KI] p-Wert	Hedges' g (SE) [95%-KI] p-Wert
TULIP-1	170	0,66 (1,16)	134	0,71 (1,10)	128	0,05 (0,29)	169	0,66 (0,98)	147	0,65 (0,98)	134	0,03 (0,17)	0,04 (0,02) [0,00; 0,08] 0,0812	0,16 (0,11) [-0,06; 0,39] 0,1496
TULIP-2	180	0,50 (0,91)	152	0,64 (1,01)	152	0,09 (0,30)	182	0,47 (0,79)	136	0,42 (0,74)	136	0,06 (0,24)	0,00 (0,02) [-0,04; 0,04] 0,9531	-0,01 (0,11) [-0,22; 0,21] 0,9592
MUSE	99	0,66 (0,96)	87	0,64 (0,98)	87	-0,01 (0,56)	102	0,67 (1,21)	70	0,54 (1,13)	70	-0,09 (0,53)	-0,01 (0,07) [-0,16; 0,13] 0,8752	-0,02 (0,15) [-0,31; 0,27] 0,8839
TULIP SLE LTE	359	0,58 (1,04)	295	0,66 (1,04)	294	0,07 (0,30)	362	0,56 (0,89)	286	0,54 (0,87)	283	0,04 (0,25)	0,02 (0,04) [-0,05; 0,09] 0,5996	0,04 (0,08) [-0,11; 0,19] 0,5989

Ein MMRM wurde mit fixen Effekten für die Baseline-Werte, Behandlungsgruppe, Visite, Interaktion zwischen Behandlung und Visite und den Stratifizierungsvariablen berechnet. N ist definiert als Anzahl Patienten im MMRM-Modell, d.h. Patienten mit vorhandenen Baseline-Werten und zumindest einem vorhandenen post-Baseline-Wert. Eine approximierete SD wurde für jeden Arm berechnet, basierend auf dem SE vom LS mean um eine gepoolte SD für Hedges'g zu erhalten. Stratifizierungsfaktoren: SLEDAI-2K Score zum Screening (<10 Punkte vs. ≥10 Punkte), OCS-Dosis zu Woche 0 (<10 mg/Tag vs. ≥10 mg/Tag Prednison oder Äquivalent) und Typ I Interferon Gensignaturtestergebnis zum Screening (hoch vs. niedrig). Für die Meta-Analyse wurde zusätzlich nach Studie (TULIP-1, TULIP-2, MUSE) stratifiziert. ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; LS: *Least Squares*; LTE: *Long-term Extension*; MMRM: *Mixed Model Repeated Measurement*; MW: Mittelwert; OCS: Orales Kortikosteroid; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SDI: *Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index*; SE: Standardfehler; SLE: Systemischer Lupus erythematodes; SLEDAI: Systemischer Lupus erythematodes Krankheitsaktivitäts-Index; SLEDAI-2K: SLEDAI – *Revised Version*; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.

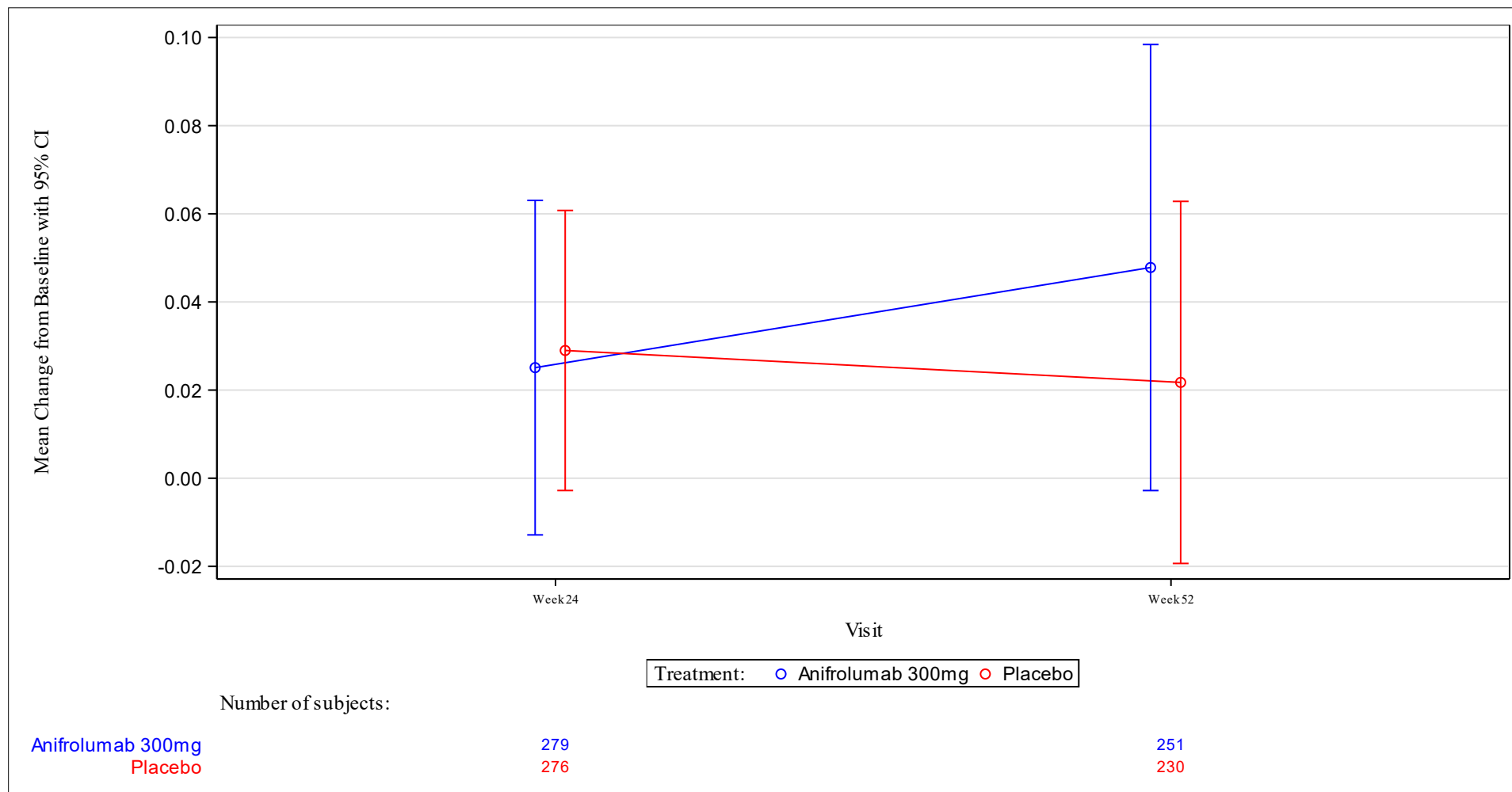


Abbildung 4-83: Verlauf über die Zeit für den Endpunkt SDI-Score (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente)

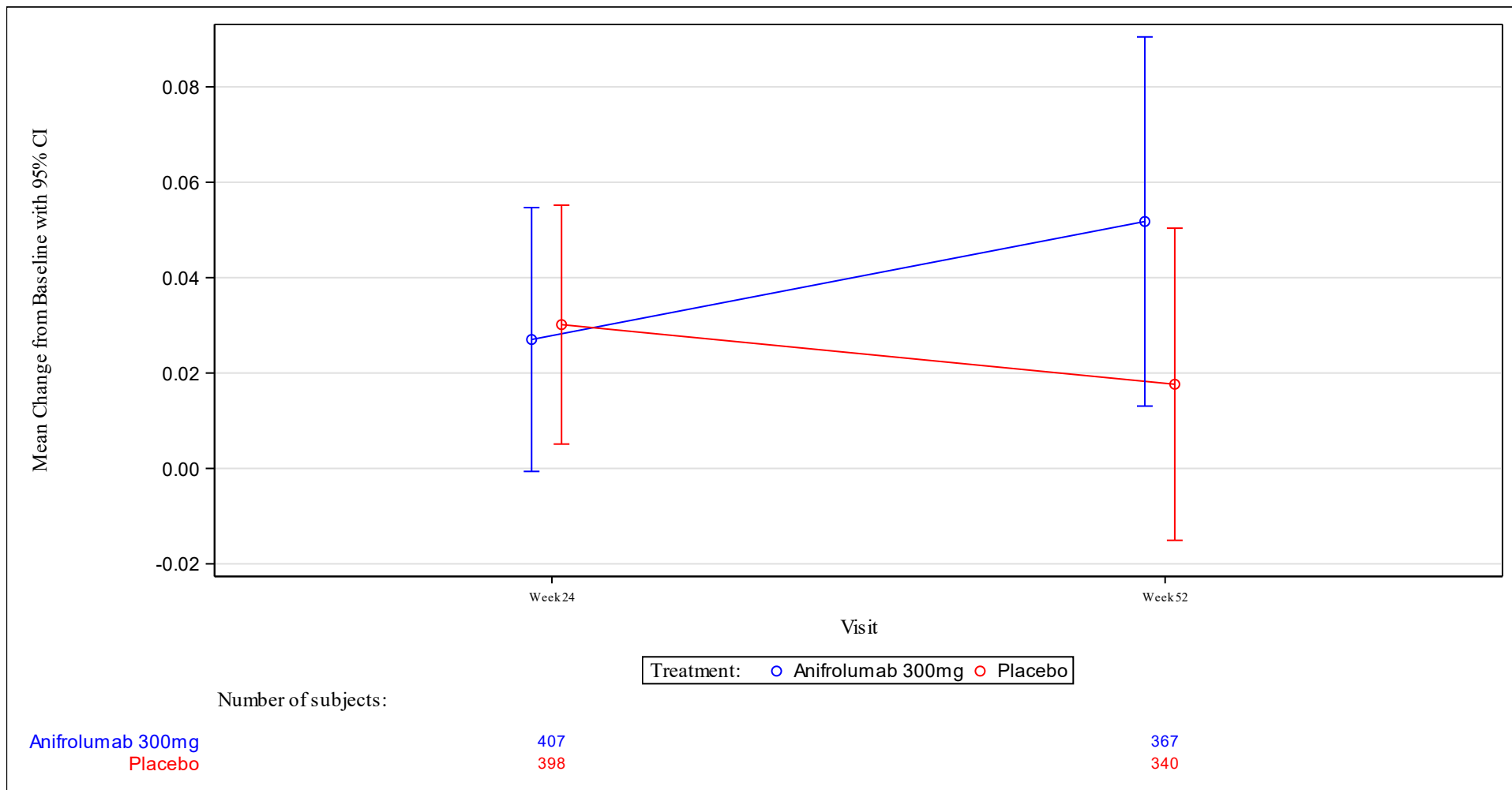


Abbildung 4-84: Verlauf über die Zeit für den Endpunkt SDI-Score (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population)

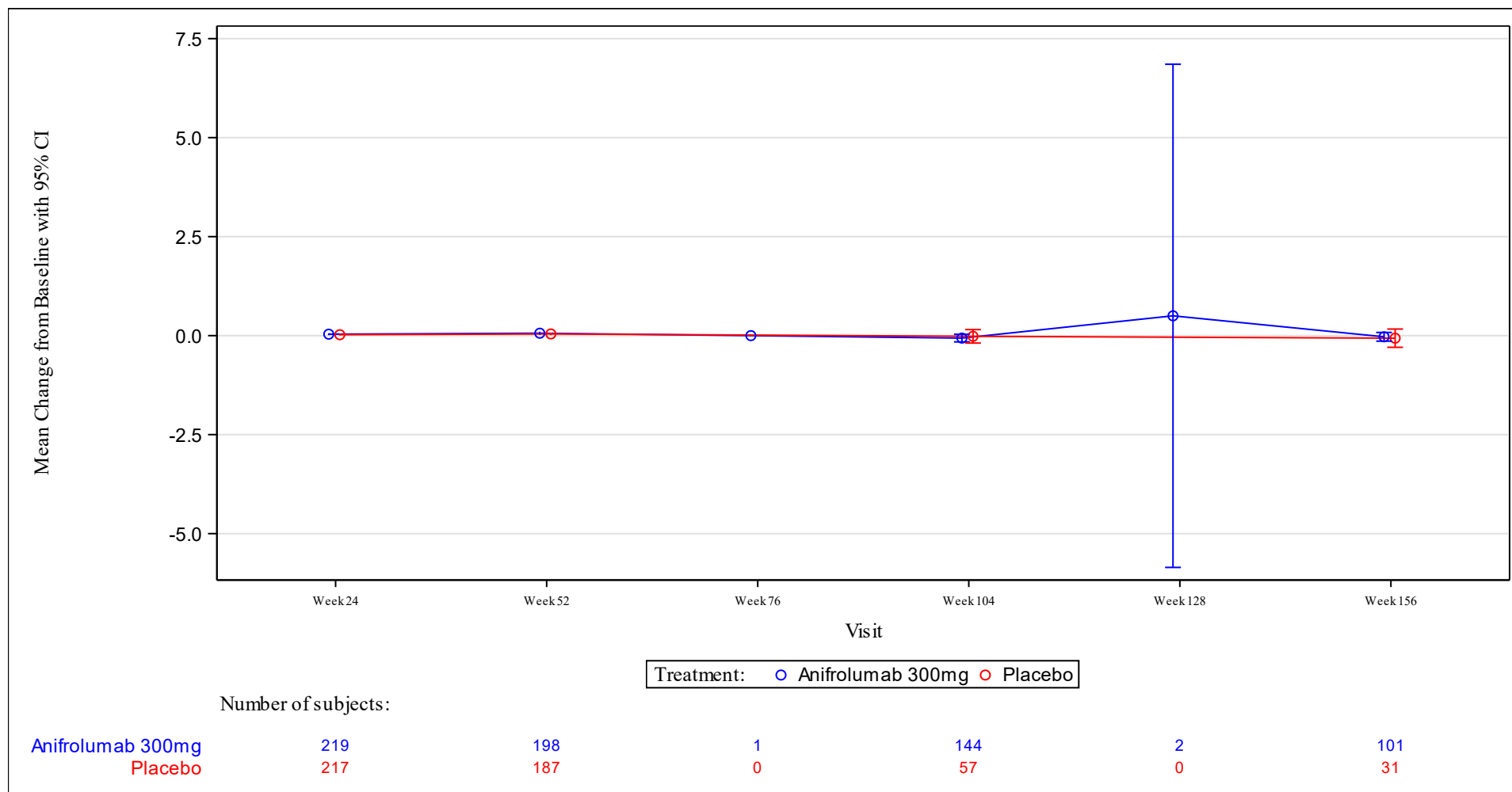


Abbildung 4-85: Verlauf über die Zeit für den Endpunkt SDI-Score (TULIP SLE LTE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente)

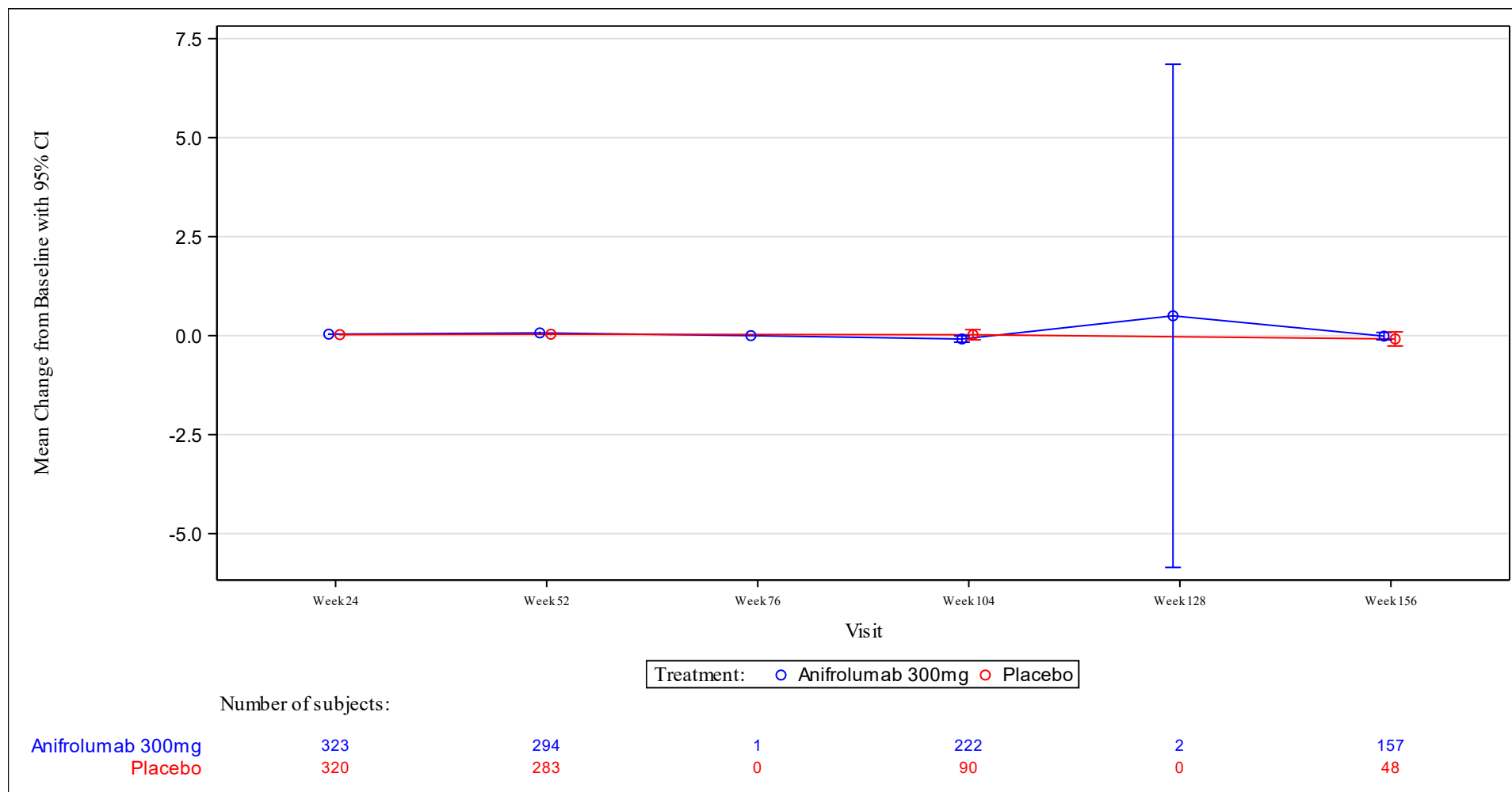


Abbildung 4-86: Verlauf über die Zeit für den Endpunkt SDI-Score (TULIP SLE LTE, ITT-Population)

Für den Endpunkt SDI-Score ergibt sich in der Meta-Analyse eine adjustierte Mittelwertsdifferenz von 0,01 (95%-KI: -0,04; 0,06; p=0,7331) für die Population, die in Deutschland zugelassene Medikamente erhielt. Der Behandlungsunterschied ist nicht statistisch signifikant.

Für die ITT-Population ergibt sich bei dem Endpunkt SDI-Score in der Meta-Analyse eine adjustierte Mittelwertsdifferenz von 0,01 (95%-KI: -0,03; 0,05; p=0,5387). Der Behandlungsunterschied ist nicht statistisch signifikant.

In der Studie TULIP SLE LTE zeigen sich in keiner Population klinisch relevante Ergebnisse.

Tabelle 4-144: Rücklaufquoten für den Endpunkt SDI-Score aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente)

Charakteristika	TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population		TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente	
	Anifrolumab-Arm N=459	zVT-Arm N=468	Anifrolumab-Arm N=315	zVT-Arm N=321
<b>SDI-Score</b>				
Baseline	449 (97,8)	453 (96,8)	309 (98,1)	313 (97,5)
Woche 24	410 (89,5)	405 (86,5)	281 (89,5)	280 (87,2)
Woche 52	373 (81,6)	353 (75,6)	254 (80,9)	238 (74,4)
Bei der Kalkulation der Rücklaufquoten werden zu den jeweiligen Zeitpunkten die verstorbenen Patienten von den Patienten unter Risiko (N) abgezogen ITT: Intention to Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SDI: <i>Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index</i> ; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.				

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*



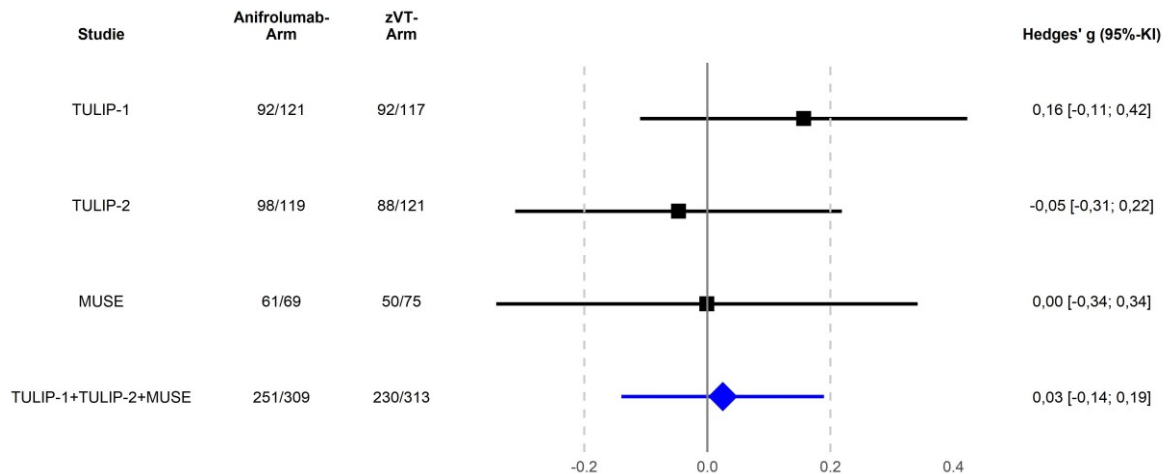


Abbildung 4-87: Forest-Plot für den Endpunkt SDI-Score (TULIP-1, TULIP-2, MUSE, TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente)

Der Interaktions-p-Wert zwischen den Studien betrug  $p=0,4530$

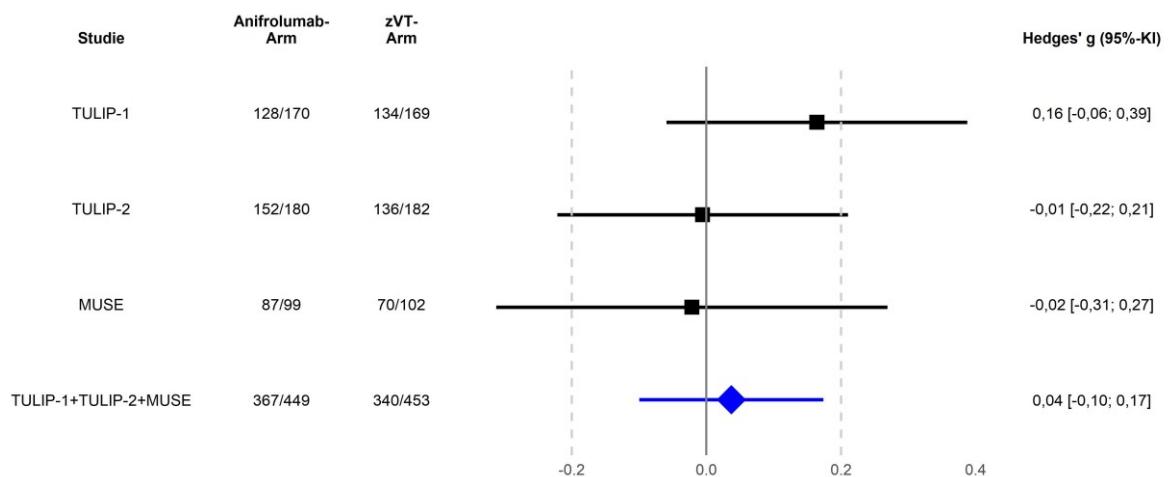


Abbildung 4-88: Forest-Plot für den Endpunkt SDI-Score (TULIP-1, TULIP-2, MUSE, TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population)

Der Interaktions-p-Wert zwischen den Studien betrug  $p=0,3967$

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargestellt.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### 4.3.1.3.1.2.13 Fatigue (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue (FACIT-F))

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-145: Operationalisierung von Fatigue (FACIT-F)

Studie	Operationalisierung
TULIP-1	<p>Der <i>Functional Assessment of Chronic Illness Therapy</i>- Fatigue (FACIT-F) ist ein von PatientInnen ausgefüllter 13 Punkte umfassender Fragebogen zur Beurteilung der Auswirkungen von Fatigue in den letzten 7 Tagen. Die Antworten reichen von 0 (überhaupt nicht) bis 4 (sehr viel). Die endgültigen Scores ergeben sich aus der Summe der zuletzt erhobenen Item-Scores und reichen von 0 bis 52. Veränderungen in den Scores &gt;3 Punkte werden als klinisch bedeutsam angesehen [189].</p> <p>Um eine Gesamtbewertung zu erhalten, bei der höhere Werte eine weniger stark ausgeprägte Symptomatik anzeigen, werden die meisten Einzelitems umgedreht, d.h. um die Punktzahl für den Gesamtscore zu erhalten, wird der dokumentierte Item-Score vom maximal möglichen Score (4) abgezogen. Die Item-Scores Antwort 5 (Ich habe Energie) und Antwort 7 (Ich bin in der Lage, meine üblichen Aktivitäten auszuführen) werden nicht umgekehrt, d.h. der endgültige Item-Score ist derselbe wie der dokumentierte Item-Score. Der FACIT-F Gesamtscore ergibt sich aus der Summe der 13 endgültigen Item-Scores.</p> <p><b>Präsentierte Analysen:</b>  <b>Veränderung zu Baseline</b>  Zur Analyse des Endpunkts wird ein MMRM mit fixen Effekten für die Baseline-Werte, Behandlungsgruppe, Visite, Interaktion zwischen Behandlung und Visite und den Stratifizierungsvariablen berechnet. Zusätzlich wird das Hedges' g dargestellt.  Der Verlauf der Werte über die Zeit wird grafisch dargestellt.</p>
TULIP-2	Die Analyse erfolgte analog zur Studie TULIP-1.
MUSE	Die Analyse erfolgte analog zur Studie TULIP-1.
TULIP SLE LTE	Endpunkt nicht erhoben.
FACIT-F: <i>Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue</i> ; MMRM: <i>Mixed Model Repeated Measurement</i> .	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-146: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Fatigue (FACIT-F) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
TULIP-1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
TULIP-2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
MUSE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
FACIT-F: <i>Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue</i> ; ITT: <i>Intention to Treat</i> ; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Bei den Studien TULIP-1 und TULIP-2 handelt es sich um multizentrische, doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte, parallele Studien, in welchen die Behandlungsarme mit Anifrolumab oder Placebo für Prüfarzte und PatientInnen nicht unterscheidbar waren.

MUSE ist eine doppelblinde Studie, in der Anifrolumab und Placebo identisch etikettiert wurden und somit nicht unterscheidbar waren. Daher konnten weder die PatientIn noch Prüfarzte, Studienpersonal und der Sponsor Kenntnis über die verabreichte Therapie erlangen. Diese verblieben über den gesamten Studienzeitraum verblindet.

Der Endpunkt Fatigue (FACIT-F) wurde in den Studien TULIP-1, TULIP.2 und MUSE als Endpunkt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität berichtet. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population. Die Einschränkung auf in Deutschland zugelassene Medikamente in einer der dargestellten Subpopulationen hat aus Sicht von AstraZeneca keinen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial. Dies begründet sich auf die gleichmäßige Verteilung der Patienten auf Anifrolumab bzw. auf die zVT bezogen auf die Demografie und die Baseline-Merkmale und damit auch auf die zur Randomisierung verwendeten Stratifizierungsfaktoren. Für die Analyse des Endpunkts Fatigue (FACIT-F) ergibt sich daher kein Hinweis auf ein mögliches Verzerrungspotenzial.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-147: Veränderung des Fatigue (FACIT-F) (MMRM-Analyse) im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, TULIP-1, TULIP-2, MUSE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente)

Studie	Anifrolumab-Arm						zVT-Arm						Behandlungseffekt	
	N	Ausgangswert MW (SD)	N	Endwert MW (SD)	N	Veränderung MW (SD)	N	Ausgangswert MW (SD)	N	Endwert MW (SD)	N	Veränderung MW (SD)	Veränderung adj. MW (SE) [95%-KI] p-Wert	Hedges' g (SE) [95%-KI] p-Wert
<b>Fatigue (FACIT-F)</b>														
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	301	26,28 (11,97)	256	32,48 (12,43)	242	5,91 (10,70)	308	25,55 (11,81)	232	31,65 (12,73)	224	5,15 (11,29)	0,75 (0,63) [-0,50; 2,00] 0,2375	0,09 (0,08) [-0,07; 0,25] 0,2913
TULIP-1	122	24,54 (11,77)	100	31,72 (12,73)	95	7,35 (10,76)	117	27,25 (11,54)	99	32,87 (12,76)	94	5,09 (11,56)	1,68 (1,03) [-0,35; 3,70] 0,1050	0,19 (0,13) [-0,07; 0,44] 0,1526
TULIP-2	110	28,32 (12,24)	94	33,32 (11,90)	85	4,21 (10,71)	116	23,38 (10,69)	83	28,73 (11,55)	80	4,49 (10,57)	0,00 (0,97) [-1,92; 1,91] 0,9978	0,00 (0,13) [-0,26; 0,26] 0,9981
MUSE	69	26,09 (11,54)	62	32,45 (12,83)	62	6,03 (10,43)	75	26,24 (13,41)	50	34,06 (13,86)	50	6,32 (12,01)	1,08 (1,36) [-1,60; 3,76] 0,4284	0,12 (0,17) [-0,20; 0,45] 0,4638
<p>Ein MMRM wurde mit fixen Effekten für die Baseline-Werte, Behandlungsgruppe, Visite, Interaktion zwischen Behandlung und Visite und den Stratifizierungsvariablen berechnet. N ist definiert als Anzahl Patienten im MMRM-Model, d.h. Patienten mit vorhandenen Baseline-Werten und zumindest einem vorhandenen post-Baseline-Wert. Eine approximierte SD wurde für jeden Arm berechnet, basierend auf dem SE vom LS mean um eine gepoolte SD für Hedges'g zu erhalten. Stratifizierungsfaktoren: SLEDAI-2K Score zum Screening (&lt;10 Punkte vs. ≥10 Punkte), OCS-Dosis zu Woche 0 (&lt;10 mg/Tag vs. ≥10 mg/Tag Prednison oder Äquivalent) und Typ I Interferon Gensignaturtestergebnis zum Screening (hoch vs. niedrig). Für die Meta-Analyse wurde zusätzlich nach Studie (TULIP-1, TULIP-2, MUSE) stratifiziert</p> <p>FACIT-F: <i>Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue</i>; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; LS: <i>Least Squares</i>; MMRM: <i>Mixed Model Repeated Measurement</i>; MW: Mittelwert; OCS: Orales Kortikosteroid; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SLEDAI: Systemischer Lupus erythematodes Krankheitsaktivitäts-Index; SLEDAI-2K: SLEDAI – <i>Revised Version</i>; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.</p>														

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-148: Veränderung des Fatigue (FACIT-F) (MMRM-Analyse) im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, TULIP-1, TULIP-2, MUSE, ITT-Population)

Studie	Anifrolumab-Arm						zVT-Arm						Behandlungseffekt	
	N	Ausgangswert MW (SD)	N	Endwert MW (SD)	N	Veränderung MW (SD)	N	Ausgangswert MW (SD)	N	Endwert MW (SD)	N	Veränderung MW (SD)	Veränderung adj. MW (SE) [95%-KI] p-Wert	Hedges' g (SE) [95%-KI] p-Wert
<b>Fatigue (FACIT-F)</b>														
TULIP-1+ TULIP-2+ MUSE	440	25,70 (12,18)	373	31,98 (12,92)	356	5,95 (11,00)	451	25,91 (12,34)	344	31,39 (12,99)	334	4,47 (10,95)	<b>1,32 (0,53)</b> <b>[0,28; 2,36]</b> <b>0,0128</b>	<b>0,15 (0,07)</b> <b>[0,02; 0,28]</b> <b>0,0282</b>
TULIP-1	171	24,46 (11,87)	138	31,72 (12,90)	131	7,11 (10,94)	174	26,02 (12,56)	144	31,35 (13,67)	138	4,80 (11,15)	<b>1,98 (0,88)</b> <b>[0,25; 3,71]</b> <b>0,0251</b>	0,21 (0,11) [0,00; 0,42] 0,0512
TULIP-2	170	26,99 (12,49)	147	31,87 (12,44)	137	4,55 (10,76)	175	25,69 (11,41)	130	30,39 (11,62)	126	3,13 (10,37)	0,86 (0,78) [-0,67; 2,39] 0,2677	0,10 (0,11) [-0,11; 0,31] 0,3492
MUSE	99	25,62 (12,04)	88	32,57 (13,84)	88	6,41 (11,33)	102	26,12 (13,55)	70	33,31 (13,89)	70	6,23 (11,44)	1,47 (1,15) [-0,79; 3,73] 0,2007	0,17 (0,14) [-0,11; 0,45] 0,2328
<p>Ein MMRM wurde mit fixen Effekten für die Baseline-Werte, Behandlungsgruppe, Visite, Interaktion zwischen Behandlung und Visite und den Stratifizierungsvariablen berechnet. N ist definiert als Anzahl Patienten im MMRM-Model, d.h. Patienten mit vorhandenen Baseline-Werten und zumindest einem vorhandenen post-Baseline-Wert. Eine approximierte SD wurde für jeden Arm berechnet, basierend auf dem SE vom LS mean um eine gepoolte SD für Hedges'g zu erhalten. Stratifizierungsfaktoren: SLEDAI-2K Score zum Screening (&lt;10 Punkte vs. ≥10 Punkte), OCS-Dosis zu Woche 0 (&lt;10 mg/Tag vs. ≥10 mg/Tag Prednison oder Äquivalent) und Typ I Interferon Gensignaturtestergebnis zum Screening (hoch vs. niedrig). Für die Meta-Analyse wurde zusätzlich nach Studie (TULIP-1, TULIP-2, MUSE) stratifiziert</p> <p>FACIT-F: <i>Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue</i>; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; LS: <i>Least Squares</i>; MMRM: <i>Mixed Model Repeated Measurement</i>; MW: Mittelwert; OCS: Orales Kortikosteroid; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SLEDAI: Systemischer Lupus erythematodes Krankheitsaktivitäts-Index; SLEDAI-2K: SLEDAI – <i>Revised Version</i>; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.</p>														

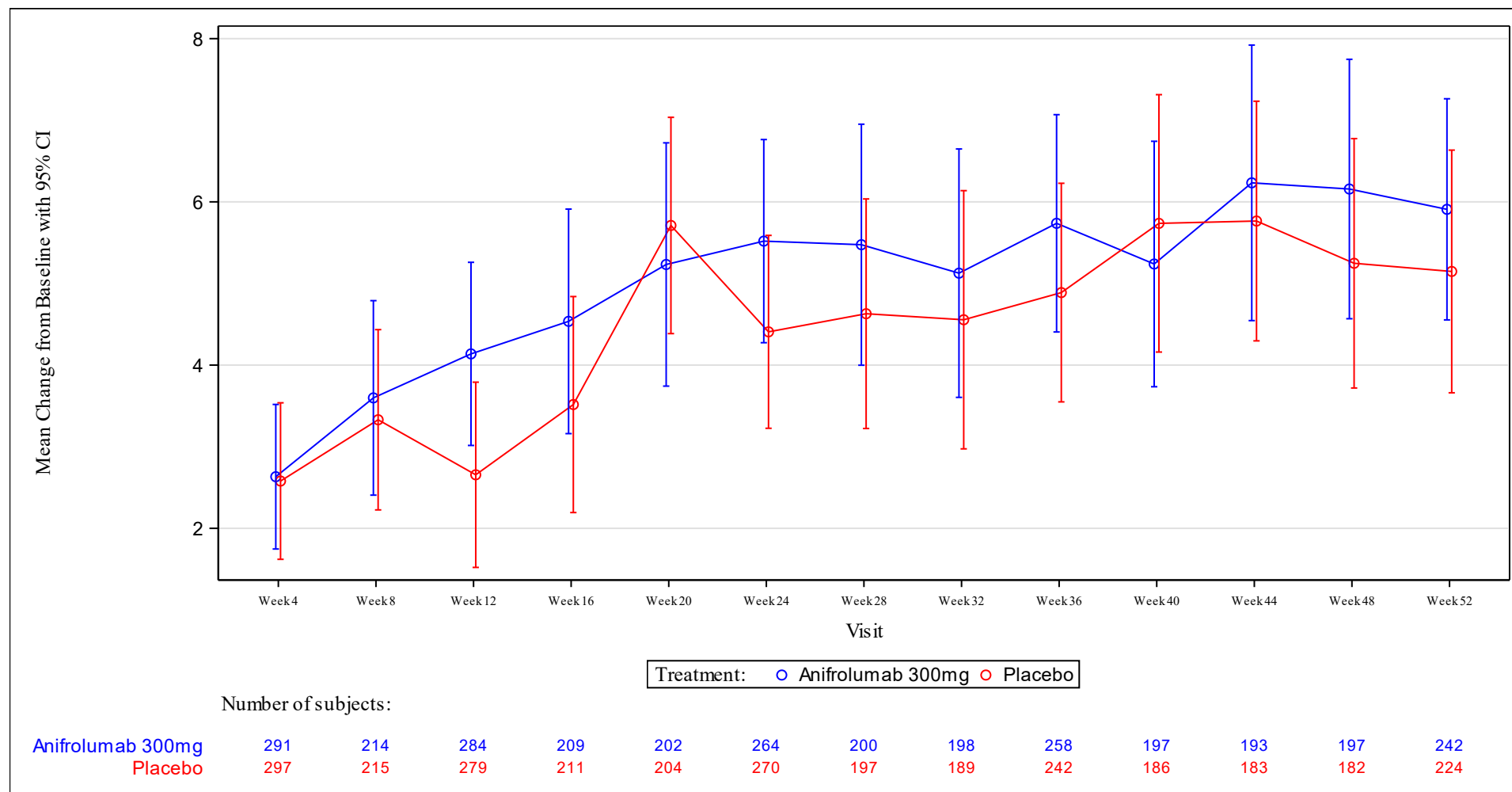


Abbildung 4-89: Verlauf über die Zeit für den Endpunkt FACIT-F (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente)

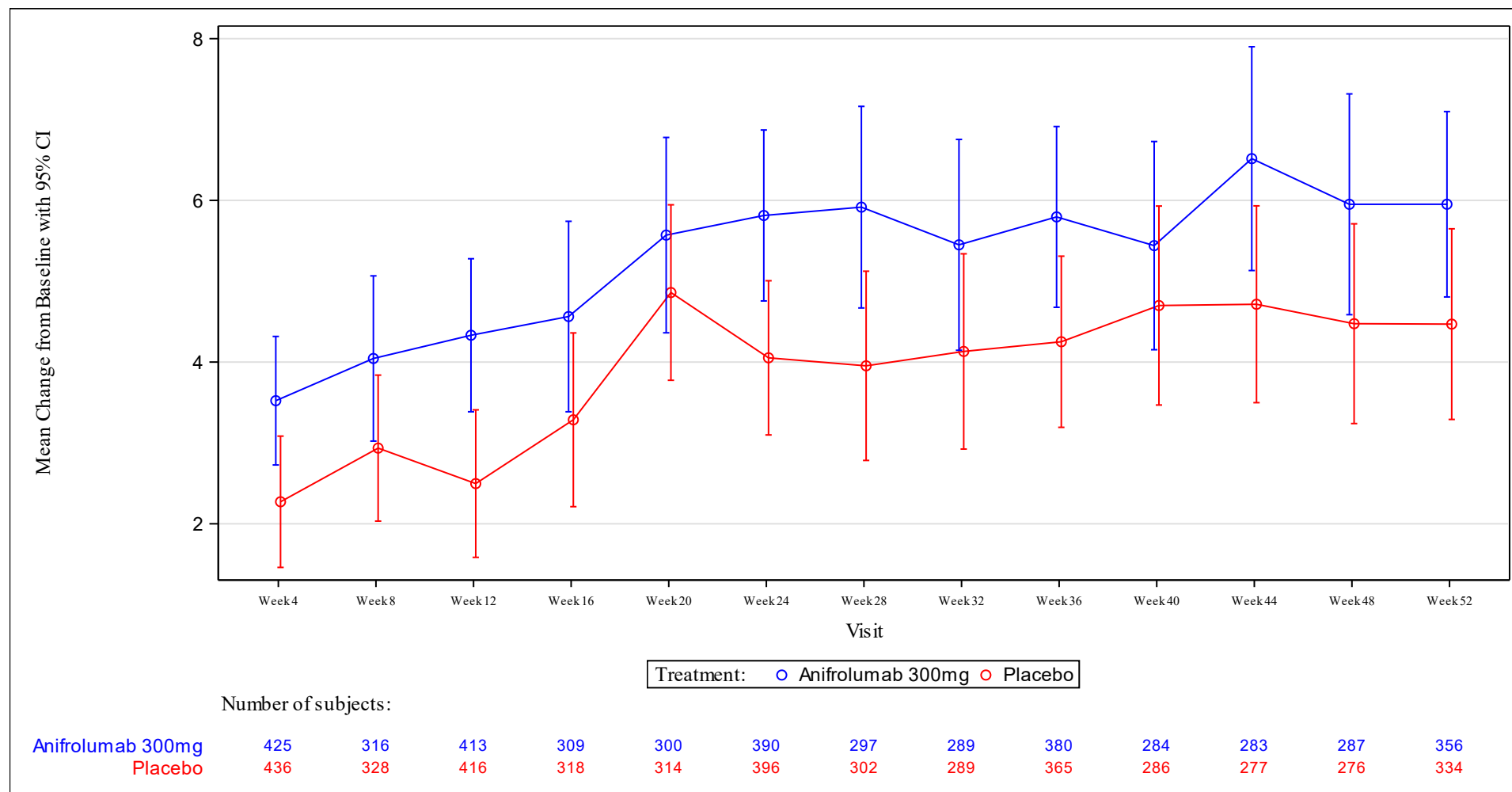


Abbildung 4-90: Verlauf über die Zeit für den Endpunkt FACIT-F (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population)

Für den Endpunkt Fatigue (FACIT-F) ergibt sich in der Meta-Analyse eine adjustierte Mittelwertsdifferenz von 0,75 (95%-KI: -0,50; 2,00; p=0,2375) für die Population, die in Deutschland zugelassene Medikamente erhielt. Der Behandlungsunterschied ist nicht statistisch signifikant.

Für die ITT-Population ergibt sich bei dem Endpunkt Fatigue (FACIT-F) in der Meta-Analyse eine adjustierte Mittelwertsdifferenz von 1,32 (95%-KI: 0,28; 2,36; p=0,0128). Der Behandlungsunterschied ist statistisch signifikant zugunsten von Anifrolumab. Das Hedges' g beträgt 0,15 (95%-KI: 0,02; 0,28; p=0,0282).

Tabelle 4-149: Rücklaufquoten für den Endpunkt Fatigue (FACIT-F) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente)

Charakteristika	TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population		TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente	
	Anifrolumab-Arm N=459	zVT-Arm N=468	Anifrolumab-Arm N=315	zVT-Arm N=321
<b>Fatigue (FACIT-F)</b>				
Baseline	440 (95,9)	451 (96,4)	301 (95,6)	308 (96,0)
Woche 4	436 (95,0)	448 (95,7)	299 (94,9)	306 (95,3)
Woche 8	328 (71,5)	341 (72,9)	223 (70,8)	226 (70,4)
Woche 12	427 (93,2)	429 (91,7)	295 (93,9)	290 (90,3)
Woche 16	324 (70,7)	329 (70,3)	221 (70,4)	220 (68,5)
Woche 20	314 (68,6)	329 (70,3)	214 (68,2)	216 (67,3)
Woche 24	407 (88,9)	410 (87,6)	278 (88,5)	281 (87,5)
Woche 28	313 (68,3)	316 (67,5)	213 (67,8)	208 (64,8)
Woche 32	304 (66,5)	300 (64,1)	211 (67,2)	198 (61,7)
Woche 36	397 (86,9)	375 (80,1)	272 (86,6)	250 (77,9)
Woche 40	300 (65,6)	298 (63,8)	211 (67,2)	196 (61,3)
Woche 44	298 (65,2)	286 (61,2)	205 (65,3)	190 (59,4)
Woche 48	303 (66,3)	286 (61,2)	210 (66,9)	191 (59,7)
Woche 52	373 (81,6)	344 (73,7)	256 (81,5)	232 (72,5)
Bei der Kalkulation der Rücklaufquoten werden zu den jeweiligen Zeitpunkten die verstorbenen Patienten von den Patienten unter Risiko (N) abgezogen FACIT-F: <i>Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue</i> ; ITT: Intention to Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.				



Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

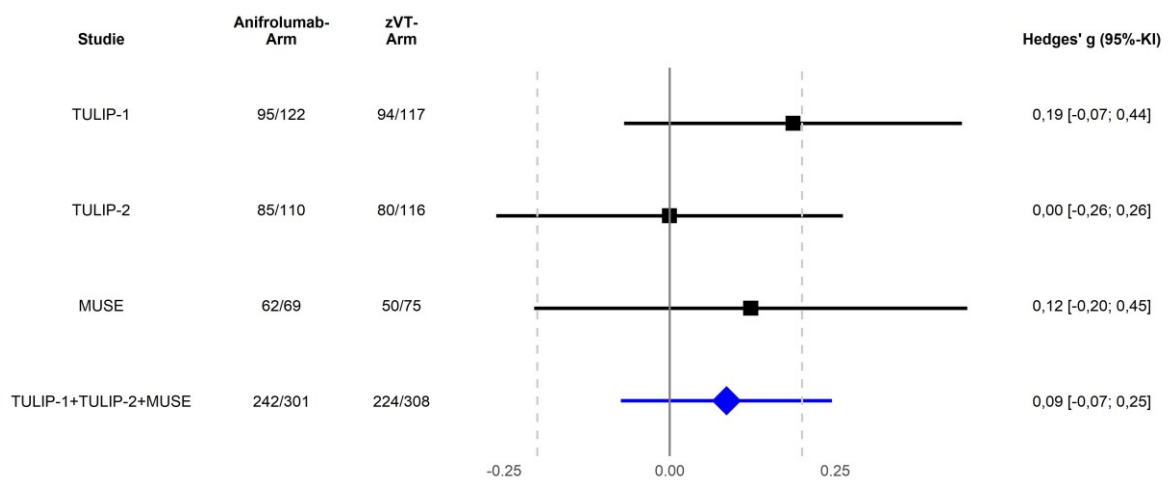


Abbildung 4-91: Forest-Plot für den Endpunkt Fatigue (FACIT-F) (TULIP-1, TULIP-2, MUSE, TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente)

Der Interaktions-p-Wert zwischen den Studien betrug  $p=0,4867$

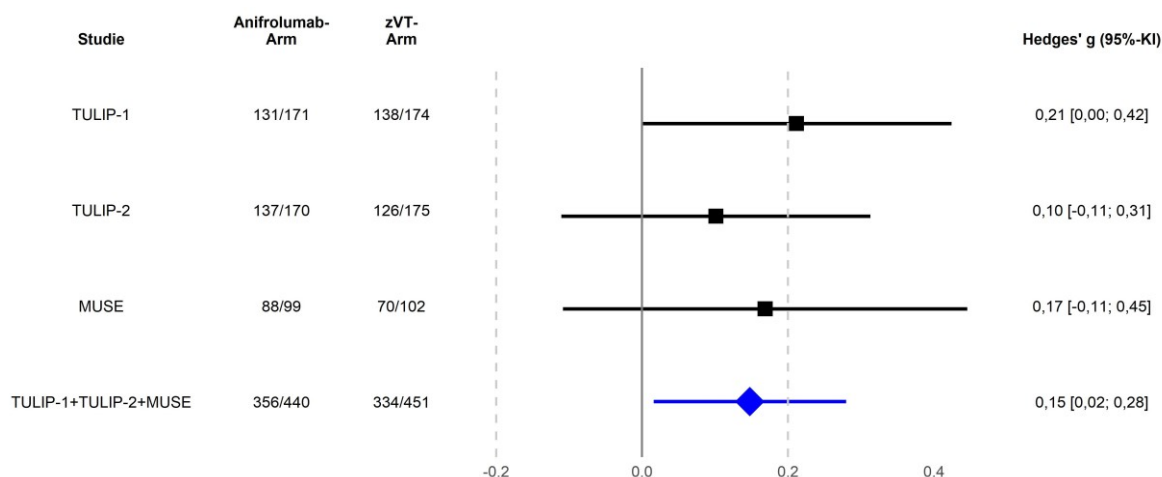


Abbildung 4-92: Forest-Plot für den Endpunkt Fatigue (FACIT-F) (TULIP-1, TULIP-2, MUSE, TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population)

Der Interaktions-p-Wert zwischen den Studien betrug  $p=0,6334$

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargestellt.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### 4.3.1.3.1.2.14 Schmerzen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-150: Operationalisierung von Schmerzen

Studie	Operationalisierung
TULIP-1	<p>Der von den PatientInnen angegebene Gesamtschmerz wurde mit einer 11-stufigen numerischen Bewertungsskala (NRS) erfasst (0=kein Schmerz; 10=schlimmster vorstellbarer Schmerz). Der Erfassungszeitraum umfasste die vorangegangene Woche der jeweiligen Visite.</p> <p><b>Präsentierte Analyse:</b>  <b>Veränderung zu Baseline</b>  Zur Analyse des Endpunkts wird ein MMRM mit fixen Effekten für die Baseline-Werte, Behandlungsgruppe, Visite, Interaktion zwischen Behandlung und Visite und den Stratifizierungsvariablen berechnet. Zusätzlich wird das Hedges' g dargestellt.  Der Verlauf der Werte über die Zeit wird grafisch dargestellt.</p>
TULIP-2	Die Analyse erfolgte analog zur Studie TULIP-1.
MUSE	<p>Der von den PatientInnen angegebene Gesamtschmerz wurde mit einer VAS-Skala (Schmerz VAS) erfasst (0 mm=kein Schmerz; 100 mm=schlimmster vorstellbarer Schmerz). Der Erfassungszeitraum umfasste die vorangegangene Woche der jeweiligen Visite.</p> <p><b>Präsentierte Analyse:</b></p>

Studie	Operationalisierung
	<p><b>Veränderung zu Baseline</b></p> <p>Zur Analyse des Endpunkts wird ein MMRM mit fixen Effekten für die Baseline-Werte, Behandlungsgruppe, Visite, Interaktion zwischen Behandlung und Visite und den Stratifizierungsvariablen berechnet. Zusätzlich wird das Hedges' g dargestellt.</p> <p>Der Verlauf der Werte über die Zeit wird grafisch dargestellt.</p>
TULIP SLE LTE	Endpunkt nicht erhoben.
MMRM: <i>Mixed Model Repeated Measurement</i> ; NRS: <i>Numeric Rating Scale</i> ; SLEDAI: Systemischer Lupus erythematodes Krankheitsaktivitäts-Index; VAS: Visuelle Analogskala.	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-151: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Schmerzen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
TULIP-1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
TULIP-2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
MUSE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: <i>Intention to Treat</i> ; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei den Studien TULIP-1 und TULIP-2 handelt es sich um multizentrische, doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte, parallele Studien, in welchen Anifrolumab und Placebo für Prüfer und PatientInnen nicht unterscheidbar waren.

MUSE ist eine doppelblinde Studie, in der Anifrolumab und Placebo identisch etikettiert wurden und somit nicht unterscheidbar waren. Daher konnten weder die PatientInnen noch Prüfer, Studienpersonal und der Sponsor Kenntnis über die verabreichte Therapie erlangen. Diese verblieben über den gesamten Studienzeitraum verblindet.

Der Endpunkt Schmerzen wurde als Wirksamkeitsendpunkt berichtet. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population. Die Einschränkung auf in Deutschland zugelassene Medikamente in einer der dargestellten Subpopulationen hat aus Sicht von AstraZeneca keinen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial. Dies begründet sich auf die gleichmäßige Verteilung der Patienten auf Anifrolumab bzw. auf die zVT bezogen auf die Demografie und die Baseline-Merkmale und damit auch auf die zur Randomisierung verwendeten Stratifizierungsfaktoren. Für die Analyse des Endpunkts Schmerzen ergibt sich daher kein Hinweis auf ein mögliches Verzerrungspotenzial.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-152: Veränderung des NRS Schmerz-Scores (MMRM-Analyse) im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP-1+TULIP-2, TULIP-1, TULIP-2, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente)

Studie	Anifrolumab-Arm						zVT-Arm						Behandlungs- effekt	
	N	Ausgangs- wert MW (SD)	N	Endwert MW (SD)	N	Veränderung MW (SD)	N	Ausgangs- wert MW (SD)	N	Endwert MW (SD)	N	Veränderung MW (SD)	Veränderung adj. MW (SE) [95%-KI] p-Wert	Hedges' g (SE) [95%-KI] p-Wert
<b>NRS Schmerz-Score</b>														
TULIP-1+ TULIP-2	232	5,32 (2,43)	194	3,96 (2,54)	180	-1,12 (2,54)	233	5,59 (2,44)	182	4,36 (2,71)	174	-1,17 (2,64)	-0,14 (0,16) [-0,45; 0,18] 0,3903	-0,07 (0,09) [-0,25; 0,11] 0,4552
TULIP-1	122	5,63 (2,51)	100	4,03 (2,61)	95	-1,46 (2,60)	117	5,55 (2,34)	99	4,11 (2,71)	94	-1,51 (2,75)	-0,14 (0,23) [-0,59; 0,32] 0,5507	-0,07 (0,13) [-0,32; 0,19] 0,6055
TULIP-2	110	4,97 (2,31)	94	3,89 (2,48)	85	-0,73 (2,44)	116	5,64 (2,55)	83	4,66 (2,68)	80	-0,78 (2,46)	-0,13 (0,22) [-0,56; 0,31] 0,5612	-0,07 (0,13) [-0,33; 0,19] 0,6150
<p>Ein MMRM wurde mit fixen Effekten für die Baseline-Werte, Behandlungsgruppe, Visite, Interaktion zwischen Behandlung und Visite und den Stratifizierungsvariablen berechnet. N ist definiert als Anzahl Patienten im MMRM-Model, d.h. Patienten mit vorhandenen Baseline-Werten und zumindest einem vorhandenen post-Baseline-Wert. Eine approximierte SD wurde für jeden Arm berechnet, basierend auf dem SE vom LS mean um eine gepoolte SD für Hedges'g zu erhalten. Stratifizierungsfaktoren: SLEDAI-2K Score zum Screening (&lt;10 Punkte vs. ≥10 Punkte), OCS-Dosis zu Woche 0 (&lt;10 mg/Tag vs. ≥10 mg/Tag Prednison oder Äquivalent) und Typ I Interferon Gensignaturtestergebnis zum Screening (hoch vs. niedrig). Für die Meta-Analyse wurde zusätzlich nach Studie (TULIP-1, TULIP-2) stratifiziert ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; LS: <i>Least Squares</i>; MMRM: <i>Mixed Model Repeated Measurement</i>; MW: Mittelwert; NRS: <i>Numeric Rating Scale</i>; OCS: Orales Kortikosteroid; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SLEDAI: Systemischer Lupus erythematoses Krankheitsaktivitäts-Index; SLEDAI-2K: SLEDAI – <i>Revised Version</i>; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.</p>														

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-153: Veränderung des NRS Schmerz-Scores (MMRM-Analyse) im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP-1+TULIP-2, TULIP-1, TULIP-2, ITT-Population)

Studie	Anifrolumab-Arm						zVT-Arm						Behandlungs- effekt	
	N	Ausgangs- wert MW (SD)	N	End- wert MW (SD)	N	Ver- ände- rung MW (SD)	N	Ausgangs- wert MW (SD)	N	End- wert MW (SD)	N	Ver- ände- rung MW (SD)	Veränderung adj. MW (SE) [95%-KI] p-Wert	Hedges' g (SE) [95%-KI] p-Wert
<b>NRS Schmerz-Score</b>														
TULIP-1+ TULIP-2	341	5,46 (2,34)	285	4,04 (2,59)	268	-1,24 (2,63)	349	5,46 (2,53)	274	4,42 (2,67)	264	-0,94 (2,62)	<b>-0,27 (0,13)</b> <b>[-0,52; -0,01]</b> <b>0,0415</b>	-0,13 (0,08) [-0,28; 0,02] 0,0833
TULIP-1	171	5,68 (2,41)	138	4,09 (2,62)	131	-1,46 (2,70)	174	5,45 (2,43)	144	4,31 (2,62)	138	-1,18 (2,91)	-0,24 (0,19) [-0,62; 0,13] 0,2037	-0,12 (0,11) [-0,33; 0,09] 0,2766
TULIP-2	170	5,24 (2,26)	147	3,99 (2,57)	137	-1,03 (2,56)	175	5,48 (2,63)	130	4,54 (2,73)	126	-0,67 (2,25)	-0,29 (0,18) [-0,63; 0,06] 0,1033	-0,15 (0,11) [-0,36; 0,06] 0,1727
<p>Ein MMRM wurde mit fixen Effekten für die Baseline-Werte, Behandlungsgruppe, Visite, Interaktion zwischen Behandlung und Visite und den Stratifizierungsvariablen berechnet. N ist definiert als Anzahl Patienten im MMRM-Model, d.h. Patienten mit vorhandenen Baseline-Werten und zumindest einem vorhandenen post-Baseline-Wert. Eine approximierte SD wurde für jeden Arm berechnet, basierend auf dem SE vom LS mean um eine gepoolte SD für Hedges'g zu erhalten. Stratifizierungsfaktoren: SLEDAI-2K Score zum Screening (&lt;10 Punkte vs. ≥10 Punkte), OCS-Dosis zu Woche 0 (&lt;10 mg/Tag vs. ≥10 mg/Tag Prednison oder Äquivalent) und Typ I Interferon Gensignaturtestergebnis zum Screening (hoch vs. niedrig). Für die Meta-Analyse wurde zusätzlich nach Studie (TULIP-1, TULIP-2) stratifiziert</p> <p>ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; LS: <i>Least Squares</i>; MMRM: <i>Mixed Model Repeated Measurement</i>; MW: Mittelwert; NRS: <i>Numeric Rating Scale</i>; OCS: Orales Kortikosteroid; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SLEDAI: Systemischer Lupus erythematoses Krankheitsaktivitäts-Index; SLEDAI-2K: SLEDAI – <i>Revised Version</i>; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.</p>														

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

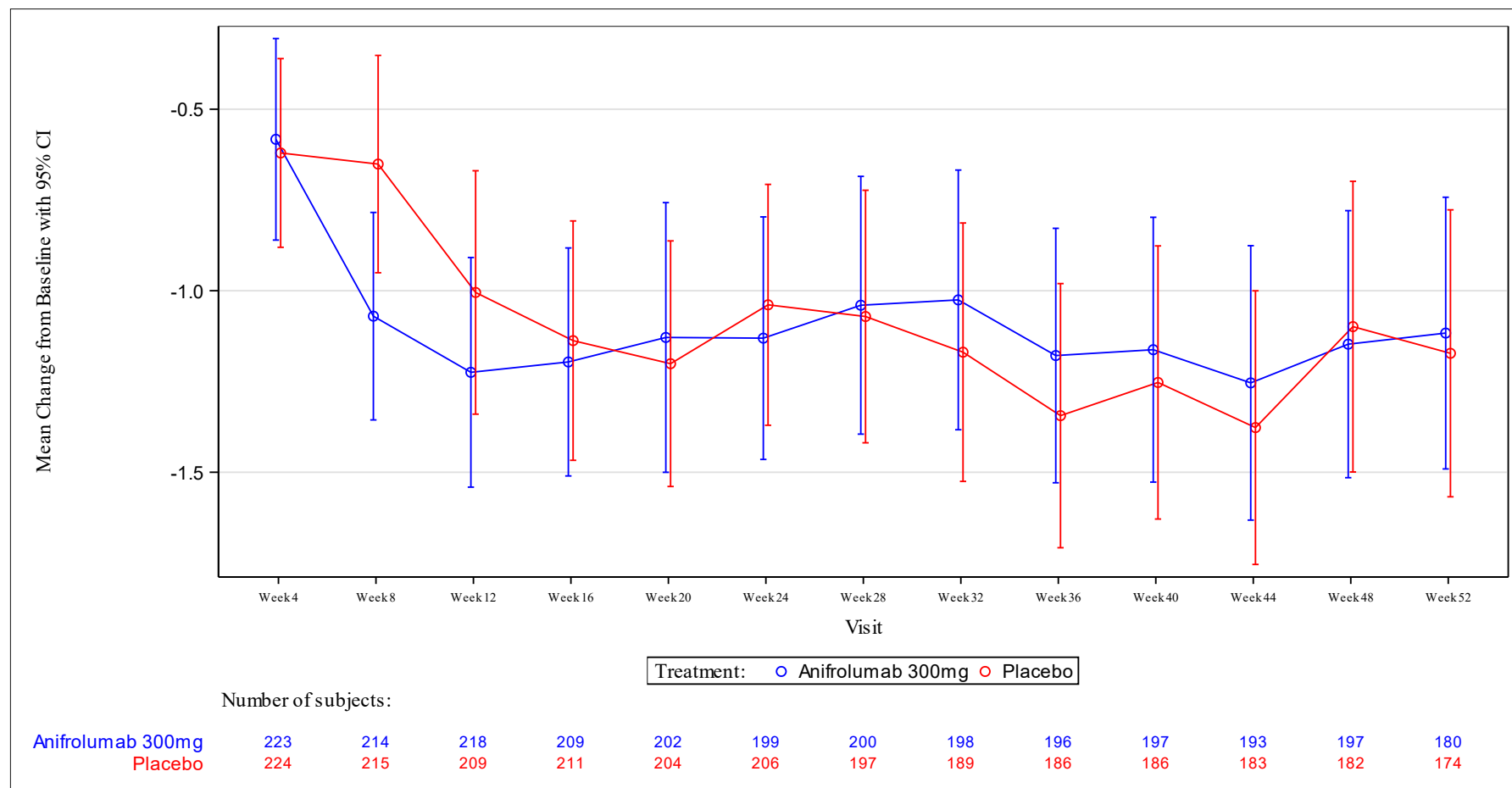


Abbildung 4-93: Verlauf über die Zeit für den Endpunkt NRS Schmerz-Score (TULIP-1+TULIP-2, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

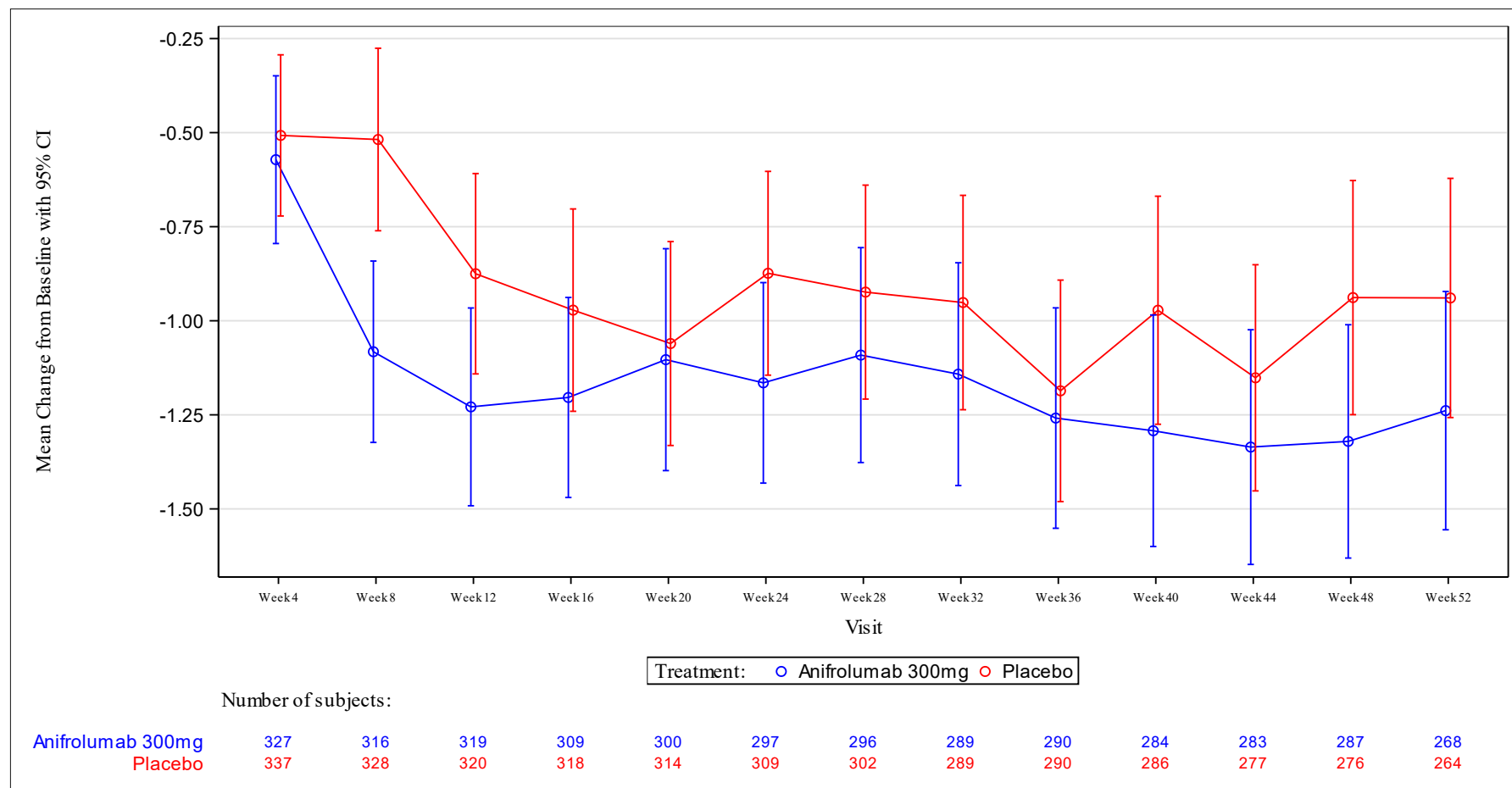


Abbildung 4-94: Verlauf über die Zeit für den Endpunkt NRS Schmerz-Score (TULIP-1+TULIP-2, ITT-Population)



Für die Auswertung NRS Schmerz-Score ergibt sich in der Meta-Analyse eine adjustierte Mittelwertsdifferenz von -0,14 (95%-KI: -0,45; 0,18, p=0,3903) für die Population, die in Deutschland zugelassene Medikamente erhielt. Der Behandlungsunterschied ist nicht statistisch signifikant.

Für die ITT-Population ergibt sich bei der Auswertung NRS Schmerz-Score in der Meta-Analyse eine adjustierte Mittelwertsdifferenz von -0,27 (95%-KI: -0,52; -0,01; p=0,0415). Der Behandlungsunterschied ist statistisch signifikant zugunsten von Anifrolumab. Das Hedges' g beträgt -0,13 (95%-KI: -0,28; 0,02; p=0,0833).

Tabelle 4-154: Rücklaufquoten für den Endpunkt NRS Schmerz-Score aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP-1+TULIP-2, ITT-Population, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente)

Charakteristika	TULIP-1+TULIP-2, ITT-Population		TULIP-1+TULIP-2, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente	
	Anifrolumab-Arm N=360	zVT-Arm N=366	Anifrolumab-Arm N=246	zVT-Arm N=246
<b>NRS Schmerz-Score</b>				
Baseline	341 (94,7)	349 (95,4)	232 (94,3)	233 (94,7)
Woche 4	338 (93,9)	349 (95,4)	231 (93,9)	233 (94,7)
Woche 8	328 (91,1)	341 (93,2)	223 (90,7)	226 (91,9)
Woche 12	333 (92,8)	333 (91,0)	229 (93,5)	220 (89,4)
Woche 16	324 (90,3)	329 (89,9)	221 (90,2)	220 (89,4)
Woche 20	314 (87,5)	329 (89,9)	214 (87,3)	216 (87,8)
Woche 24	314 (87,5)	323 (88,3)	213 (86,9)	217 (88,2)
Woche 28	312 (86,9)	316 (86,3)	213 (86,9)	208 (84,6)
Woche 32	304 (84,9)	300 (82,0)	211 (86,1)	198 (80,5)
Woche 36	307 (85,8)	300 (82,0)	210 (85,7)	194 (78,9)
Woche 40	300 (83,8)	298 (81,6)	211 (86,1)	196 (80,0)
Woche 44	298 (83,2)	286 (78,4)	205 (83,7)	190 (77,6)
Woche 48	303 (84,6)	286 (78,4)	210 (85,7)	191 (78,0)
Woche 52	285 (79,6)	274 (75,1)	194 (79,2)	182 (74,3)
Bei der Kalkulation der Rücklaufquoten werden zu den jeweiligen Zeitpunkten die verstorbenen Patienten von den Patienten unter Risiko (N) abgezogen ITT: Intention to Treat; NRS: <i>Numeric Rating Scale</i> ; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.				

Tabelle 4-155: Veränderung des Schmerz-VAS (MMRM-Analyse) im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MUSE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente)

Studie	Anifrolumab-Arm						zVT-Arm						Behandlungseffekt	
	N	Ausgangswert MW (SD)	N	Endwert MW (SD)	N	Veränderung MW (SD)	N	Ausgangswert MW (SD)	N	Endwert MW (SD)	N	Veränderung MW (SD)	Veränderung adj. MW (SE) [95%-KI] p-Wert	Hedges' g (SE) [95%-KI] p-Wert
<b>Schmerz-VAS</b>														
MUSE	69	51,14 (24,37)	62	33,47 (23,82)	62	-17,63 (25,97)	75	51,87 (24,66)	50	33,64 (28,57)	50	-13,58 (27,69)	-2,16 (3,04) [-8,17; 3,85] 0,4783	-0,11 (0,17) [-0,44; 0,22] 0,5151
<p>Ein MMRM wurde mit fixen Effekten für die Baseline-Werte, Behandlungsgruppe, Visite, Interaktion zwischen Behandlung und Visite und den Stratifizierungsvariablen berechnet. N ist definiert als Anzahl Patienten im MMRM-Model, d.h. Patienten mit vorhandenen Baseline-Werten und zumindest einem vorhandenen post-Baseline-Wert. Eine approximierte SD wurde für jeden Arm berechnet, basierend auf dem SE vom LS mean um eine gepoolte SD für Hedges'g zu erhalten. Stratifizierungsfaktoren: SLEDAI-2K Score zum Screening (&lt;10 Punkte vs. ≥10 Punkte), OCS-Dosis zu Woche 0 (&lt;10 mg/Tag vs. ≥10 mg/Tag Prednison oder Äquivalent) und Typ I Interferon Gensignaturtestergebnis zum Screening (hoch vs. niedrig).                      ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; LS: <i>Least Squares</i>; MMRM: <i>Mixed Model Repeated Measurement</i>; MW: Mittelwert; OCS: Orales Kortikosteroid; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SLEDAI: Systemischer Lupus erythematodes Krankheitsaktivitäts-Index; SLEDAI-2K: SLEDAI – Revised Version; VAS: Visuelle Analogskala; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.</p>														

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-156: Veränderung des Schmerz-VAS (MMRM-Analyse) im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MUSE, ITT-Population)

Studie	Anifrolumab-Arm						zVT-Arm						Behandlungs-effekt	
	N	Ausgangs-wert MW (SD)	N	End-wert MW (SD)	N	Ver-ände-rung MW (SD)	N	Ausgangs-wert MW (SD)	N	End-wert MW (SD)	N	Ver-ände-rung MW (SD)	Veränderung adj. MW (SE) [95%-KI] p-Wert	Hedges' g (SE) [95%-KI] p-Wert
<b>Schmerz-VAS</b>														
MUSE	99	51,93 (24,95)	88	33,63 (25,65)	88	-18,69 (28,46)	102	51,22 (24,96)	70	34,27 (28,18)	70	-14,01 (27,74)	-2,75 (2,68) [-8,03; 2,53] 0,3050	-0,13 (0,14) [-0,41; 0,14] 0,3426
<p>Ein MMRM wurde mit fixen Effekten für die Baseline-Werte, Behandlungsgruppe, Visite, Interaktion zwischen Behandlung und Visite und den Stratifizierungsvariablen berechnet. N ist definiert als Anzahl Patienten im MMRM-Model, d.h. Patienten mit vorhandenen Baseline-Werten und zumindest einem vorhandenen post-Baseline-Wert.</p> <p>Eine approximierte SD wurde für jeden Arm berechnet, basierend auf dem SE vom LS mean um eine gepoolte SD für Hedges'g zu erhalten.</p> <p>Stratifizierungsfaktoren: SLEDAI-2K Score zum Screening (&lt;10 Punkte vs. ≥10 Punkte), OCS-Dosis zu Woche 0 (&lt;10 mg/Tag vs. ≥10 mg/Tag Prednison oder Äquivalent) und Typ I Interferon Gensignaturtestergebnis zum Screening (hoch vs. niedrig).</p> <p>ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; LS: <i>Least Squares</i>; MMRM: <i>Mixed Model Repeated Measurement</i>; MW: Mittelwert; OCS: Orales Kortikosteroid; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SLEDAI: Systemischer Lupus erythematodes Krankheitsaktivitäts-Index; SLEDAI-2K: SLEDAI – <i>Revised Version</i>; VAS: Visuelle Analogskala; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.</p>														

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

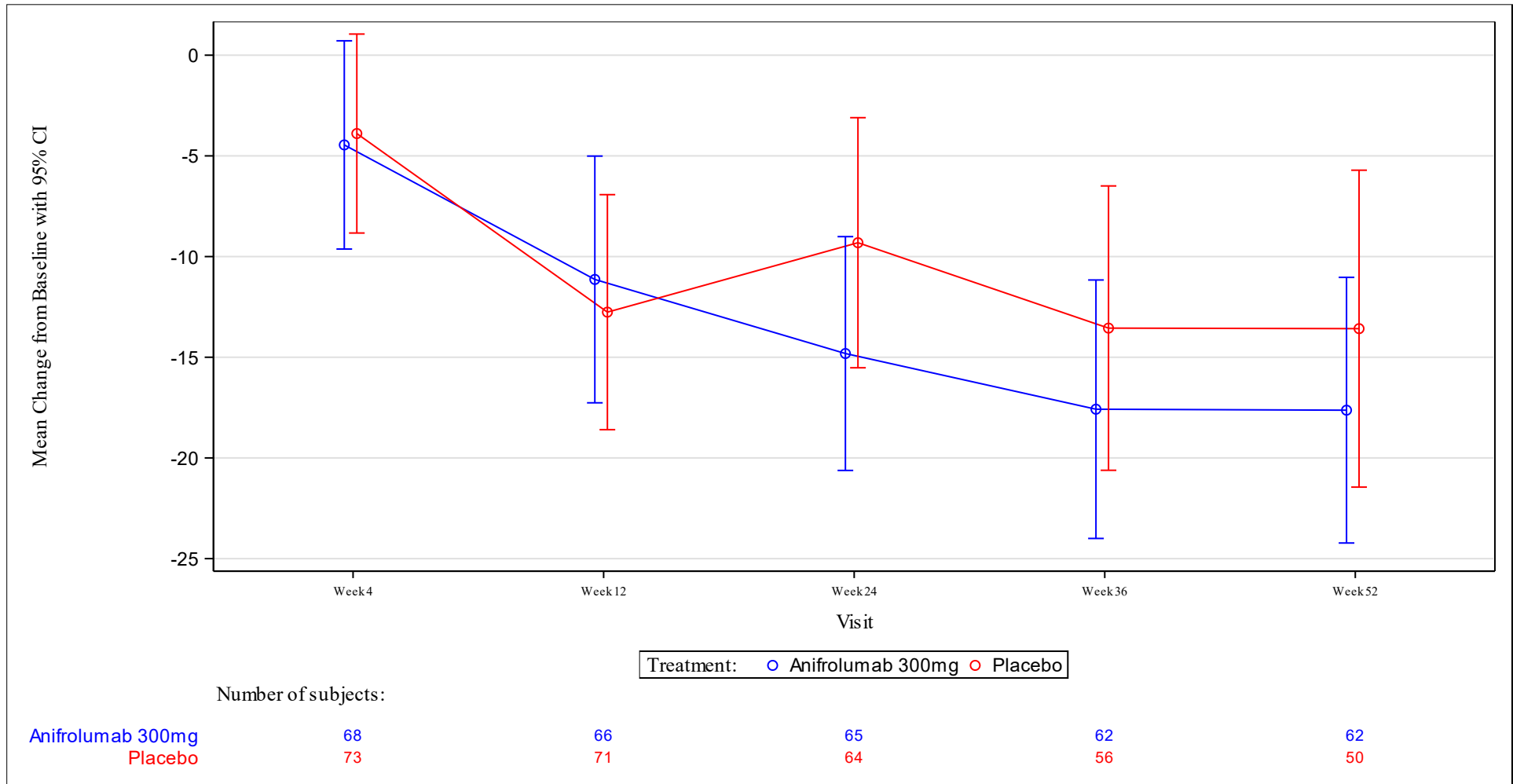


Abbildung 4-95: Verlauf über die Zeit für den Endpunkt Schmerz VAS (MUSE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente)

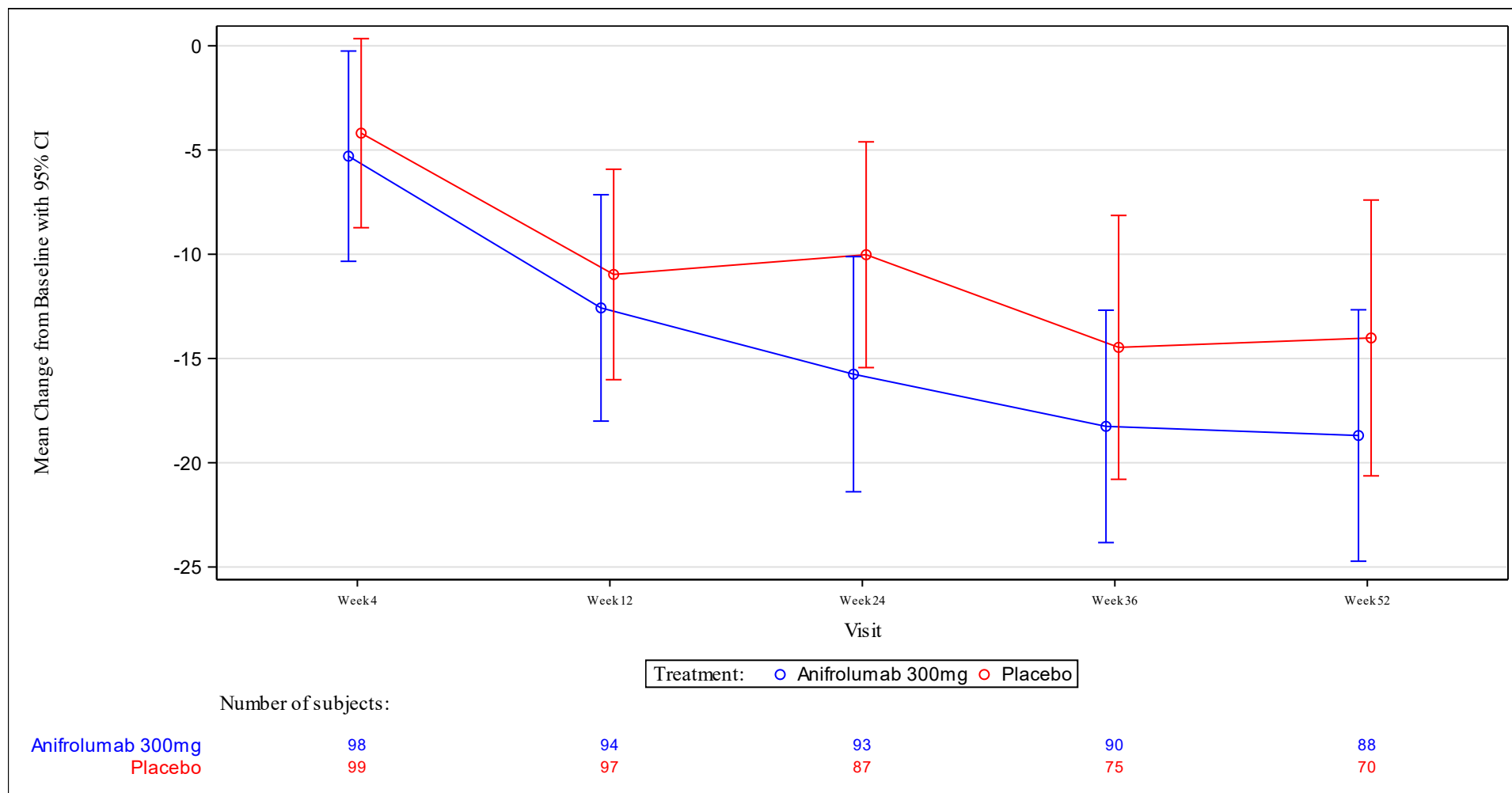


Abbildung 4-96: Verlauf über die Zeit für den Endpunkt Schmerz VAS (MUSE, ITT-Population)

Für die Auswertung Schmerz-VAS ergibt sich in der Studie MUSE eine adjustierte Mittelwertsdifferenz von -2,16 (95%-KI: -8,17; 3,85, p=0,4783) für die Population, die in Deutschland zugelassene Medikamente erhielt. Der Behandlungsunterschied ist nicht statistisch signifikant.

Für die ITT-Population ergibt sich bei der Auswertung Schmerz-VAS in der Studie MUSE eine adjustierte Mittelwertsdifferenz von -2,75 (95%-KI: -8,03; 2,53; p=0,3050). Der Behandlungsunterschied ist nicht statistisch signifikant.

Tabelle 4-157: Rücklaufquoten für den Endpunkt Schmerz-VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MUSE, ITT-Population, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente)

Charakteristika	MUSE, ITT-Population		MUSE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente	
	Anifrolumab-Arm N=99	zVT-Arm N=102	Anifrolumab-Arm N=69	zVT-Arm N=75
<b>Schmerz-VAS</b>				
Baseline	99 (100,0)	102 (100,0)	69 (100,0)	75 (100,0)
Woche 4	98 (99,0)	99 (97,1)	68 (98,6)	73 (97,3)
Woche 12	94 (94,9)	97 (95,1)	66 (95,7)	71 (94,7)
Woche 24	93 (93,9)	87 (85,3)	65 (94,2)	64 (85,3)
Woche 36	90 (90,9)	75 (73,5)	62 (89,9)	56 (74,7)
Woche 52	88 (88,9)	70 (68,6)	62 (89,9)	50 (66,7)
Bei der Kalkulation der Rücklaufquoten werden zu den jeweiligen Zeitpunkten die verstorbenen Patienten von den Patienten unter Risiko (N) abgezogen ITT: Intention to Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; VAS: Visuelle Analogskala; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.				

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

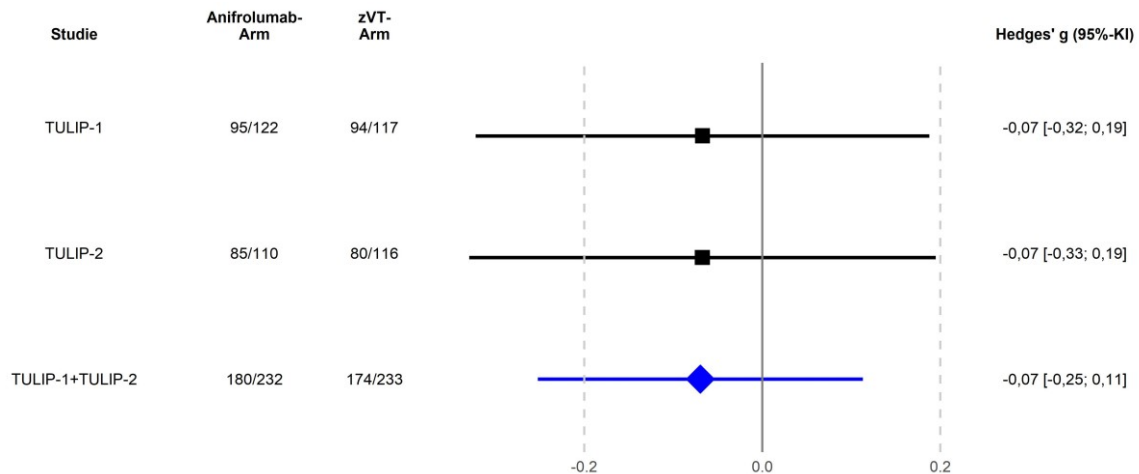


Abbildung 4-97: Forest-Plot für den Endpunkt NRS Schmerz-Score (TULIP-1, TULIP-2, TULIP-1+TULIP-2, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente)

Der Interaktions-p-Wert zwischen den Studien betrug  $p=0,9758$

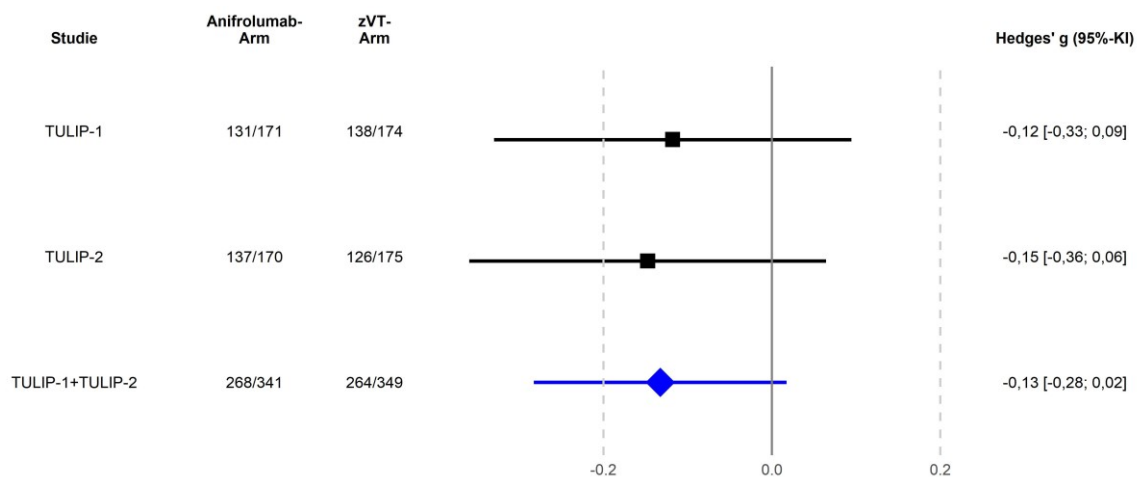


Abbildung 4-98: Forest-Plot für den Endpunkt NRS Schmerz-Score (TULIP-1, TULIP-2, TULIP-1+TULIP-2, ITT-Population)

Der Interaktions-p-Wert zwischen den Studien betrug  $p=0,8670$

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargestellt.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### 4.3.1.3.1.2.15 EuroQol-5-Dimensionen-Fragebogen (EQ-5D) VAS

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-158: Operationalisierung von EQ-5D VAS

Studie	Operationalisierung
TULIP-1	Der EQ-5D wurde als standardisiertes Instrument zur Erfassung des patientenberichteten Gesundheitszustandes entwickelt. Er besteht zum einen aus einem Fragebogen, mit dem die gesundheitsrelevanten Aspekte Mobilität, Selbstversorgung, alltägliche Aktivitäten, Schmerzen und Ängste oder Depressionen abgefragt werden, zum anderen aus einer VAS zur Selbstbewertung des aktuellen Gesundheitszustandes. Die Antworten reichen von sehr gut bis sehr schlecht auf einer 100 mm visuellen Analogskala (VAS).  <b>Präsentierte Analyse:</b> <b>Veränderung zu Baseline</b> Zur Analyse des EQ-5D VAS wird ein MMRM mit fixen Effekten für die Baseline-Werte, Behandlungsgruppe, Visite, Interaktion zwischen Behandlung und Visite und den Stratifizierungsvariablen berechnet. Zusätzlich zur präspezifizierten MMRM wird Hedges' g dargestellt. Der Verlauf der Werte über die Zeit wird grafisch dargestellt.
TULIP-2	Die Analyse erfolgte analog zur Studie TULIP-1.
MUSE	Die Analyse erfolgte analog zur Studie TULIP-1.
TULIP SLE LTE	Endpunkt wurde in der Interimanalyse nicht erhoben.
EQ-5D VAS: Visuelle Analogskala des EuroQol-5-Dimensionen-Fragebogens; MMRM: <i>Mixed Model Repeated Measurement</i> ; VAS: Visuelle Analogskala.	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-159: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EQ-5D VAS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
TULIP-1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
TULIP-2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig



Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
MUSE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
EQ-5D VAS: Visuelle Analogskala des EuroQol-5-Dimensionen-Fragebogens; ITT: <i>Intention to Treat</i> ; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Bei den Studien TULIP-1 und TULIP-2 handelt es sich um multizentrische, doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte, parallele Studien, in welchen Anifrolumab und Placebo für Prüfarzte und PatientInnen nicht unterscheidbar waren.

MUSE ist eine doppelblinde Studie, in der Anifrolumab und Placebo identisch etikettiert wurden und somit nicht unterscheidbar waren. Daher konnten weder die PatientIn noch Prüfarzte, Studienpersonal und der Sponsor Kenntnis über die verabreichte Therapie erlangen. Diese verblieben über den gesamten Studienzeitraum verblindet.

Der Endpunkt EQ-5D VAS wurde als Wirksamkeitsendpunkt berichtet. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population. Die Einschränkung auf in Deutschland zugelassene Medikamente in einer der dargestellten Subpopulationen hat aus Sicht von AstraZeneca keinen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial. Dies begründet sich auf die gleichmäßige Verteilung der Patienten auf Anifrolumab bzw. auf die zVT bezogen auf die Demografie und die Baseline-Merkmale und damit auch auf die zur Randomisierung verwendeten Stratifizierungsfaktoren. Für die Analyse des Endpunkts EQ-5D VAS ergibt sich daher kein Hinweis auf ein mögliches Verzerrungspotenzial.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-160: Veränderung des EQ-5D VAS (MMRM-Analyse) im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, TULIP-1, TULIP-2, MUSE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente)

Studie	Anifrolumab-Arm						zVT-Arm						Behandlungseffekt	
	N	Ausgangswert MW (SD)	N	Endwert MW (SD)	N	Veränderung MW (SD)	N	Ausgangswert MW (SD)	N	Endwert MW (SD)	N	Veränderung MW (SD)	Veränderung adj. MW (SE) [95%-KI] p-Wert	Hedges' g (SE) [95%-KI] p-Wert
<b>EQ-5D VAS</b>														
TULIP-1+ TULIP-2+ MUSE	300	56,01 (20,26)	254	68,03 (20,09)	239	12,50 (24,42)	308	53,97 (21,57)	230	64,55 (21,78)	222	9,50 (26,26)	1,78 (1,32) [-0,80; 4,37] 0,1755	0,10 (0,08) [-0,06; 0,26] 0,2343
TULIP-1	122	54,55 (20,06)	99	67,31 (19,31)	94	14,85 (23,03)	117	52,64 (22,04)	99	65,05 (21,57)	94	12,14 (27,36)	1,52 (2,19) [-2,79; 5,83] 0,4870	0,08 (0,13) [-0,18; 0,34] 0,5576
TULIP-2	110	60,74 (19,34)	93	67,29 (20,62)	84	5,18 (24,73)	116	53,60 (21,84)	81	61,04 (21,89)	78	5,36 (25,73)	2,77 (2,17) [-1,51; 7,05] 0,2032	0,15 (0,13) [-0,12; 0,41] 0,2746
MUSE	68	51,00 (20,72)	62	70,29 (20,67)	61	18,97 (23,89)	75	56,63 (20,41)	50	69,26 (21,47)	50	10,98 (24,64)	2,83 (2,70) [-2,51; 8,16] 0,2965	0,16 (0,17) [-0,17; 0,49] 0,3345
<p>Ein MMRM wurde mit fixen Effekten für die Baseline-Werte, Behandlungsgruppe, Visite, Interaktion zwischen Behandlung und Visite und den Stratifizierungsvariablen berechnet. N ist definiert als Anzahl Patienten im MMRM-Model, d.h. Patienten mit vorhandenen Baseline-Werten und zumindest einem vorhandenen post-Baseline-Wert.</p> <p>Eine approximierte SD wurde für jeden Arm berechnet, basierend auf dem SE vom LS mean um eine gepoolte SD für Hedges'g zu erhalten.</p> <p>Stratifizierungsfaktoren: SLEDAI-2K Score zum Screening (&lt;10 Punkte vs. ≥10 Punkte), OCS-Dosis zu Woche 0 (&lt;10 mg/Tag vs. ≥10 mg/Tag Prednison oder Äquivalent) und Typ I Interferon Gensignaturtestergebnis zum Screening (hoch vs. niedrig). Für die Meta-Analyse wurde zusätzlich nach Studie (TULIP-1, TULIP-2, MUSE) stratifiziert</p> <p>EQ-5D VAS: Visuelle Analogskala des EuroQol-5-Dimensionen-Fragebogens; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; LS: <i>Least Squares</i>; MMRM: <i>Mixed Model Repeated Measurement</i>; MW: Mittelwert; OCS: Orales Kortikosteroid; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SLEDAI: Systemischer Lupus erythematodes Krankheitsaktivitäts-Index; SLEDAI-2K: SLEDAI – <i>Revised Version</i>; VAS: Visuelle Analogskala; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.</p>														

Tabelle 4-161: Veränderung des EQ-5D VAS (MMRM-Analyse) im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, TULIP-1, TULIP-2, MUSE, ITT-Population)

Studie	Anifrolumab-Arm						zVT-Arm						Behandlungs- effekt	
	N	Ausgangswert MW (SD)	N	Endwert MW (SD)	N	Veränderung MW (SD)	N	Ausgangswert MW (SD)	N	Endwert MW (SD)	N	Veränderung MW (SD)	Veränderung adj. MW (SE) [95%-KI] p-Wert	Hedges' g (SE) [95%-KI] p-Wert
<b>EQ-5D VAS</b>														
TULIP-1+ TULIP-2+ MUSE	439	54,90 (20,65)	371	67,13 (21,27)	353	12,48 (25,22)	451	55,86 (21,33)	342	64,58 (21,78)	332	7,61 (26,04)	<b>2,18 (1,10)</b> <b>[0,03; 4,34]</b> <b>0,0465</b>	0,12 (0,07) [-0,02; 0,25] 0,0833
TULIP-1	171	53,33 (20,26)	137	65,73 (21,09)	130	13,44 (24,20)	174	54,57 (21,19)	144	63,47 (21,26)	138	8,26 (27,48)	2,18 (1,82) [-1,41; 5,77] 0,2324	0,11 (0,11) [-0,11; 0,33] 0,3172
TULIP-2	170	58,07 (19,85)	146	66,73 (20,58)	136	8,08 (24,38)	175	56,60 (21,78)	128	62,53 (22,35)	124	4,29 (24,31)	2,50 (1,72) [-0,88; 5,89] 0,1471	0,13 (0,11) [-0,08; 0,34] 0,2332
MUSE	98	52,14 (22,13)	88	69,98 (22,61)	87	17,91 (27,03)	102	56,80 (20,88)	70	70,60 (21,01)	70	12,19 (25,68)	2,36 (2,35) [-2,28; 7,00] 0,3170	0,13 (0,14) [-0,15; 0,41] 0,3508
<p>Ein MMRM wurde mit fixen Effekten für die Baseline-Werte, Behandlungsgruppe, Visite, Interaktion zwischen Behandlung und Visite und den Stratifizierungsvariablen berechnet. N ist definiert als Anzahl Patienten im MMRM-Model, d.h. Patienten mit vorhandenen Baseline-Werten und zumindest einem vorhandenen post-Baseline-Wert. Eine approximierte SD wurde für jeden Arm berechnet, basierend auf dem SE vom LS mean um eine gepoolte SD für Hedges'g zu erhalten. Stratifizierungsfaktoren: SLEDAI-2K Score zum Screening (&lt;10 Punkte vs. ≥10 Punkte), OCS-Dosis zu Woche 0 (&lt;10 mg/Tag vs. ≥10 mg/Tag Prednison oder Äquivalent) und Typ I Interferon Gensignaturtestergebnis zum Screening (hoch vs. niedrig). Für die Meta-Analyse wurde zusätzlich nach Studie (TULIP-1, TULIP-2, MUSE) stratifiziert</p> <p>EQ-5D VAS: Visuelle Analogskala des EuroQol-5-Dimensionen-Fragebogens; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; LS: <i>Least Squares</i>; MMRM: <i>Mixed Model Repeated Measurement</i>; MW: Mittelwert; OCS: Orales Kortikosteroid; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SLEDAI: Systemischer Lupus erythematodes Krankheitsaktivitäts-Index; SLEDAI-2K: SLEDAI – <i>Revised Version</i>; VAS: Visuelle Analogskala; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.</p>														

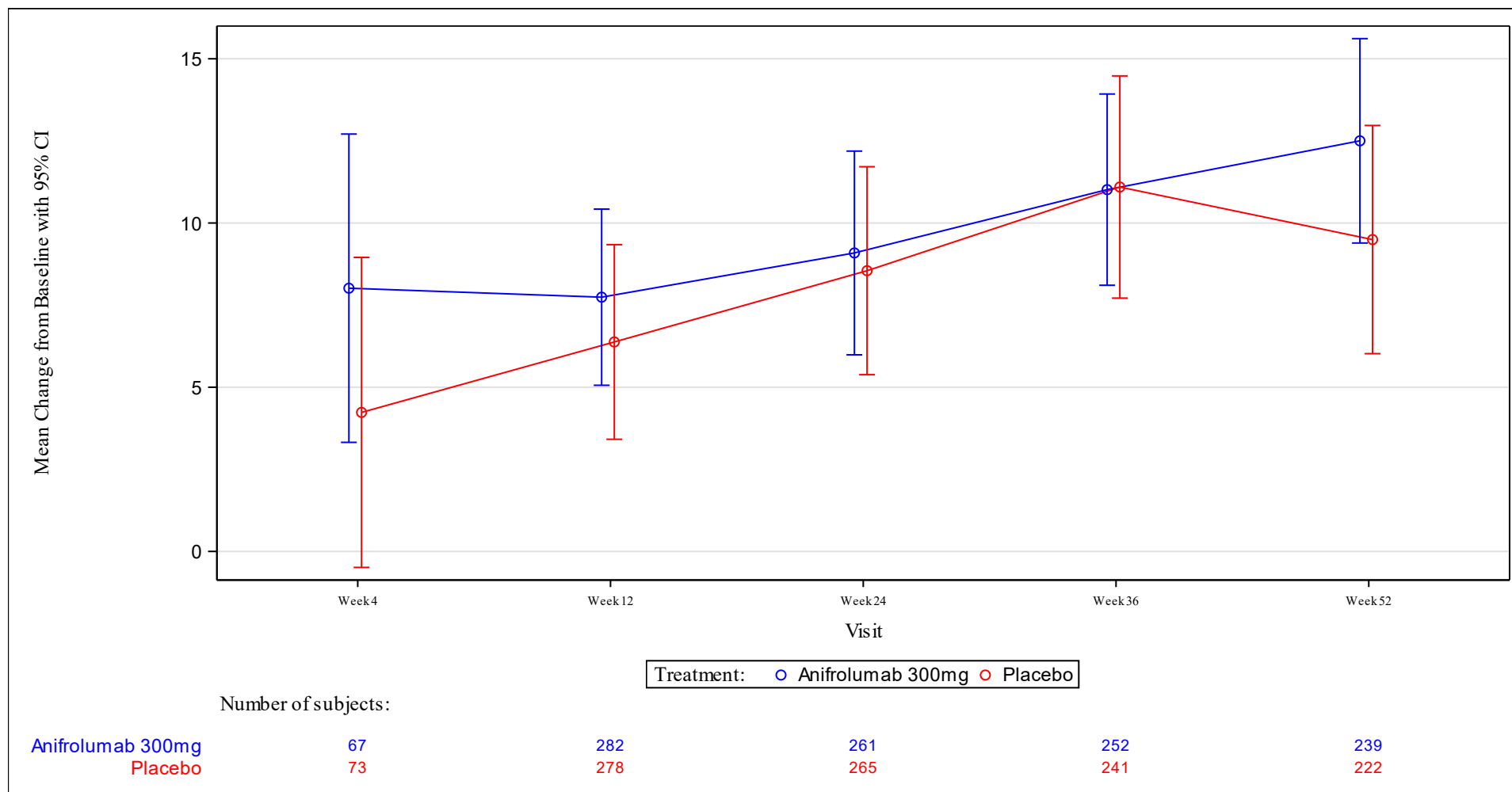


Abbildung 4-99: Verlauf über die Zeit für den Endpunkt EQ-5D VAS (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente)

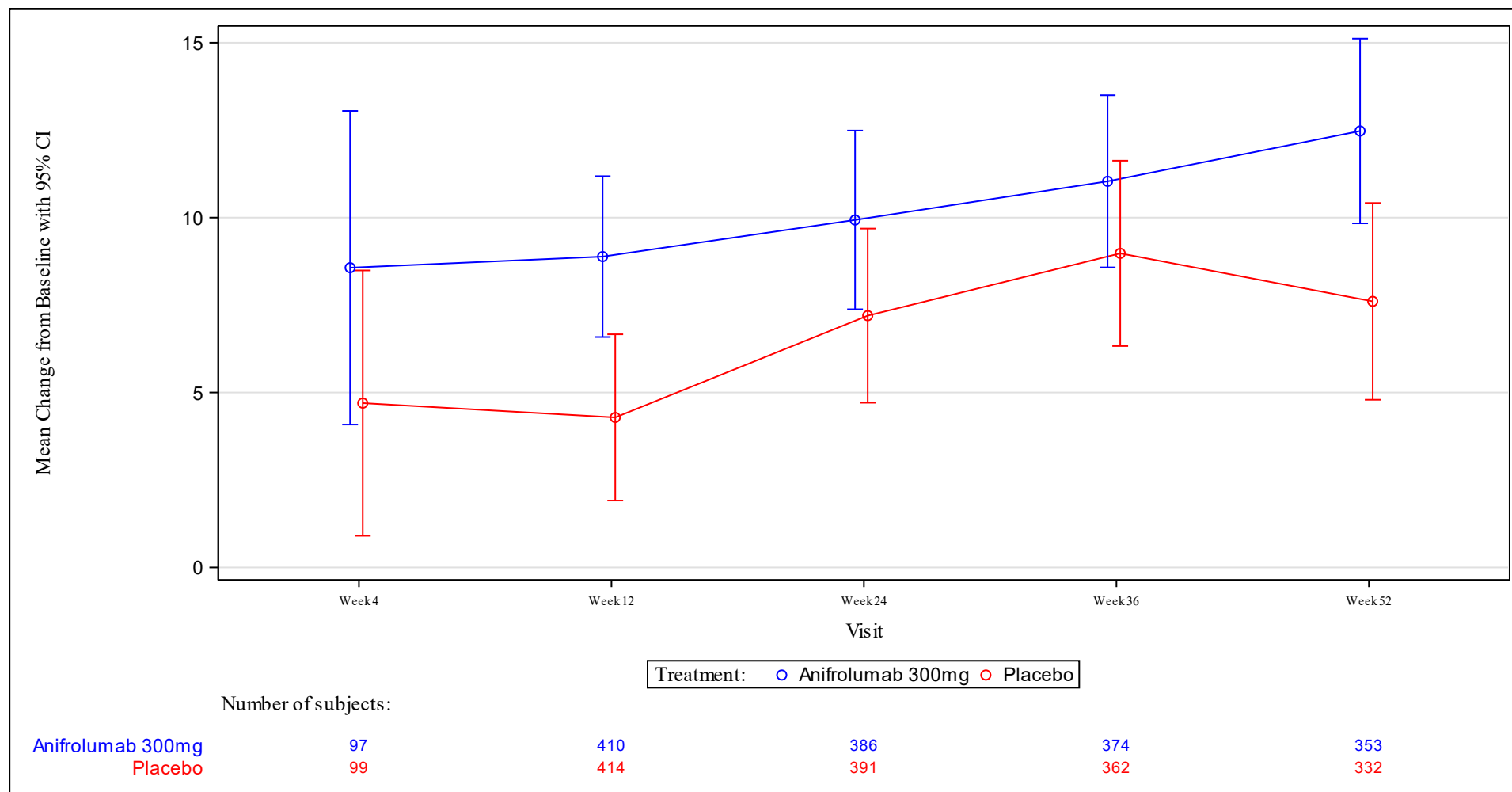


Abbildung 4-100: Verlauf über die Zeit für den Endpunkt EQ-5D VAS (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population)

Für den Endpunkt EQ-5D VAS ergibt sich in der Meta-Analyse eine adjustierte Mittelwertsdifferenz von 1,78 (95%-KI: -0,80; 4,37; p=0,1755) für die Population, die in Deutschland zugelassene Medikamente erhielt. Der Behandlungsunterschied ist nicht statistisch signifikant.

Für die ITT-Population ergibt sich bei dem Endpunkt EQ-5D VAS in der Meta-Analyse eine adjustierte Mittelwertsdifferenz von 2,18 (95%-KI: 0,03; 4,34; p=0,0465). Der Behandlungsunterschied ist statistisch signifikant zugunsten von Anifrolumab. Das Hedges' g beträgt 0,12 (95%-KI: -0,02; 0,25; p=0,0833).

Tabelle 4-162: Rücklaufquoten für den Endpunkt EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente)

Charakteristika	TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population		TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente	
	Anifrolumab-Arm N=459	zVT-Arm N=468	Anifrolumab-Arm N=315	zVT-Arm N=321
<b>EQ-5D VAS</b>				
Baseline	439 (95,6)	451 (96,4)	300 (95,2)	308 (96,0)
Woche 4	98 (21,4)	99 (21,2)	68 (21,6)	73 (22,7)
Woche 12	425 (92,8)	427 (91,2)	294 (93,6)	289 (90,0)
Woche 24	404 (88,2)	405 (86,5)	276 (87,9)	276 (86,0)
Woche 36	392 (85,8)	371 (79,3)	267 (85,0)	248 (77,3)
Woche 52	371 (81,2)	342 (73,2)	254 (80,9)	230 (71,9)
Bei der Kalkulation der Rücklaufquoten werden zu den jeweiligen Zeitpunkten die verstorbenen Patienten von den Patienten unter Risiko (N) abgezogen EQ-5D VAS: Visuelle Analogskala des EuroQol-5-Dimensionen-Fragebogens; ITT: Intention to Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; VAS: Visuelle Analogskala; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.				

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

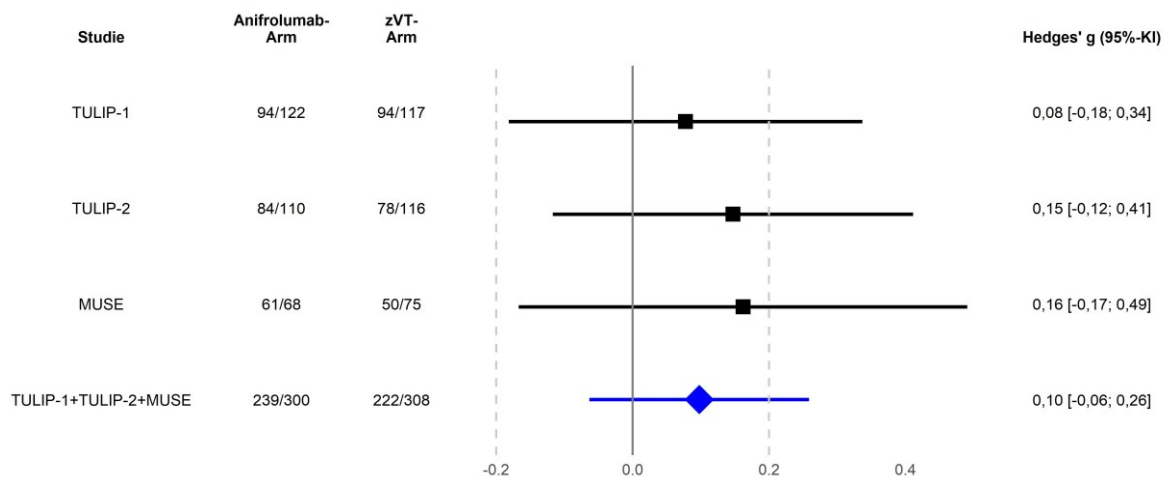


Abbildung 4-101: Forest-Plot für den Endpunkt EQ-5D VAS (TULIP-1, TULIP-2, MUSE, TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente)

Der Interaktions-p-Wert zwischen den Studien betrug  $p=0,8997$

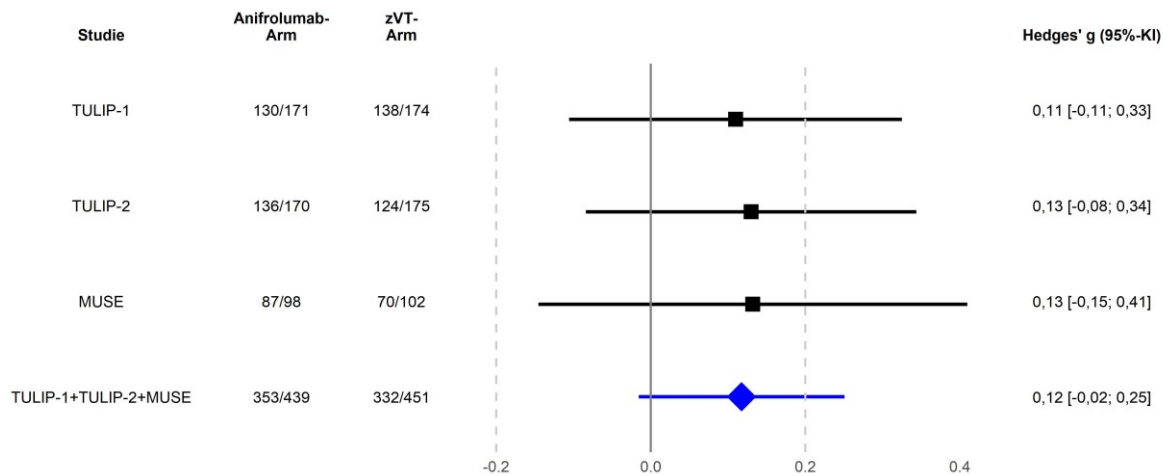


Abbildung 4-102: Forest-Plot für den Endpunkt EQ-5D VAS (TULIP-1, TULIP-2, MUSE, TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population)

Der Interaktions-p-Wert zwischen den Studien betrug  $p=0,9920$

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargestellt.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### 4.3.1.3.1.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT

##### 4.3.1.3.1.1 Lupus-Lebensqualität (QoL)

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-163: Operationalisierung von Lupus-QoL

Studie	Operationalisierung
TULIP-1	<p>Lupus-QoL ist ein 34-teiliges SLE-spezifisches Instrument für die gesundheitsbezogene Lebensqualität. Es wurde in Großbritannien für die Anwendung bei Erwachsenen mit SLE entwickelt [123] und in den USA weiter validiert [122]. Das Instrument besteht aus acht Domänen (Körperbild (5 Items), Belastung für andere (3 Items), emotionale Gesundheit (6 Items), Fatigue (4 Items), intime Beziehungen (2 Items), Schmerzen (3 Items), körperliche Gesundheit (8 Items) und Planung (3 Items))</p> <p><b>Präsentierte Analyse:</b>  <b>Veränderung zu Baseline</b>            Zur Analyse der acht Domänen wird ein MMRM mit fixen Effekten für die Baseline-Werte, Behandlungsgruppe, Visite, Interaktion zwischen Behandlung und Visite und den Stratifizierungsvariablen berechnet. Der Verlauf der Werte über die Zeit wird grafisch dargestellt.</p>
TULIP-2	Die Analyse erfolgte analog zur Studie TULIP-1.
MUSE	Die Analyse erfolgte analog zur Studie TULIP-1.
TULIP SLE LTE	Endpunkt nicht erhoben.
MMRM: <i>Mixed Model Repeated Measurement</i> ; QoL: Lebensqualität; SLE: Systemischer Lupus erythematodes.	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.



Tabelle 4-164: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Lupus-QoL in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
TULIP-1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
TULIP-2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
MUSE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: <i>Intention to Treat</i> ; QoL: Lebensqualität; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Bei den Studien TULIP-1 und TULIP-2 handelt es sich um multizentrische, doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte, parallele Studien, in welchen die Behandlungsarme mit Anifrolumab oder Placebo für Prüfarzte und PatientInnen nicht unterscheidbar waren.

MUSE ist eine doppelblinde Studie, in der Anifrolumab und Placebo identisch etikettiert wurden und somit nicht unterscheidbar waren. Daher konnten weder die PatientIn noch Prüfarzte, Studienpersonal und der Sponsor Kenntnis über die verabreichte Therapie erlangen. Diese verblieben über den gesamten Studienzeitraum verblindet.

Der Endpunkt Lupus-QoL wurde als gesundheitsbezogene Lebensqualität berichtet. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population. Die Einschränkung auf in Deutschland zugelassene Medikamente in einer der dargestellten Subpopulationen hat aus Sicht von AstraZeneca keinen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial. Dies begründet sich auf die gleichmäßige Verteilung der Patienten auf Anifrolumab bzw. auf die zVT bezogen auf die Demografie und die Baseline-Merkmale und damit auch auf die zur Randomisierung verwendeten Stratifizierungsfaktoren. Für die Analyse des Endpunkts Lupus-QoL ergibt sich daher kein Hinweis auf ein mögliches Verzerrungspotenzial.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-165: Veränderung des Lupus-QoL (MMRM-Analyse) im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, TULIP-1, TULIP-2, MUSE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente)

Studie	Anifrolumab-Arm						zVT-Arm						Behandlungs- effekt	
	N	Ausgangs- wert MW (SD)	N	Endwert MW (SD)	N	Veränderung MW (SD)	N	Ausgangs- wert MW (SD)	N	Endwert MW (SD)	N	Veränderung MW (SD)	Veränderung adj. MW (SE) [95%-KI] p-Wert	Hedges' g (SE) [95%-KI] p-Wert
<b>Lupus-Lebensqualität (QoL) – Körperbild</b>														
TULIP-1+ TULIP-2+ MUSE	284	59,16 (30,07)	222	69,56 (26,90)	199	11,10 (25,47)	282	59,76 (28,50)	200	69,32 (27,32)	185	9,76 (25,63)	0,83 (1,50) [-2,12; 3,78] 0,5812	0,04 (0,09) [-0,13; 0,21] 0,6262
TULIP-1	114	58,43 (28,30)	84	67,91 (24,77)	75	12,91 (28,08)	108	63,43 (27,60)	85	69,28 (25,40)	77	6,57 (25,29)	3,45 (2,54) [-1,57; 8,46] 0,1768	0,16 (0,14) [-0,11; 0,43] 0,2429
TULIP-2	104	63,47 (30,98)	81	72,36 (29,13)	70	6,15 (19,45)	108	58,97 (28,84)	76	71,46 (27,04)	71	12,96 (25,83)	1,87 (2,34) [-2,74; 6,48] 0,4252	0,09 (0,14) [-0,18; 0,37] 0,4979
MUSE	66	53,62 (31,01)	57	68,03 (26,77)	54	15,02 (27,88)	66	55,03 (29,02)	39	65,25 (31,83)	37	10,24 (25,84)	0,42 (3,17) [-5,85; 6,69] 0,8946	0,02 (0,17) [-0,32; 0,36] 0,9031
<b>Lupus-Lebensqualität (QoL) – Belastung für andere</b>														
TULIP-1+ TULIP-2+ MUSE	300	54,11 (30,38)	253	62,94 (30,27)	238	8,37 (24,54)	307	50,84 (31,07)	229	61,17 (30,27)	221	8,79 (30,69)	1,83 (1,56) [-1,24; 4,91] 0,2420	0,08 (0,08) [-0,08; 0,25] 0,3046
TULIP-1	122	52,94 (30,99)	98	60,88 (31,58)	93	8,87 (22,82)	117	51,28 (31,71)	98	65,99 (27,01)	93	12,28 (28,70)	-0,56 (2,36) [-5,21; 4,09] 0,8117	-0,03 (0,13) [-0,29; 0,23] 0,8397

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Anifrolumab-Arm						zVT-Arm						Behandlungs- effekt	
	N	Ausgangswert MW (SD)	N	Endwert MW (SD)	N	Veränderung MW (SD)	N	Ausgangswert MW (SD)	N	Endwert MW (SD)	N	Veränderung MW (SD)	Veränderung adj. MW (SE) [95%-KI] p-Wert	Hedges' g (SE) [95%-KI] p-Wert
TULIP-2	110	58,79 (30,05)	93	66,85 (28,71)	84	7,04 (24,70)	116	50,36 (30,28)	81	55,14 (32,13)	78	4,06 (33,25)	<b>6,66 (2,73)</b> <b>[1,29; 12,04]</b> <b>0,0154</b>	<b>0,28 (0,14)</b> <b>[0,02; 0,55]</b> <b>0,0361</b>
MUSE	68	48,65 (29,10)	62	60,35 (30,32)	61	9,43 (27,07)	74	50,90 (31,68)	50	61,50 (32,03)	50	9,67 (29,76)	1,56 (3,52) [-5,40; 8,53] 0,6576	0,07 (0,17) [-0,26; 0,40] 0,6827
<b>Lupus-Lebensqualität (QoL) – emotionale Gesundheit</b>														
TULIP-1+ TULIP-2+ MUSE	300	66,10 (24,23)	253	74,16 (21,76)	238	8,28 (19,65)	307	62,95 (26,59)	229	73,64 (23,08)	221	8,33 (24,86)	-0,54 (1,20) [-2,90; 1,83] 0,6565	-0,03 (0,08) [-0,19; 0,13] 0,6960
TULIP-1	122	66,22 (24,89)	98	73,55 (23,30)	93	8,33 (18,73)	117	66,88 (25,82)	98	75,13 (21,72)	93	6,81 (20,89)	0,33 (1,84) [-3,30; 3,96] 0,8576	0,02 (0,13) [-0,24; 0,28] 0,8789
TULIP-2	110	70,15 (22,99)	93	76,03 (22,00)	84	4,61 (19,08)	116	61,49 (25,98)	81	70,27 (24,76)	78	6,30 (27,86)	1,53 (2,15) [-2,71; 5,78] 0,4773	0,08 (0,13) [-0,18; 0,35] 0,5388
MUSE	68	59,31 (23,81)	62	72,31 (18,79)	61	13,25 (20,98)	74	59,01 (28,25)	50	76,17 (22,70)	50	14,33 (26,25)	-1,20 (2,56) [-6,25; 3,86] 0,6409	-0,07 (0,17) [-0,40; 0,26] 0,6676
<b>Lupus-Lebensqualität (QoL) – Fatigue</b>														
TULIP-1+ TULIP-2+ MUSE	300	48,79 (26,67)	253	60,62 (27,40)	238	11,40 (22,36)	307	47,46 (26,56)	229	59,50 (27,18)	221	9,56 (23,98)	1,50 (1,37) [-1,19; 4,19] 0,2734	0,08 (0,08) [-0,08; 0,24] 0,3370

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Anifrolumab-Arm						zVT-Arm						Behandlungs- effekt	
	N	Ausgangswert MW (SD)	N	Endwert MW (SD)	N	Veränderung MW (SD)	N	Ausgangswert MW (SD)	N	Endwert MW (SD)	N	Veränderung MW (SD)	Veränderung adj. MW (SE) [95%-KI] p-Wert	Hedges' g (SE) [95%-KI] p-Wert
TULIP-1	122	47,08 (25,45)	98	58,35 (29,22)	93	12,23 (19,20)	117	49,68 (25,64)	98	60,33 (26,10)	93	9,21 (23,93)	1,55 (2,23) [-2,84; 5,94] 0,4874	0,08 (0,13) [-0,18; 0,34] 0,5562
TULIP-2	110	52,27 (28,13)	93	62,43 (25,96)	84	7,59 (22,55)	116	43,80 (25,41)	81	55,17 (26,12)	78	9,29 (24,54)	1,49 (2,31) [-3,07; 6,04] 0,5213	0,07 (0,13) [-0,19; 0,34] 0,5818
MUSE	68	46,23 (26,17)	62	61,49 (26,71)	61	15,37 (25,86)	74	49,66 (29,33)	50	64,88 (30,22)	50	10,63 (23,63)	2,30 (2,89) [-3,41; 8,01] 0,4267	0,12 (0,17) [-0,21; 0,45] 0,4644
<b>Lupus-Lebensqualität (QoL) – intime Beziehungen</b>														
TULIP-1+ TULIP-2+ MUSE	255	55,44 (32,38)	187	65,64 (30,94)	161	5,90 (23,84)	252	58,04 (30,41)	165	66,59 (30,62)	153	7,68 (27,96)	0,49 (1,93) [-3,30; 4,28] 0,7985	0,02 (0,09) [-0,16; 0,20] 0,8218
TULIP-1	106	52,95 (32,53)	78	66,19 (30,69)	66	6,63 (25,31)	98	59,82 (27,94)	69	66,49 (30,35)	63	5,95 (23,42)	-1,51 (3,06) [-7,55; 4,53] 0,6218	-0,06 (0,15) [-0,35; 0,23] 0,6695
TULIP-2	89	58,15 (32,65)	62	66,33 (32,06)	52	4,57 (19,18)	94	57,45 (29,86)	63	65,87 (28,42)	58	7,33 (28,58)	1,32 (3,23) [-5,05; 7,69] 0,6832	0,05 (0,15) [-0,24; 0,35] 0,7208
MUSE	60	55,83 (31,93)	47	63,83 (30,42)	43	6,40 (26,92)	60	56,04 (35,17)	33	68,18 (35,78)	32	11,72 (34,77)	3,80 (3,99) [-4,13; 11,72] 0,3438	0,16 (0,19) [-0,21; 0,52] 0,4044

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Anifrolumab-Arm						zVT-Arm						Behandlungs- effekt	
	N	Ausgangswert MW (SD)	N	Endwert MW (SD)	N	Veränderung MW (SD)	N	Ausgangswert MW (SD)	N	Endwert MW (SD)	N	Veränderung MW (SD)	Veränderung adj. MW (SE) [95%-KI] p-Wert	Hedges' g (SE) [95%-KI] p-Wert
<b>Lupus-Lebensqualität (QoL) – Schmerzen</b>														
TULIP-1+ TULIP-2+ MUSE	300	54,67 (27,33)	253	68,31 (25,41)	238	11,69 (22,97)	307	50,43 (28,85)	229	65,65 (26,31)	221	12,82 (26,26)	0,73 (1,42) [-2,07; 3,53] 0,6075	0,04 (0,08) [-0,12; 0,20] 0,6531
TULIP-1	122	51,78 (27,24)	98	66,75 (27,51)	93	13,62 (21,80)	117	52,92 (27,05)	98	65,90 (26,38)	93	12,19 (23,87)	2,34 (2,45) [-2,49; 7,17] 0,3405	0,11 (0,13) [-0,15; 0,37] 0,4224
TULIP-2	110	59,85 (28,38)	93	70,52 (22,44)	84	6,65 (23,06)	116	48,42 (29,30)	81	63,68 (24,73)	78	12,50 (26,38)	-0,04 (2,24) [-4,45; 4,36] 0,9844	0,00 (0,13) [-0,27; 0,26] 0,9866
MUSE	68	51,47 (24,77)	62	67,47 (26,30)	61	15,71 (23,72)	74	49,66 (30,92)	50	68,33 (28,82)	50	14,50 (30,48)	1,21 (3,19) [-5,10; 7,52] 0,7055	0,06 (0,17) [-0,27; 0,39] 0,7252
<b>Lupus-Lebensqualität (QoL) – körperliche Gesundheit</b>														
TULIP-1+ TULIP-2+ MUSE	300	56,44 (25,11)	253	66,43 (25,22)	238	8,75 (19,45)	307	52,91 (25,62)	229	64,73 (24,22)	221	10,12 (23,46)	0,53 (1,29) [-2,00; 3,05] 0,6822	0,03 (0,08) [-0,13; 0,19] 0,7192
TULIP-1	122	52,26 (24,42)	98	64,06 (26,24)	93	11,56 (18,60)	117	54,14 (24,20)	98	63,87 (24,46)	93	10,15 (22,25)	1,32 (2,20) [-3,01; 5,65] 0,5484	0,07 (0,13) [-0,19; 0,33] 0,6115
TULIP-2	110	60,60 (24,73)	93	67,51 (23,86)	84	4,17 (17,81)	116	51,35 (25,51)	81	62,85 (22,34)	78	8,49 (22,07)	-0,39 (2,12) [-4,57; 3,79] 0,8558	-0,02 (0,13) [-0,29; 0,24] 0,8760

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Anifrolumab-Arm						zVT-Arm						Behandlungs- effekt	
	N	Ausgangswert MW (SD)	N	Endwert MW (SD)	N	Veränderung MW (SD)	N	Ausgangswert MW (SD)	N	Endwert MW (SD)	N	Veränderung MW (SD)	Veränderung adj. MW (SE) [95%-KI] p-Wert	Hedges' g (SE) [95%-KI] p-Wert
MUSE	68	57,22 (26,10)	62	68,56 (25,66)	61	10,77 (21,91)	74	53,42 (28,11)	50	69,44 (26,48)	50	12,63 (27,67)	0,45 (2,98) [-5,45; 6,36] 0,8794	0,02 (0,17) [-0,31; 0,35] 0,8867
<b>Lupus-Lebensqualität (QoL) – Planung</b>														
TULIP-1+ TULIP-2+ MUSE	300	59,06 (29,14)	253	70,03 (27,82)	238	11,31 (25,30)	307	56,60 (30,93)	229	67,32 (27,84)	221	8,07 (28,28)	2,95 (1,56) [-0,11; 6,01] 0,0586	0,14 (0,08) [-0,02; 0,30] 0,0974
TULIP-1	122	56,35 (29,85)	98	67,69 (29,46)	93	13,44 (24,33)	117	58,12 (29,53)	98	67,94 (27,14)	93	9,05 (25,02)	2,18 (2,41) [-2,58; 6,94] 0,3674	0,10 (0,13) [-0,16; 0,36] 0,4449
TULIP-2	110	65,68 (28,21)	93	72,85 (26,58)	84	5,56 (24,14)	116	55,46 (30,64)	81	64,61 (27,28)	78	5,45 (29,36)	1,33 (2,63) [-3,85; 6,51] 0,6142	0,06 (0,13) [-0,21; 0,32] 0,6643
MUSE	68	53,19 (27,66)	62	69,49 (27,03)	61	15,98 (27,19)	74	55,97 (33,77)	50	70,50 (30,17)	50	10,33 (32,28)	5,37 (3,53) [-1,60; 12,35] 0,1300	0,24 (0,17) [-0,09; 0,57] 0,1621
<p>Ein MMRM wurde mit fixen Effekten für die Baseline-Werte, Behandlungsgruppe, Visite, Interaktion zwischen Behandlung und Visite und den Stratifizierungsvariablen berechnet. N ist definiert als Anzahl Patienten im MMRM-Modell, d.h. Patienten mit vorhandenen Baseline-Werten und zumindest einem vorhandenen post-Baseline-Wert.</p> <p>Eine approximierete SD wurde für jeden Arm berechnet, basierend auf dem SE vom LS mean um eine gepoolte SD für Hedges'g zu erhalten.</p> <p>Stratifizierungsfaktoren: SLEDAI-2K Score zum Screening (&lt;10 Punkte vs. ≥10 Punkte), OCS-Dosis zu Woche 0 (&lt;10 mg/Tag vs. ≥10 mg/Tag Prednison oder Äquivalent) und Typ I Interferon Gensignaturtestergebnis zum Screening (hoch vs. niedrig). Für die Meta-Analyse wurde zusätzlich nach Studie (TULIP-1, TULIP-2, MUSE) stratifiziert</p> <p>ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; LS: <i>Least Squares</i>; MMRM: <i>Mixed Model Repeated Measurement</i>; MW: Mittelwert; OCS: Orales Kortikosteroid; QoL: Lebensqualität; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SLEDAI: Systemischer Lupus erythematodes Krankheitsaktivitäts-Index; SLEDAI-2K: SLEDAI – <i>Revised Version</i>; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.</p>														

Tabelle 4-166: Veränderung des Lupus-QoL (MMRM-Analyse) im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, TULIP-1, TULIP-2, MUSE, ITT-Population)

Studie	Anifrolumab-Arm						zVT-Arm						Behandlungseffekt	
	N	Ausgangswert MW (SD)	N	Endwert MW (SD)	N	Veränderung MW (SD)	N	Ausgangswert MW (SD)	N	Endwert MW (SD)	N	Veränderung MW (SD)	Veränderung adj. MW (SE) [95%-KI] p-Wert	Hedges' g (SE) [95%-KI] p-Wert
<b>Lupus-Lebensqualität (QoL) – Körperbild</b>														
TULIP-1+ TULIP-2+ MUSE	414	58,05 (30,33)	325	68,39 (27,67)	299	11,45 (26,32)	415	60,59 (28,24)	299	69,04 (27,59)	279	8,05 (24,27)	1,56 (1,27) [-0,95; 4,06] 0,2226	0,08 (0,07) [-0,06; 0,21] 0,2841
TULIP-1	162	57,35 (27,89)	118	67,77 (25,09)	108	14,11 (27,33)	160	61,80 (27,88)	124	68,67 (25,76)	114	6,18 (22,95)	3,61 (2,09) [-0,51; 7,72] 0,0854	0,17 (0,11) [-0,06; 0,39] 0,1424
TULIP-2	157	61,50 (31,61)	127	68,63 (30,05)	114	6,05 (23,19)	164	62,19 (28,53)	118	70,80 (27,56)	111	7,89 (24,89)	1,32 (1,97) [-2,55; 5,19] 0,5036	0,06 (0,11) [-0,16; 0,29] 0,5803
MUSE	95	53,57 (31,78)	80	68,93 (27,66)	77	15,70 (28,17)	91	55,59 (28,10)	57	66,22 (31,47)	54	12,34 (25,57)	1,61 (2,64) [-3,60; 6,81] 0,5430	0,08 (0,15) [-0,20; 0,37] 0,5720
<b>Lupus-Lebensqualität (QoL) – Belastung für andere</b>														
TULIP-1+ TULIP-2+ MUSE	439	50,13 (30,42)	370	60,50 (30,92)	352	9,61 (26,87)	449	50,69 (31,03)	340	60,61 (30,49)	329	8,66 (29,09)	1,20 (1,31) [-1,38; 3,78] 0,3634	0,05 (0,07) [-0,08; 0,19] 0,4290
TULIP-1	171	50,68 (29,97)	136	61,09 (30,77)	129	10,53 (25,46)	174	49,09 (31,31)	143	62,82 (28,80)	137	11,01 (28,42)	0,67 (1,99) [-3,25; 4,59] 0,7360	0,03 (0,11) [-0,18; 0,25] 0,7762

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Anifrolumab-Arm						zVT-Arm						Behandlungs- effekt	
	N	Ausgangswert MW (SD)	N	Endwert MW (SD)	N	Veränderung MW (SD)	N	Ausgangswert MW (SD)	N	Endwert MW (SD)	N	Veränderung MW (SD)	Veränderung adj. MW (SE) [95%-KI] p-Wert	Hedges' g (SE) [95%-KI] p-Wert
TULIP-2	170	53,04 (30,90)	146	61,81 (30,37)	136	7,90 (27,15)	175	52,81 (30,90)	127	58,60 (31,74)	123	4,67 (29,71)	2,51 (2,22) [-1,86; 6,88] 0,2595	0,10 (0,11) [-0,11; 0,32] 0,3514
MUSE	98	44,13 (29,82)	88	57,39 (32,17)	87	10,92 (28,60)	100	49,75 (30,85)	70	59,76 (31,66)	69	11,11 (28,93)	1,38 (2,92) [-4,37; 7,13] 0,6366	0,06 (0,14) [-0,22; 0,34] 0,6597
<b>Lupus-Lebensqualität (QoL) – emotionale Gesundheit</b>														
TULIP-1+ TULIP-2+ MUSE	439	64,98 (25,02)	370	72,95 (23,70)	352	7,79 (22,70)	449	63,22 (26,06)	340	73,08 (23,83)	329	7,83 (23,27)	0,16 (1,05) [-1,89; 2,21] 0,8800	0,01 (0,07) [-0,12; 0,14] 0,8951
TULIP-1	171	65,96 (24,25)	136	73,74 (23,47)	129	8,40 (20,30)	174	65,71 (24,82)	143	73,22 (23,15)	137	6,30 (21,00)	1,53 (1,64) [-1,70; 4,75] 0,3518	0,09 (0,11) [-0,13; 0,30] 0,4331
TULIP-2	170	68,73 (23,87)	146	73,43 (24,11)	136	3,34 (23,97)	175	63,43 (26,22)	127	72,31 (24,12)	123	5,79 (24,52)	0,33 (1,74) [-3,10; 3,76] 0,8516	0,02 (0,11) [-0,20; 0,23] 0,8759
MUSE	98	56,76 (26,65)	88	70,93 (23,52)	87	13,84 (22,76)	100	58,54 (27,48)	70	74,17 (24,97)	69	14,49 (24,40)	0,19 (2,22) [-4,20; 4,58] 0,9333	0,01 (0,14) [-0,27; 0,29] 0,9380
<b>Lupus-Lebensqualität (QoL) – Fatigue</b>														
TULIP-1+ TULIP-2+ MUSE	439	48,11 (26,88)	370	59,46 (28,18)	352	10,74 (24,26)	449	48,22 (26,85)	340	58,47 (27,35)	329	7,71 (23,13)	<b>2,75 (1,16) [0,46; 5,03] 0,0186</b>	<b>0,14 (0,07) [0,01; 0,27] 0,0407</b>



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Anifrolumab-Arm						zVT-Arm						Behandlungs- effekt	
	N	Ausgangswert MW (SD)	N	Endwert MW (SD)	N	Veränderung MW (SD)	N	Ausgangswert MW (SD)	N	Endwert MW (SD)	N	Veränderung MW (SD)	Veränderung adj. MW (SE) [95%-KI] p-Wert	Hedges' g (SE) [95%-KI] p-Wert
TULIP-1	171	47,33 (25,92)	136	58,78 (28,57)	129	11,68 (22,66)	174	48,67 (26,61)	143	58,26 (26,71)	137	8,07 (23,26)	3,07 (1,93) [-0,73; 6,87] 0,1131	0,15 (0,11) [-0,07; 0,36] 0,1832
TULIP-2	170	50,40 (27,53)	146	58,99 (27,33)	136	6,85 (24,14)	175	46,75 (26,22)	127	56,69 (26,14)	123	6,66 (23,56)	1,66 (1,89) [-2,07; 5,39] 0,3815	0,08 (0,11) [-0,14; 0,29] 0,4689
MUSE	98	45,47 (27,32)	88	61,29 (29,19)	87	15,45 (25,98)	100	50,00 (28,45)	70	62,14 (30,65)	69	8,88 (22,34)	4,35 (2,44) [-0,46; 9,17] 0,0760	0,24 (0,14) [-0,04; 0,52] 0,0986
<b>Lupus-Lebensqualität (QoL) – intime Beziehungen</b>														
TULIP-1+ TULIP-2+ MUSE	367	55,38 (33,17)	276	64,18 (32,00)	236	6,30 (25,90)	362	57,53 (31,31)	250	64,00 (32,72)	224	6,86 (27,17)	1,58 (1,61) [-1,58; 4,75] 0,3262	0,07 (0,08) [-0,08; 0,22] 0,3893
TULIP-1	149	54,53 (32,92)	108	66,44 (30,41)	93	7,26 (26,60)	146	59,08 (29,23)	105	62,62 (32,45)	94	3,19 (25,33)	2,56 (2,66) [-2,67; 7,80] 0,3351	0,10 (0,12) [-0,14; 0,34] 0,4136
TULIP-2	131	56,87 (33,12)	97	64,05 (32,03)	77	6,66 (21,80)	134	56,34 (31,07)	93	63,98 (31,27)	81	7,72 (25,04)	0,84 (2,59) [-4,26; 5,94] 0,7459	0,03 (0,13) [-0,21; 0,28] 0,7822
MUSE	87	54,60 (34,00)	71	60,92 (34,39)	66	4,55 (29,39)	82	56,71 (35,31)	52	66,83 (36,12)	49	12,50 (32,87)	1,48 (3,26) [-4,97; 7,93] 0,6515	0,06 (0,16) [-0,24; 0,37] 0,6816

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Anifrolumab-Arm						zVT-Arm						Behandlungs- effekt	
	N	Ausgangswert MW (SD)	N	Endwert MW (SD)	N	Veränderung MW (SD)	N	Ausgangswert MW (SD)	N	Endwert MW (SD)	N	Veränderung MW (SD)	Veränderung adj. MW (SE) [95%-KI] p-Wert	Hedges' g (SE) [95%-KI] p-Wert
<b>Lupus-Lebensqualität (QoL) – Schmerzen</b>														
TULIP-1+ TULIP-2+ MUSE	439	51,67 (28,19)	370	67,14 (26,38)	352	13,71 (24,59)	449	51,04 (29,29)	340	64,83 (26,63)	329	11,47 (26,49)	2,28 (1,19) [-0,07; 4,62] 0,0569	0,11 (0,07) [-0,02; 0,25] 0,0990
TULIP-1	171	50,05 (28,22)	136	66,36 (27,03)	129	14,66 (24,31)	174	51,44 (28,21)	143	63,35 (27,30)	137	10,65 (26,00)	2,49 (2,10) [-1,64; 6,63] 0,2363	0,11 (0,11) [-0,11; 0,32] 0,3226
TULIP-2	170	55,00 (29,07)	146	68,61 (24,78)	136	10,85 (24,41)	175	51,62 (29,76)	127	64,63 (25,21)	123	9,28 (25,10)	2,89 (1,82) [-0,70; 6,48] 0,1139	0,14 (0,11) [-0,07; 0,36] 0,1949
MUSE	98	48,72 (26,23)	88	65,91 (28,07)	87	16,76 (25,08)	100	49,33 (30,49)	70	68,21 (27,81)	69	17,03 (29,37)	2,12 (2,66) [-3,13; 7,38] 0,4266	0,11 (0,14) [-0,17; 0,38] 0,4558
<b>Lupus-Lebensqualität (QoL) – körperliche Gesundheit</b>														
TULIP-1+ TULIP-2+ MUSE	439	54,10 (26,12)	370	65,31 (25,82)	352	9,89 (21,69)	449	53,08 (26,04)	340	64,26 (24,48)	329	9,39 (22,14)	1,76 (1,09) [-0,38; 3,90] 0,1072	0,10 (0,07) [-0,04; 0,23] 0,1623
TULIP-1	171	51,63 (25,01)	136	64,00 (26,24)	129	11,75 (21,71)	174	53,34 (25,30)	143	62,90 (24,71)	137	9,31 (21,06)	2,20 (1,87) [-1,47; 5,88] 0,2390	0,11 (0,11) [-0,11; 0,32] 0,3226
TULIP-2	170	56,62 (26,29)	146	65,28 (24,62)	136	6,50 (19,34)	175	53,48 (26,20)	127	63,88 (22,92)	123	6,66 (20,20)	1,06 (1,69) [-2,26; 4,37] 0,5311	0,06 (0,11) [-0,16; 0,27] 0,6079

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Anifrolumab-Arm						zVT-Arm						Behandlungs- effekt	
	N	Ausgangswert MW (SD)	N	Endwert MW (SD)	N	Veränderung MW (SD)	N	Ausgangswert MW (SD)	N	Endwert MW (SD)	N	Veränderung MW (SD)	Veränderung adj. MW (SE) [95%-KI] p-Wert	Hedges' g (SE) [95%-KI] p-Wert
MUSE	98	54,02 (27,54)	88	67,38 (27,25)	87	12,44 (24,53)	100	51,91 (27,21)	70	67,73 (26,69)	69	14,45 (26,56)	2,07 (2,57) [-3,00; 7,13] 0,4215	0,11 (0,14) [-0,17; 0,39] 0,4500
<b>Lupus-Lebensqualität (QoL) – Planung</b>														
TULIP-1+ TULIP-2+ MUSE	439	56,89 (30,70)	370	68,58 (28,72)	352	11,60 (27,24)	449	57,20 (31,05)	340	66,99 (28,17)	329	7,78 (26,97)	<b>3,74 (1,29) [1,21; 6,27] 0,0038</b>	<b>0,17 (0,07) [0,04; 0,30] 0,0120</b>
TULIP-1	171	55,90 (30,26)	136	68,20 (28,76)	129	13,24 (27,65)	174	57,33 (30,12)	143	66,03 (27,89)	137	8,39 (24,62)	2,91 (2,04) [-1,10; 6,93] 0,1539	0,13 (0,11) [-0,08; 0,35] 0,2298
TULIP-2	170	60,83 (30,89)	146	69,35 (28,45)	136	7,72 (26,38)	175	58,19 (30,79)	127	67,26 (27,48)	123	5,28 (27,42)	1,78 (2,13) [-2,40; 5,96] 0,4037	0,08 (0,11) [-0,14; 0,29] 0,4908
MUSE	98	51,79 (30,54)	88	67,90 (29,38)	87	15,23 (27,50)	100	55,25 (33,26)	70	68,45 (30,26)	69	10,99 (30,43)	<b>6,61 (2,89) [0,91; 12,31] 0,0232</b>	<b>0,30 (0,14) [0,02; 0,58] 0,0342</b>
<p>Ein MMRM wurde mit fixen Effekten für die Baseline-Werte, Behandlungsgruppe, Visite, Interaktion zwischen Behandlung und Visite und den Stratifizierungsvariablen berechnet. N ist definiert als Anzahl Patienten im MMRM-Modell, d.h. Patienten mit vorhandenen Baseline-Werten und zumindest einem vorhandenen post-Baseline-Wert.</p> <p>Eine approximierete SD wurde für jeden Arm berechnet, basierend auf dem SE vom LS mean um eine gepoolte SD für Hedges'g zu erhalten.</p> <p>Stratifizierungsfaktoren: SLEDAI-2K Score zum Screening (&lt;10 Punkte vs. ≥10 Punkte), OCS-Dosis zu Woche 0 (&lt;10 mg/Tag vs. ≥10 mg/Tag Prednison oder Äquivalent) und Typ I Interferon Gensignaturtestergebnis zum Screening (hoch vs. niedrig). Für die Meta-Analyse wurde zusätzlich nach Studie (TULIP-1, TULIP-2, MUSE) stratifiziert</p> <p>ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; LS: <i>Least Squares</i>; MMRM: <i>Mixed Model Repeated Measurement</i>; MW: Mittelwert; OCS: Orales Kortikosteroid; QoL: Lebensqualität; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SLEDAI: Systemischer Lupus erythematodes Krankheitsaktivitäts-Index; SLEDAI-2K: SLEDAI – <i>Revised Version</i>; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.</p>														

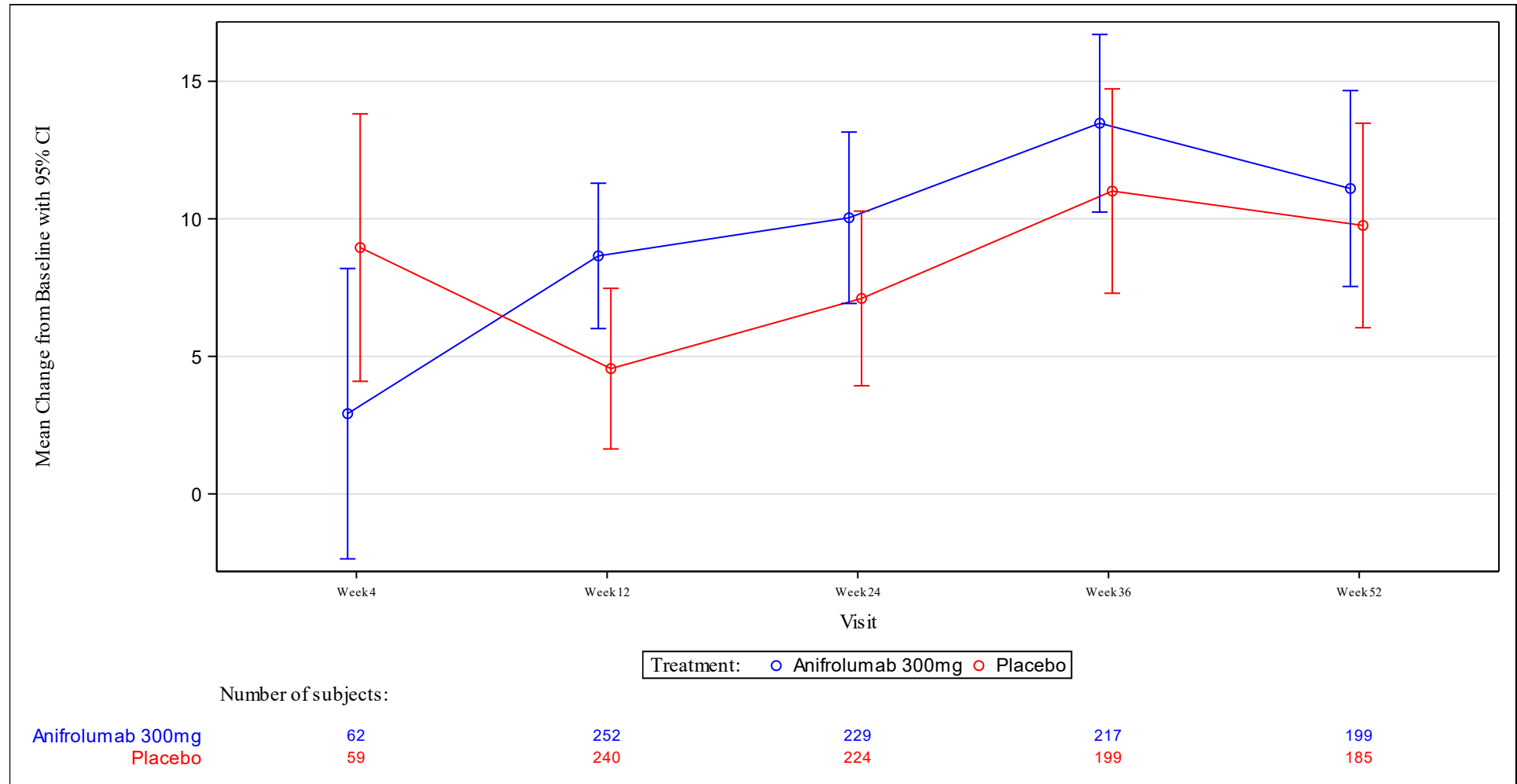


Abbildung 4-103: Verlauf über die Zeit für den Endpunkt Lupus QoL – Körperbild (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente)

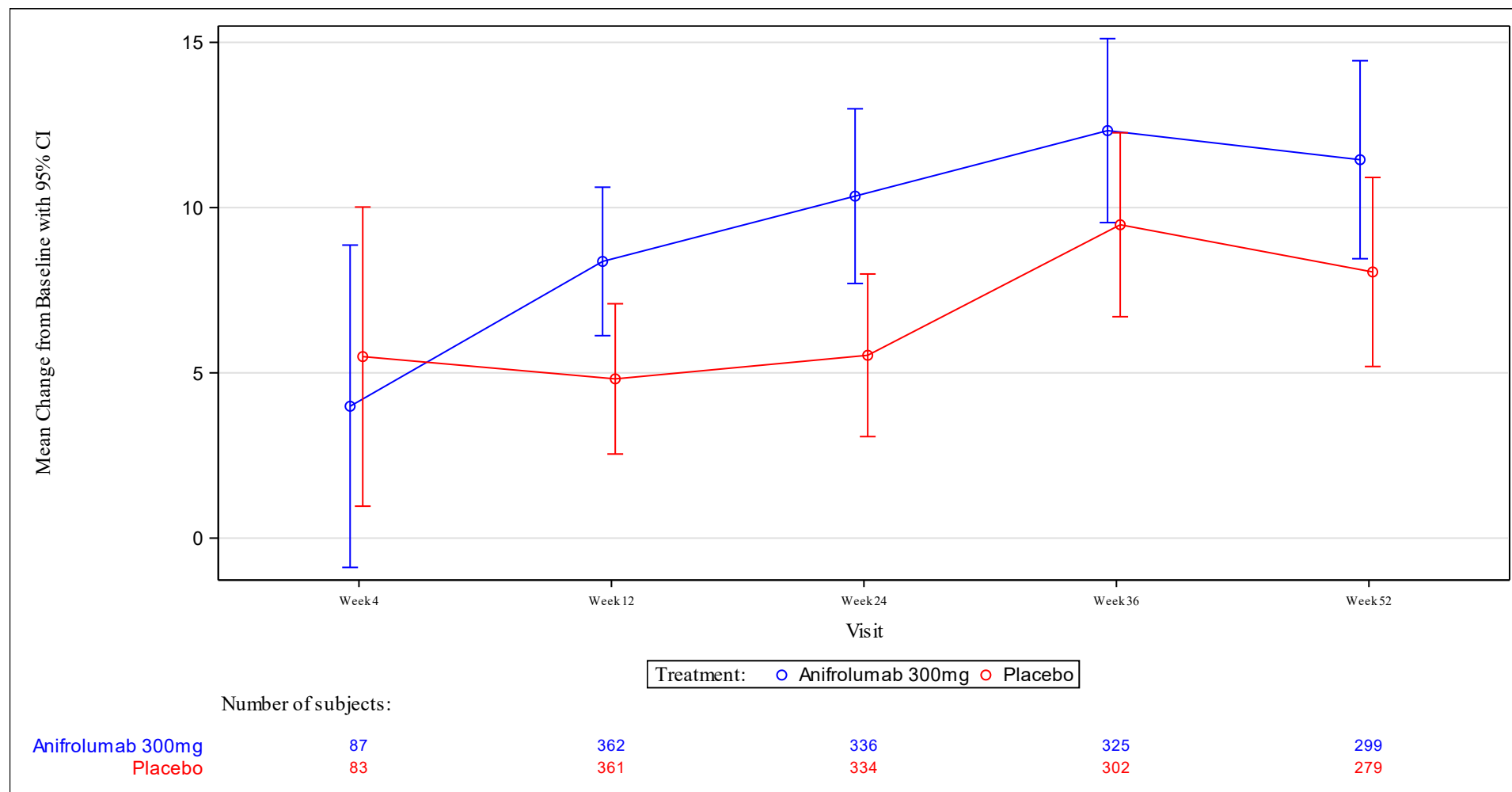


Abbildung 4-104: Verlauf über die Zeit für den Endpunkt Lupus QoL – Körperbild (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population)

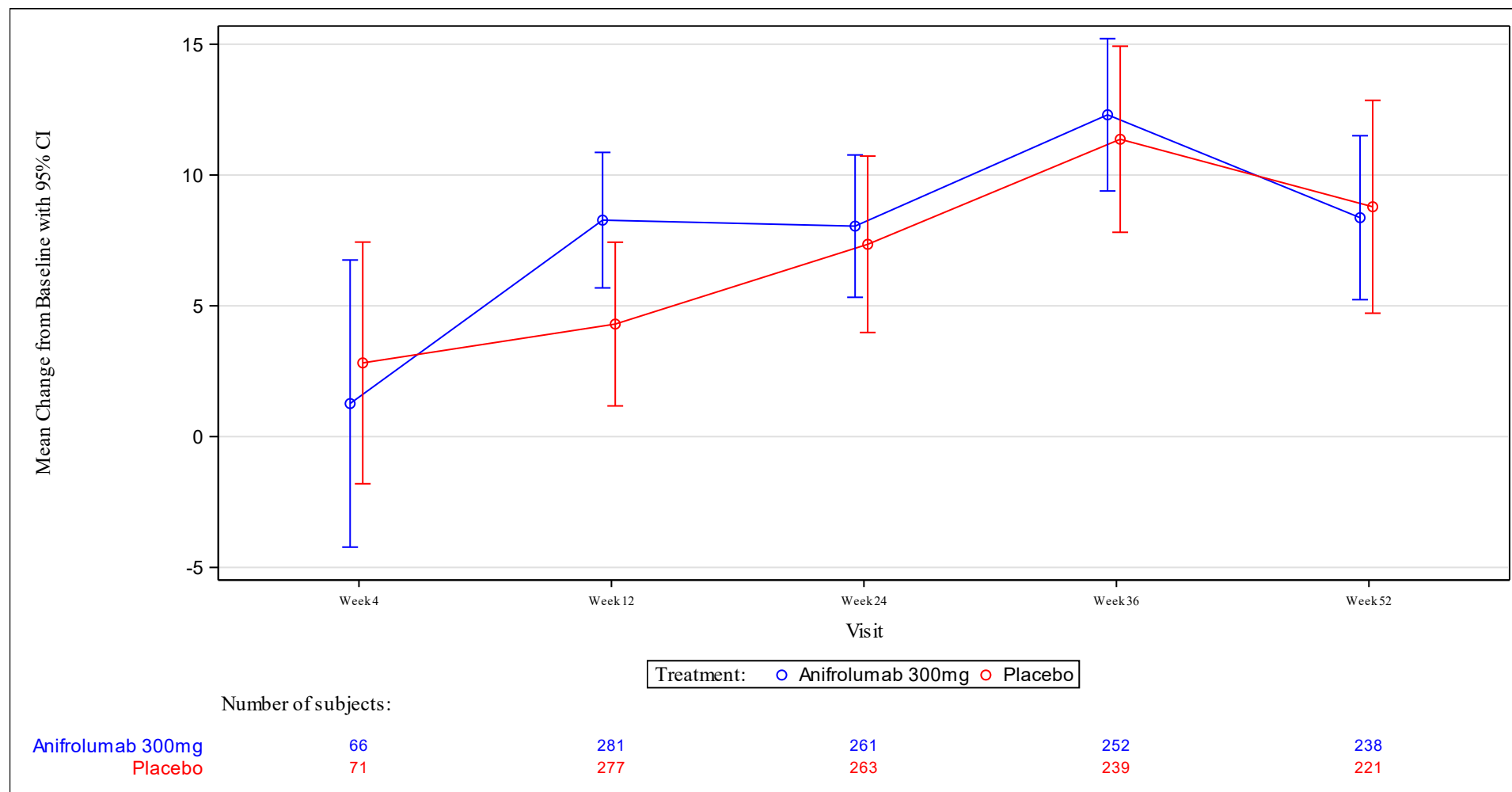


Abbildung 4-105: Verlauf über die Zeit für den Endpunkt Lupus QoL – Belastung für andere (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente)

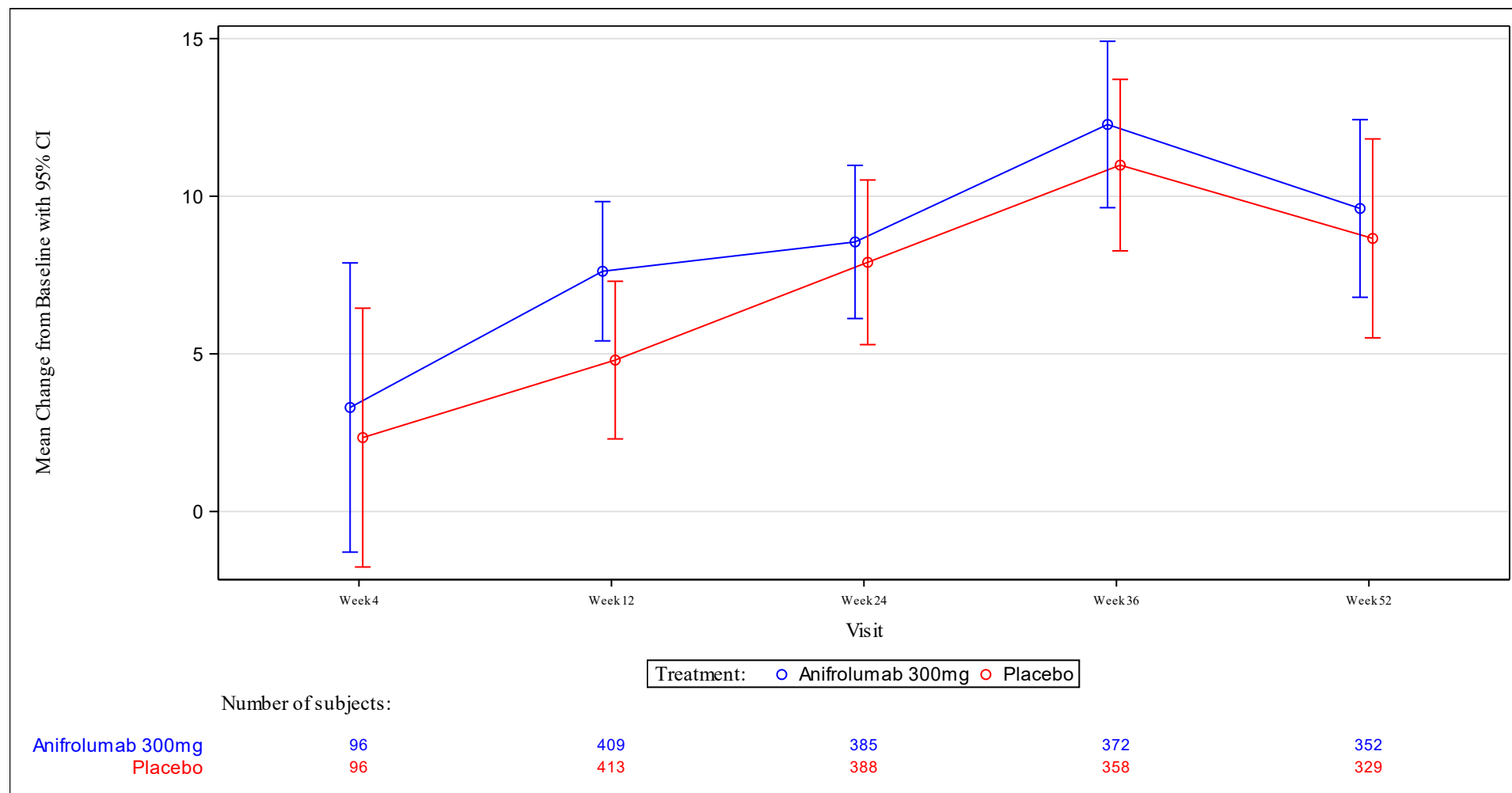


Abbildung 4-106: Verlauf über die Zeit für den Endpunkt Lupus QoL – Belastung für andere (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population)

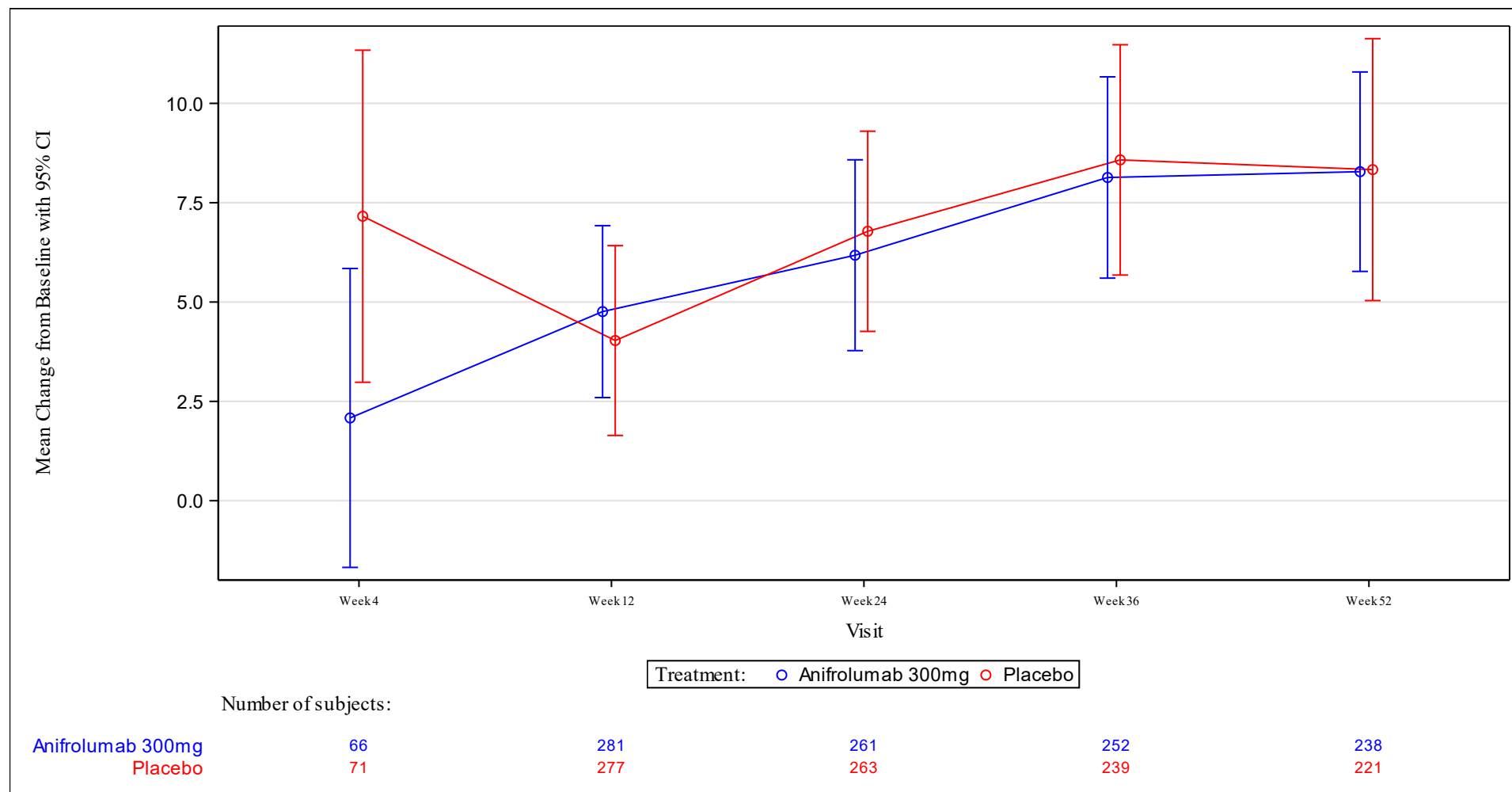


Abbildung 4-107: Verlauf über die Zeit für den Endpunkt Lupus QoL – emotionale Gesundheit (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente)



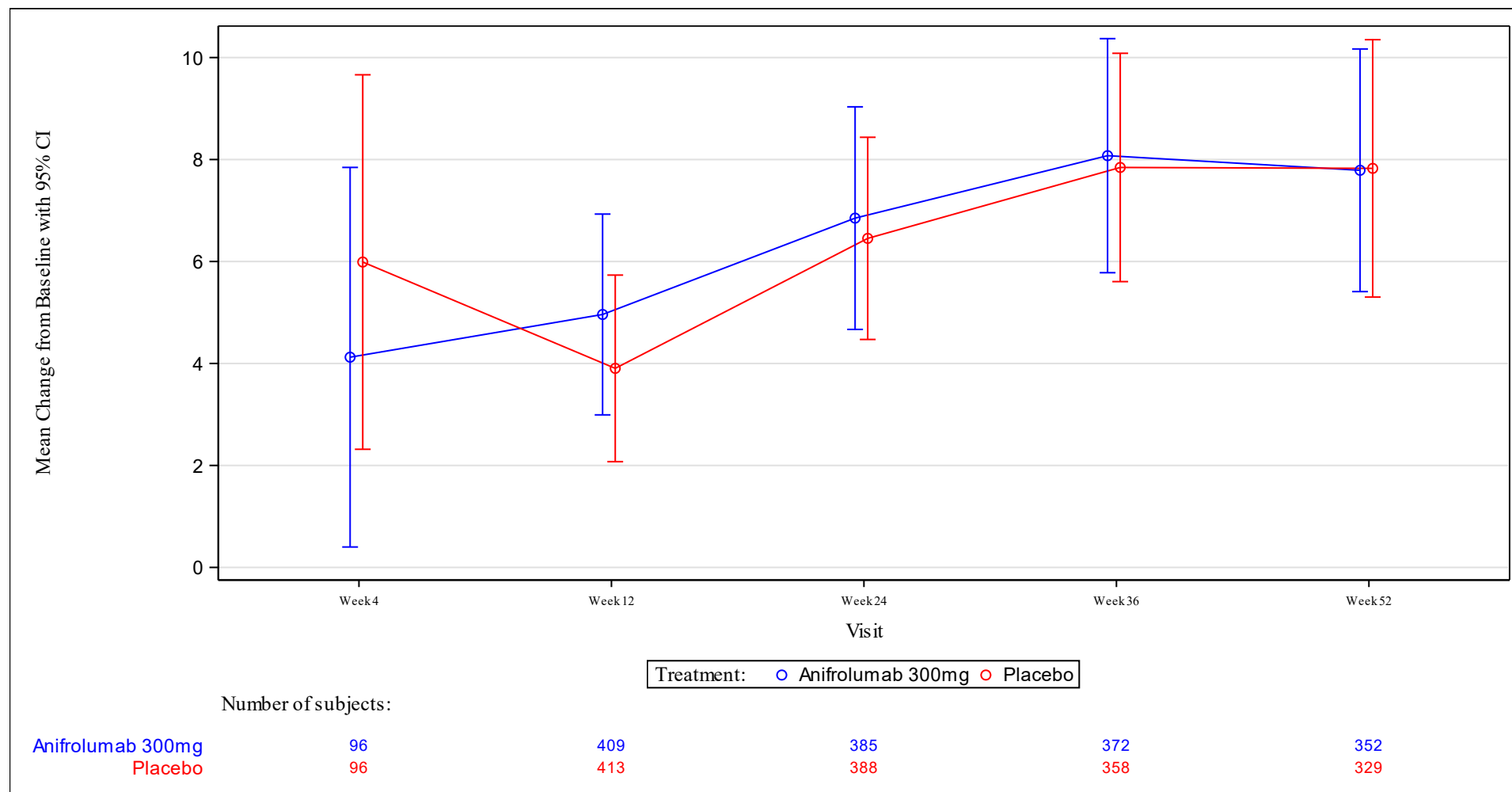


Abbildung 4-108: Verlauf über die Zeit für den Endpunkt Lupus QoL – emotionale Gesundheit (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population)

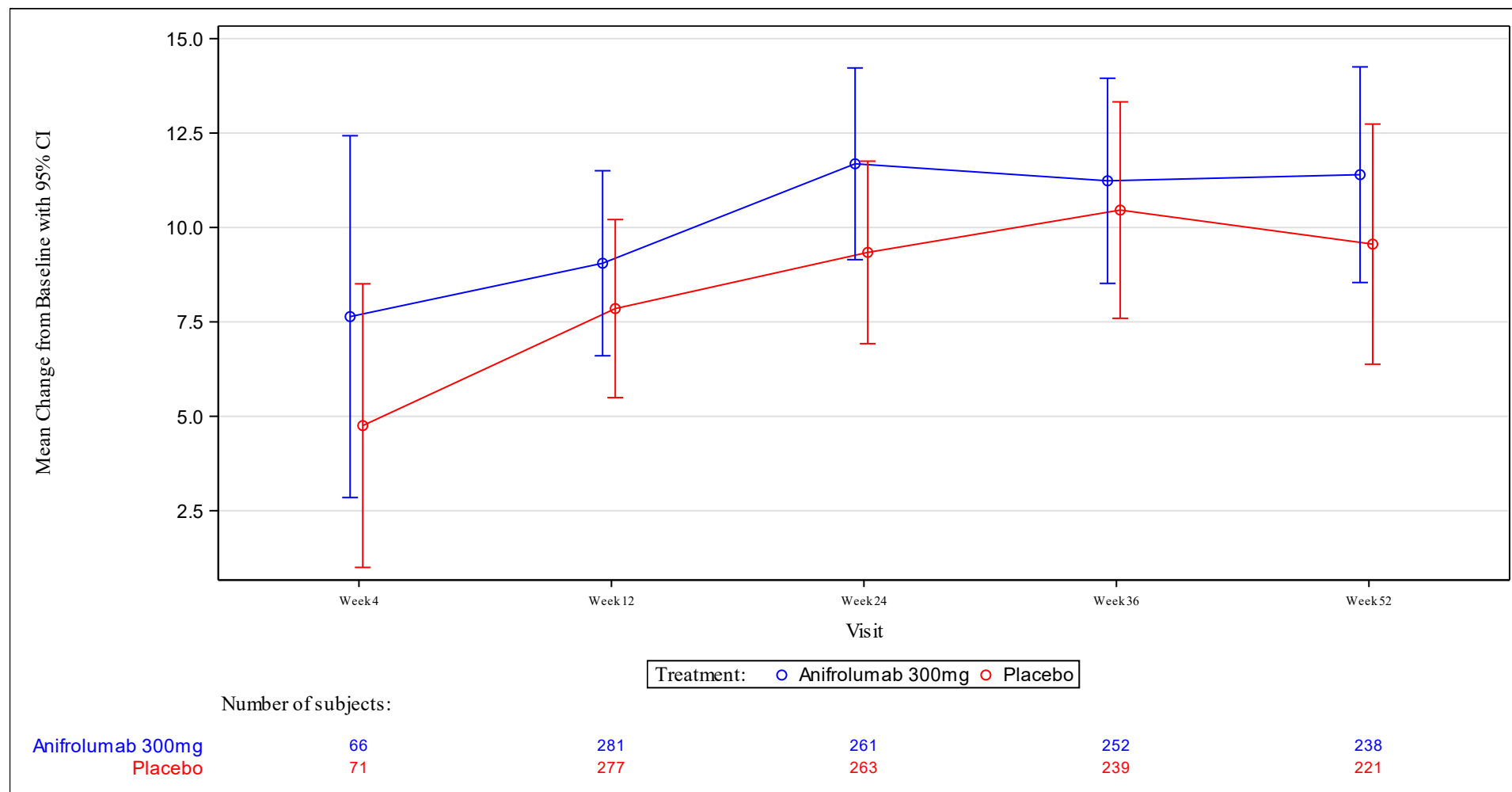


Abbildung 4-109: Verlauf über die Zeit für den Endpunkt Lupus QoL – Fatigue (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente)

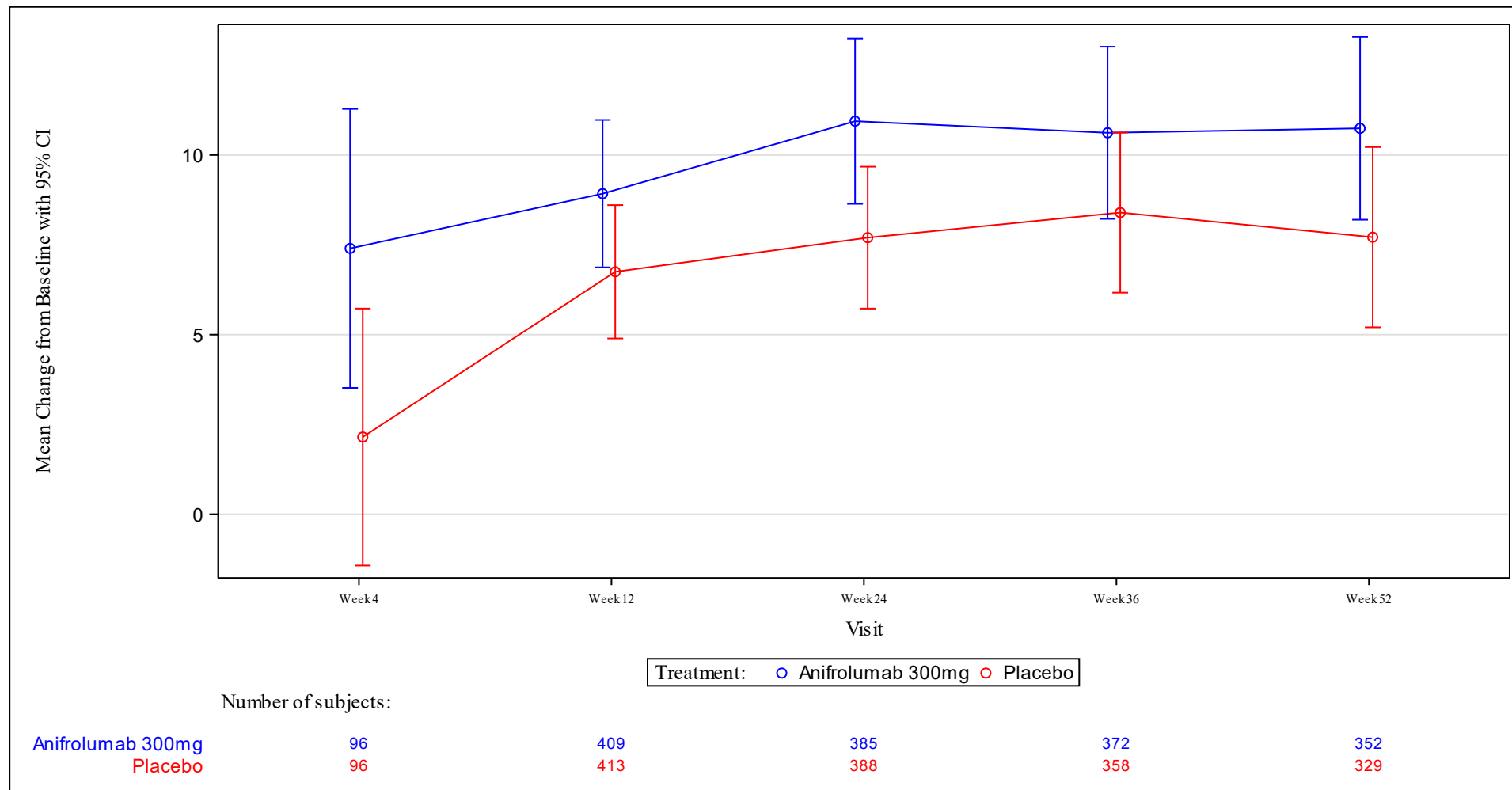


Abbildung 4-110: Verlauf über die Zeit für den Endpunkt Lupus QoL – Fatigue (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population)

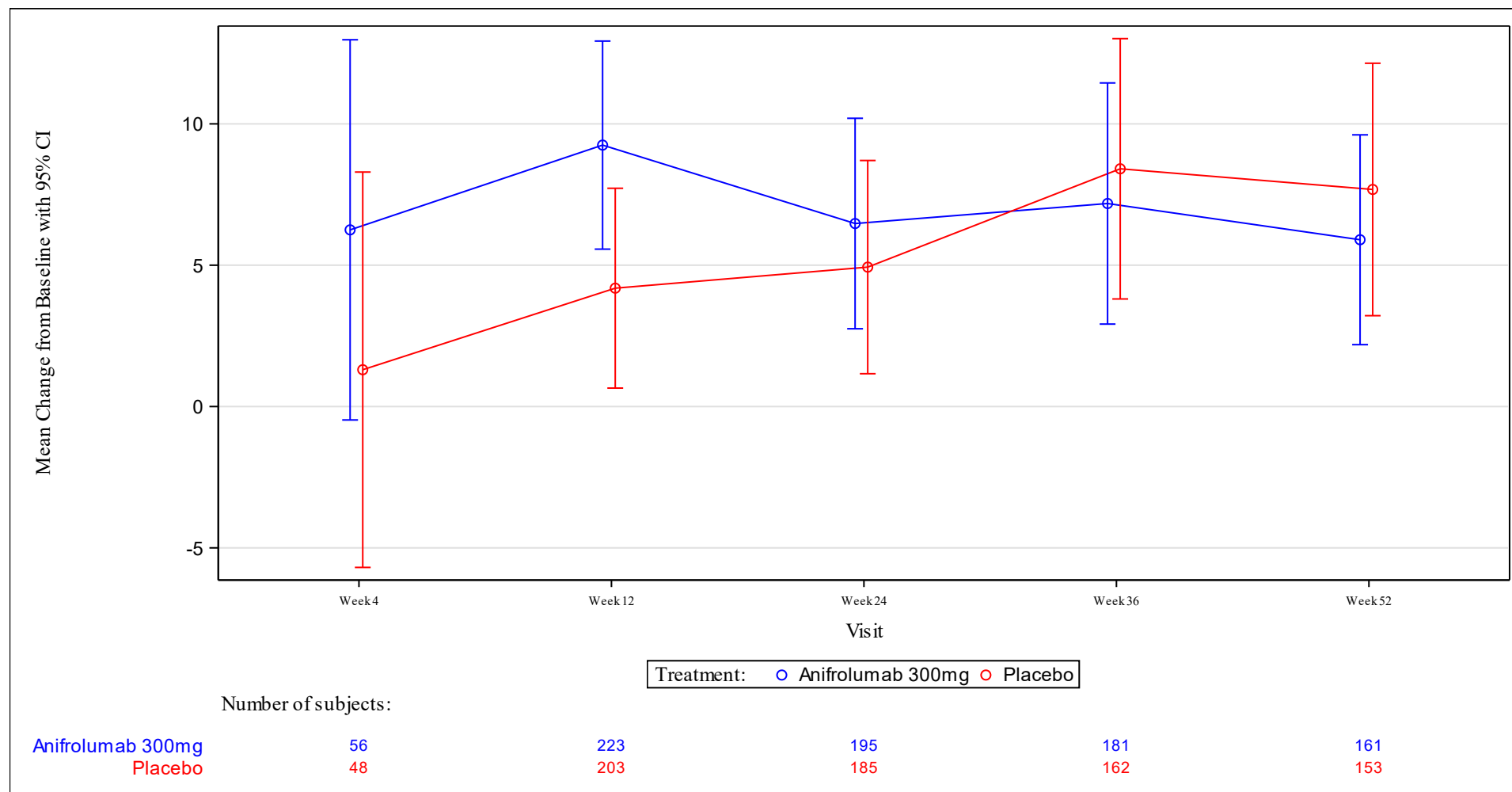


Abbildung 4-111: Verlauf über die Zeit für den Endpunkt Lupus QoL – intime Beziehungen (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente)

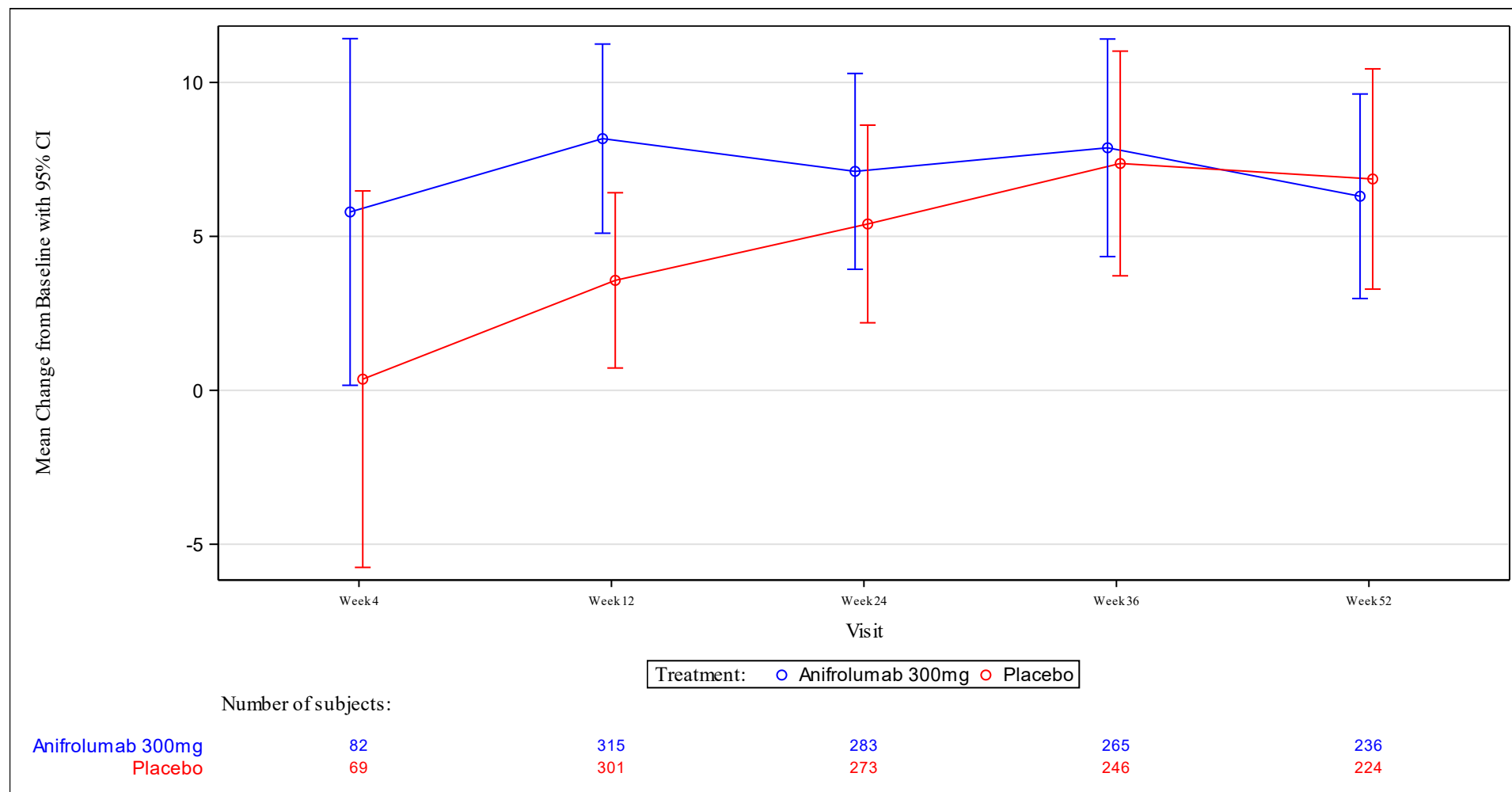


Abbildung 4-112: Verlauf über die Zeit für den Endpunkt Lupus QoL – intime Beziehungen (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population)

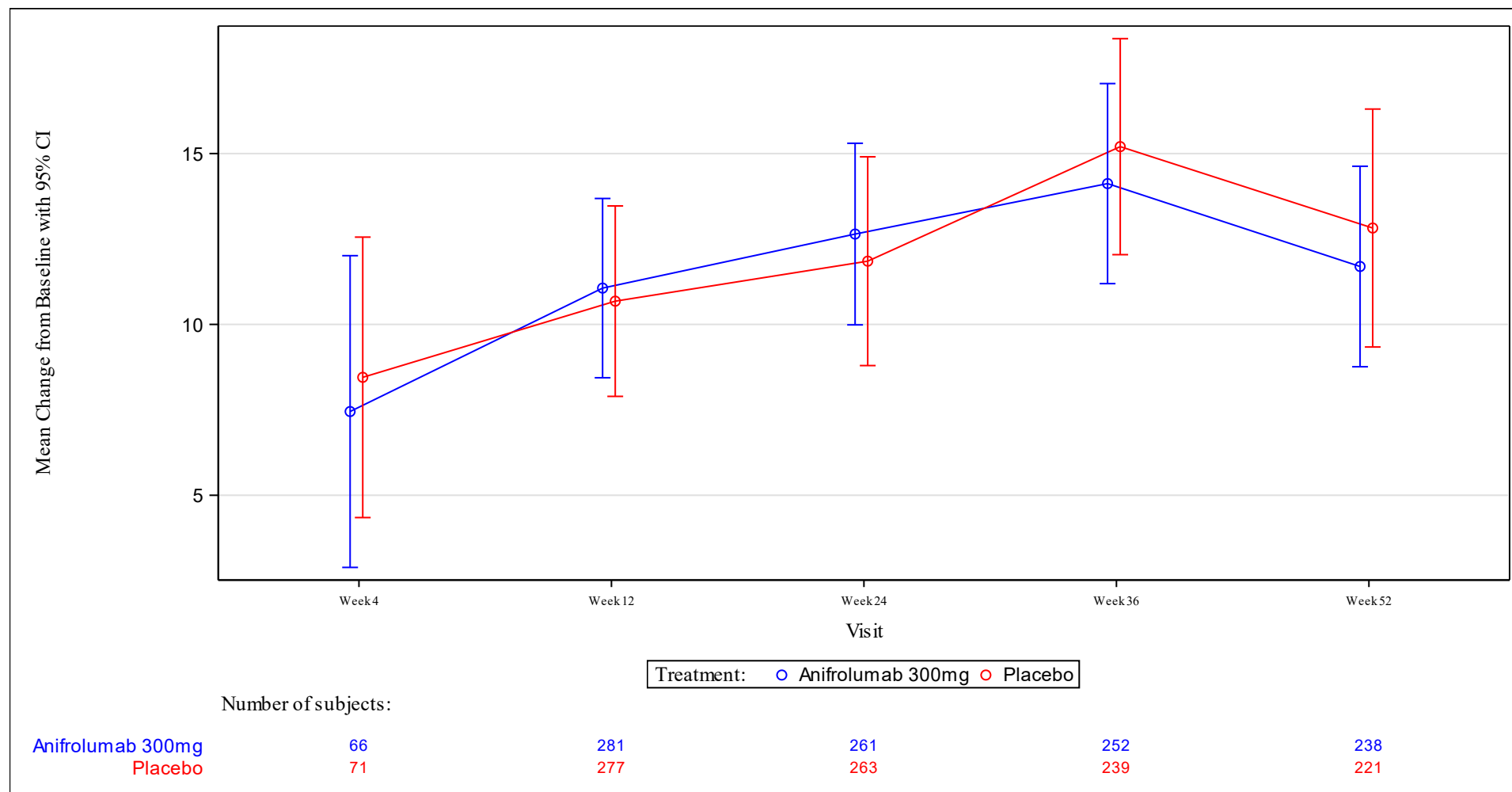


Abbildung 4-113: Verlauf über die Zeit für den Endpunkt Lupus QoL – Schmerzen (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente)

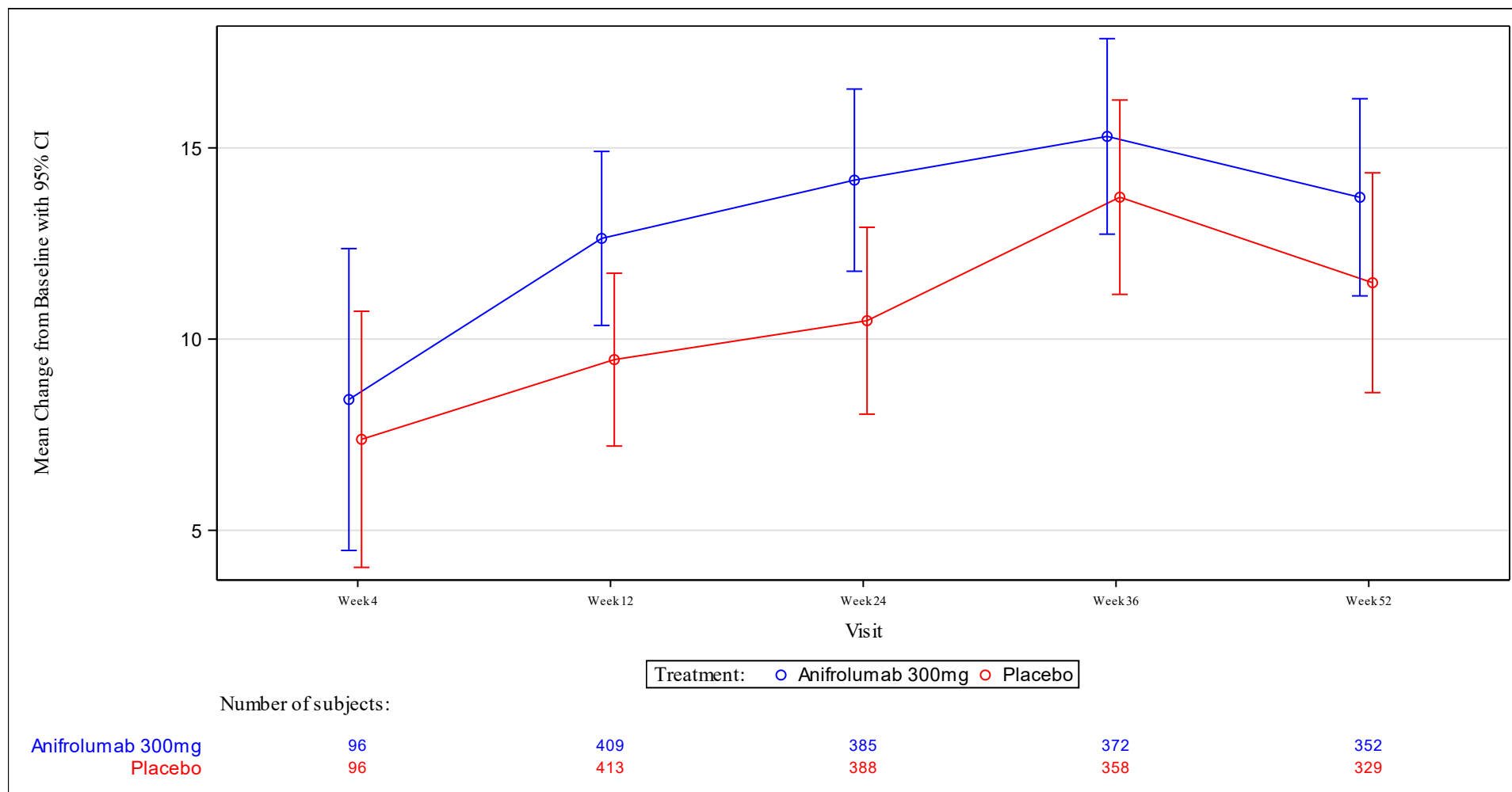


Abbildung 4-114: Verlauf über die Zeit für den Endpunkt Lupus QoL – Schmerzen (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population)

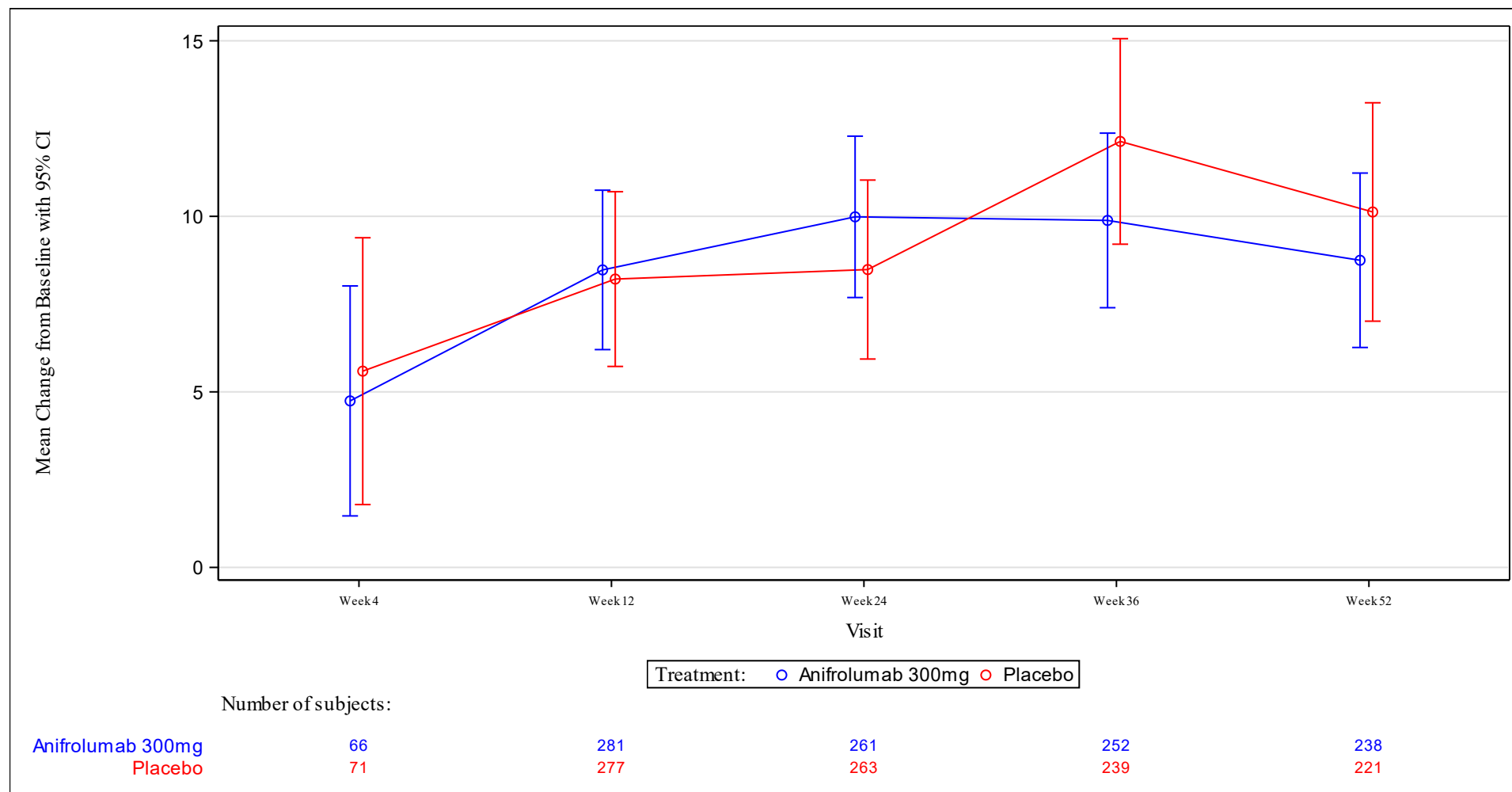


Abbildung 4-115: Verlauf über die Zeit für den Endpunkt Lupus QoL – körperliche Gesundheit (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente)



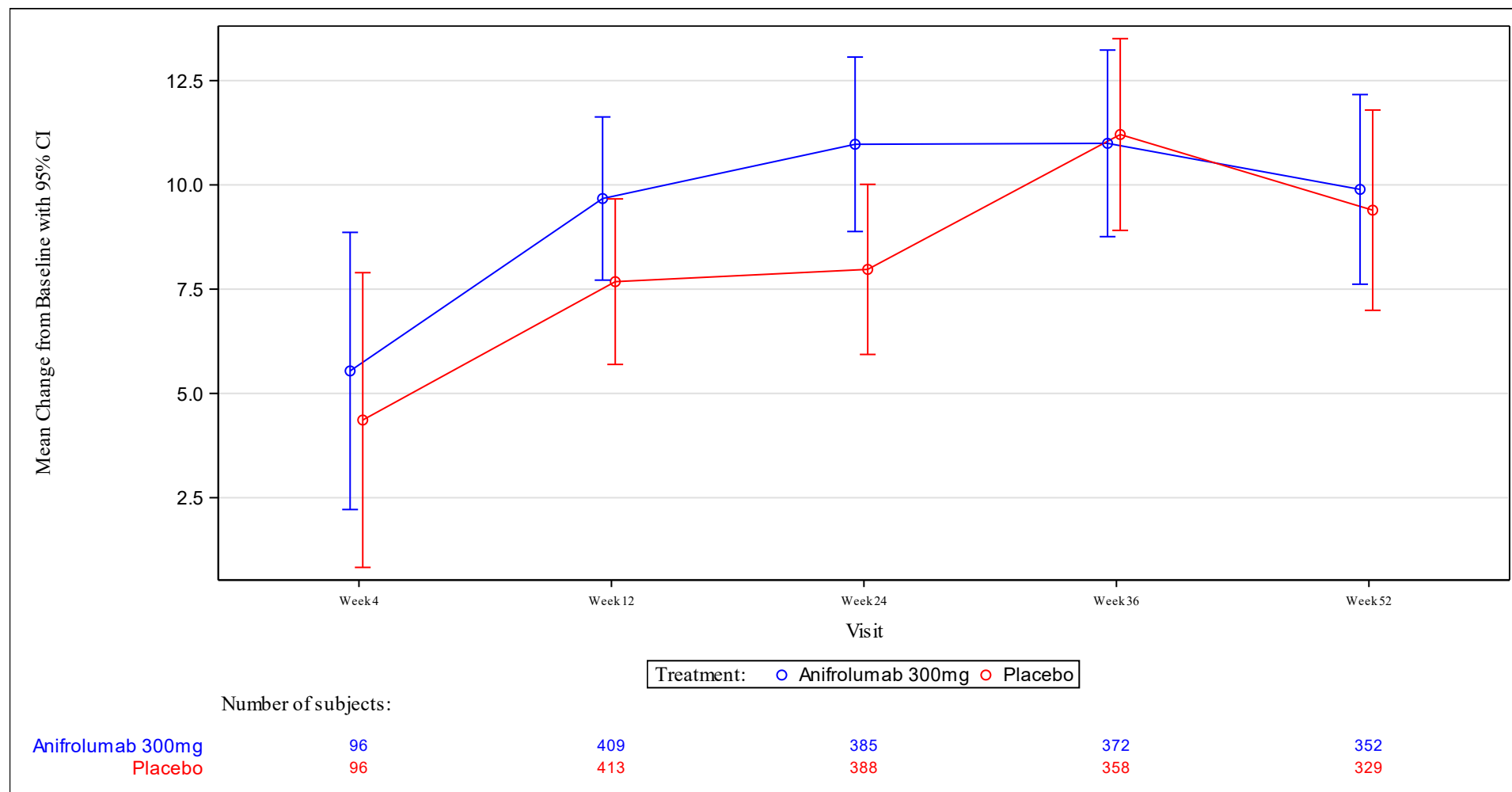


Abbildung 4-116: Verlauf über die Zeit für den Endpunkt Lupus QoL – körperliche Gesundheit (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population)

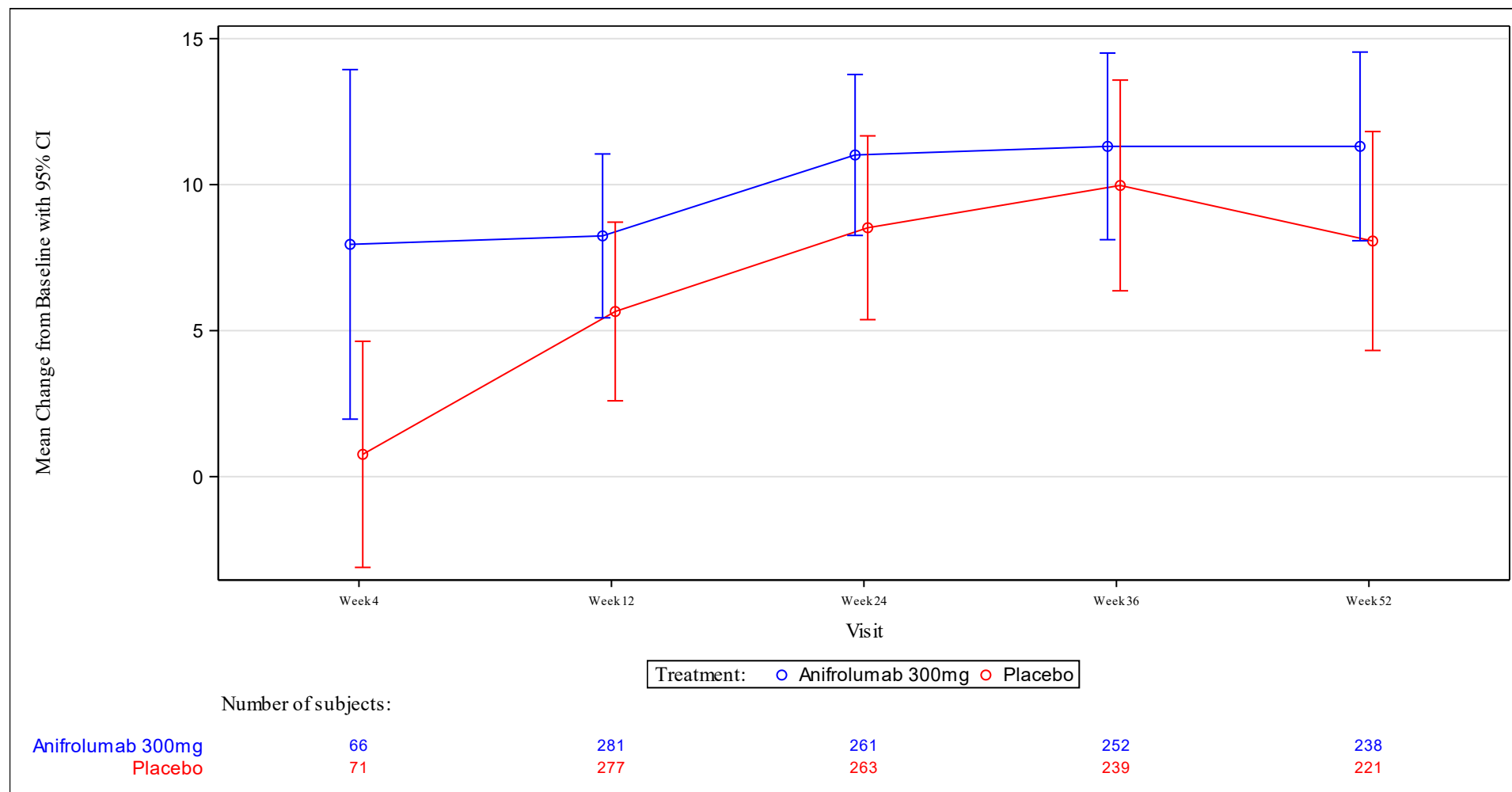


Abbildung 4-117: Verlauf über die Zeit für den Endpunkt Lupus QoL – Planung (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente)

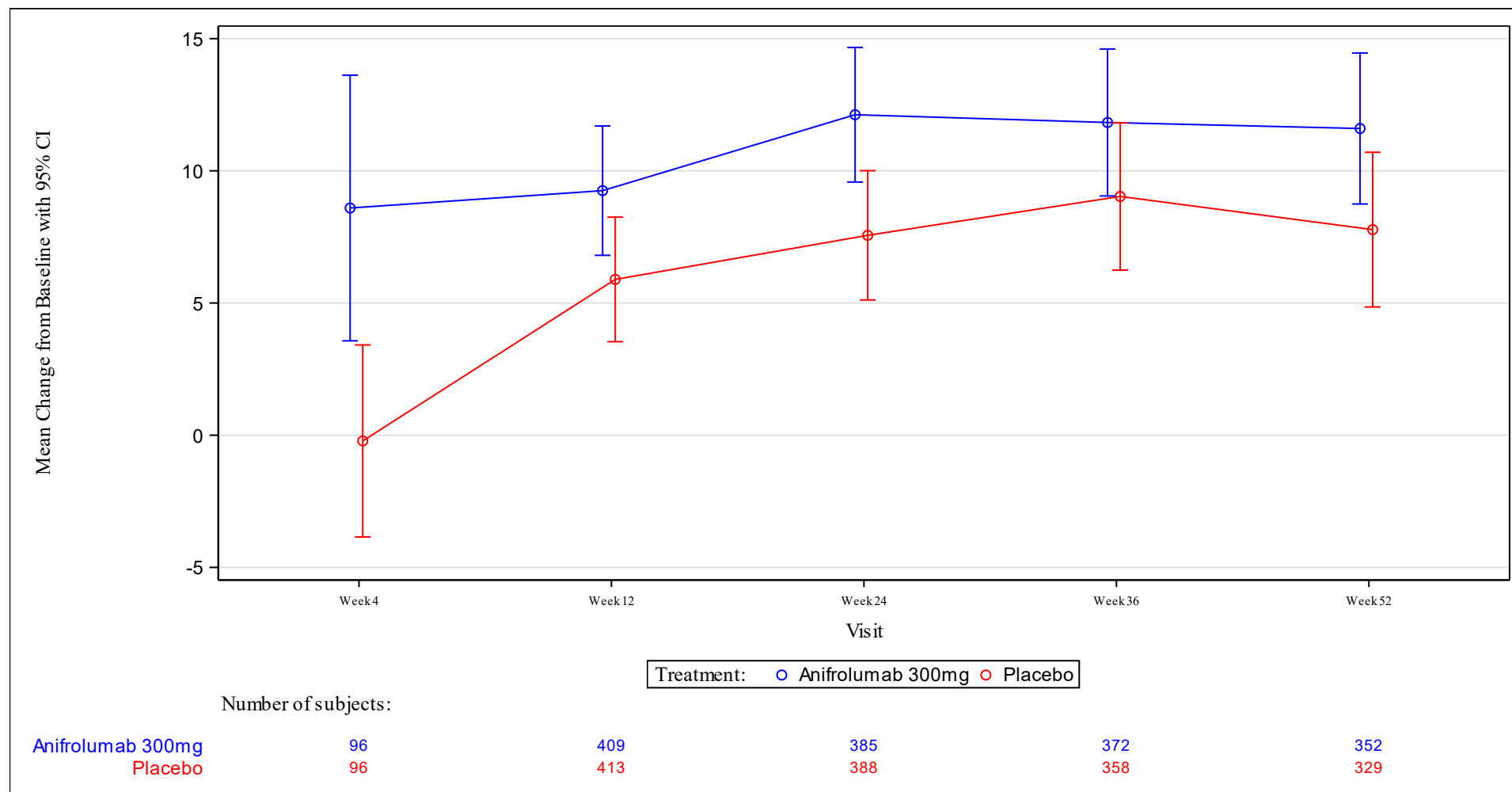


Abbildung 4-118: Verlauf über die Zeit für den Endpunkt Lupus QoL – Planung (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population)

Für den Endpunkt Lupus-QoL zeigt sich in keiner Domäne ein statistisch signifikanter Unterschied für die Population, die in Deutschland zugelassene Medikamente erhielt.

Für die ITT-Population zeigen sich ein statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Anifrolumab für die Domänen Fatigue (Adj. Mittelwertdifferenz (MWD) 2,75; 95%-KI: 0,46; 5,03, p=0,0186) und Planung (Adj. MWD 3,74; 95%-KI: 1,21; 6,27, p=0,0038).

Tabelle 4-167: Rücklaufquoten für den Endpunkt Lupus-QoL aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente)

Charakteristika	TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population		TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente	
	Anifrolumab-Arm N=459	zVT-Arm N=468	Anifrolumab-Arm N=315	zVT-Arm N=321
<b>Lupus-Lebensqualität (QoL) – körperliche Gesundheit</b>				
Baseline	439 (95,6)	449 (95,9)	300 (95,2)	307 (95,6)
Woche 4	97 (21,1)	98 (20,9)	67 (21,3)	72 (22,4)
Woche 12	424 (92,6)	428 (91,5)	293 (93,3)	289 (90,0)
Woche 24	403 (88,0)	403 (86,1)	276 (87,9)	274 (85,4)
Woche 36	390 (85,3)	368 (78,6)	267 (85,0)	246 (76,6)
Woche 52	370 (81,0)	340 (72,8)	253 (80,6)	229 (71,6)
<b>Lupus-Lebensqualität (QoL) – Belastung für andere</b>				
Baseline	439 (95,6)	449 (95,9)	300 (95,2)	307 (95,6)
Woche 4	97 (21,1)	98 (20,9)	67 (21,3)	72 (22,4)
Woche 12	424 (92,6)	428 (91,5)	293 (93,3)	289 (90,0)
Woche 24	403 (88,0)	403 (86,1)	276 (87,9)	274 (85,4)
Woche 36	390 (85,3)	368 (78,6)	267 (85,0)	246 (76,6)
Woche 52	370 (81,0)	340 (72,8)	253 (80,6)	229 (71,6)
<b>Lupus-Lebensqualität (QoL) – Fatigue</b>				
Baseline	439 (95,6)	449 (95,9)	300 (95,2)	307 (95,6)
Woche 4	97 (21,1)	98 (20,9)	67 (21,3)	72 (22,4)
Woche 12	424 (92,6)	428 (91,5)	293 (93,3)	289 (90,0)
Woche 24	403 (88,0)	403 (86,1)	276 (87,9)	274 (85,4)
Woche 36	390 (85,3)	368 (78,6)	267 (85,0)	246 (76,6)
Woche 52	370 (81,0)	340 (72,8)	253 (80,6)	229 (71,6)
<b>Lupus-Lebensqualität (QoL) – Körperbild</b>				
Baseline	414 (90,2)	415 (88,7)	284 (90,2)	282 (87,9)

Charakteristika	TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population		TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente	
	Anifrolumab-Arm N=459	zVT-Arm N=468	Anifrolumab-Arm N=315	zVT-Arm N=321
Woche 4	90 (19,6)	89 (19,0)	65 (20,6)	63 (19,6)
Woche 12	389 (84,9)	389 (83,1)	271 (86,3)	261 (81,3)
Woche 24	361 (78,8)	363 (77,6)	249 (79,3)	246 (76,6)
Woche 36	352 (77,0)	327 (69,9)	238 (75,8)	217 (67,6)
Woche 52	325 (71,1)	299 (64,0)	222 (70,7)	200 (62,5)
<b>Lupus-Lebensqualität (QoL) – Planung</b>				
Baseline	439 (95,6)	449 (95,9)	300 (95,2)	307 (95,6)
Woche 4	97 (21,1)	98 (20,9)	67 (21,3)	72 (22,4)
Woche 12	424 (92,6)	428 (91,5)	293 (93,3)	289 (90,0)
Woche 24	403 (88,0)	403 (86,1)	276 (87,9)	274 (85,4)
Woche 36	390 (85,3)	368 (78,6)	267 (85,0)	246 (76,6)
Woche 52	370 (81,0)	340 (72,8)	253 (80,6)	229 (71,6)
<b>Lupus-Lebensqualität (QoL) – Schmerzen</b>				
Baseline	439 (95,6)	449 (95,9)	300 (95,2)	307 (95,6)
Woche 4	97 (21,1)	98 (20,9)	67 (21,3)	72 (22,4)
Woche 12	424 (92,6)	428 (91,5)	293 (93,3)	289 (90,0)
Woche 24	403 (88,0)	403 (86,1)	276 (87,9)	274 (85,4)
Woche 36	390 (85,3)	368 (78,6)	267 (85,0)	246 (76,6)
Woche 52	370 (81,0)	340 (72,8)	253 (80,6)	229 (71,6)
<b>Lupus-Lebensqualität (QoL) – emotionale Gesundheit</b>				
Baseline	439 (95,6)	449 (95,9)	300 (95,2)	307 (95,6)
Woche 4	97 (21,1)	98 (20,9)	67 (21,3)	72 (22,4)
Woche 12	424 (92,6)	428 (91,5)	293 (93,3)	289 (90,0)
Woche 24	403 (88,0)	403 (86,1)	276 (87,9)	274 (85,4)
Woche 36	390 (85,3)	368 (78,6)	267 (85,0)	246 (76,6)
Woche 52	370 (81,0)	340 (72,8)	253 (80,6)	229 (71,6)
<b>Lupus-Lebensqualität (QoL) – intime Beziehungen</b>				
Baseline	367 (80,0)	362 (77,4)	255 (81,0)	252 (78,5)
Woche 4	85 (18,5)	77 (16,5)	59 (18,7)	54 (16,8)
Woche 12	348 (76,0)	346 (73,9)	246 (78,3)	232 (72,3)
Woche 24	319 (69,7)	307 (65,6)	219 (69,7)	204 (63,6)
Woche 36	307 (67,2)	270 (57,7)	207 (65,9)	175 (54,5)
Woche 52	276 (60,4)	250 (53,5)	187 (59,6)	165 (51,6)

Charakteristika	TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population		TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente	
	Anifrolumab-Arm N=459	zVT-Arm N=468	Anifrolumab-Arm N=315	zVT-Arm N=321
Bei der Kalkulation der Rücklaufquoten werden zu den jeweiligen Zeitpunkten die verstorbenen Patienten von den Patienten unter Risiko (N) abgezogen ITT: Intention to Treat; QoL: Lebensqualität; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.				

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

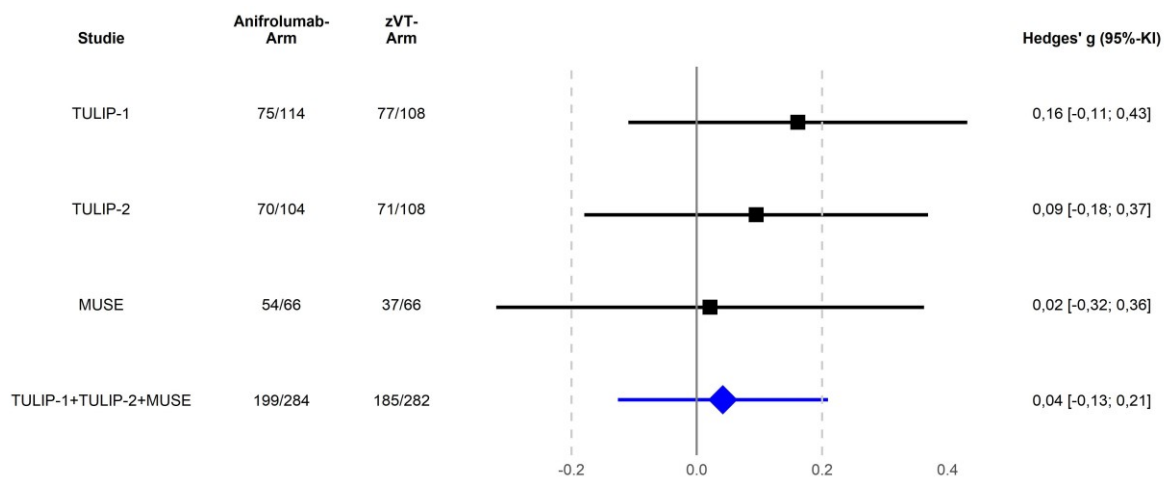


Abbildung 4-119: Forest-Plot für den Endpunkt Lupus-Lebensqualität (QoL) – Körperbild (TULIP-1, TULIP-2, MUSE, TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente)

Der Interaktions-p-Wert zwischen den Studien betrug  $p=0,7516$

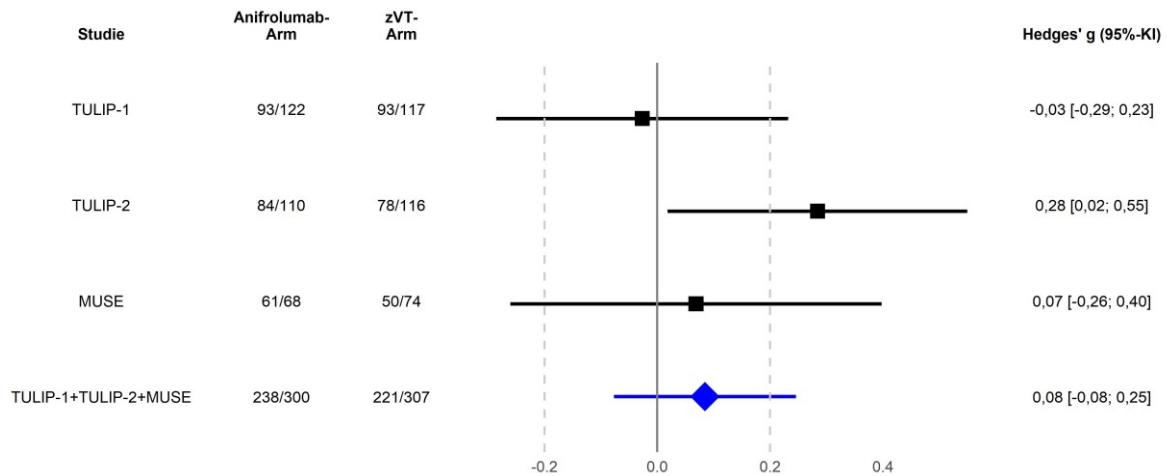


Abbildung 4-120: Forest-Plot für den Endpunkt Lupus-Lebensqualität (QoL) – Belastung für andere (TULIP-1, TULIP-2, MUSE, TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente)

Der Interaktions-p-Wert zwischen den Studien betrug  $p=0,1304$

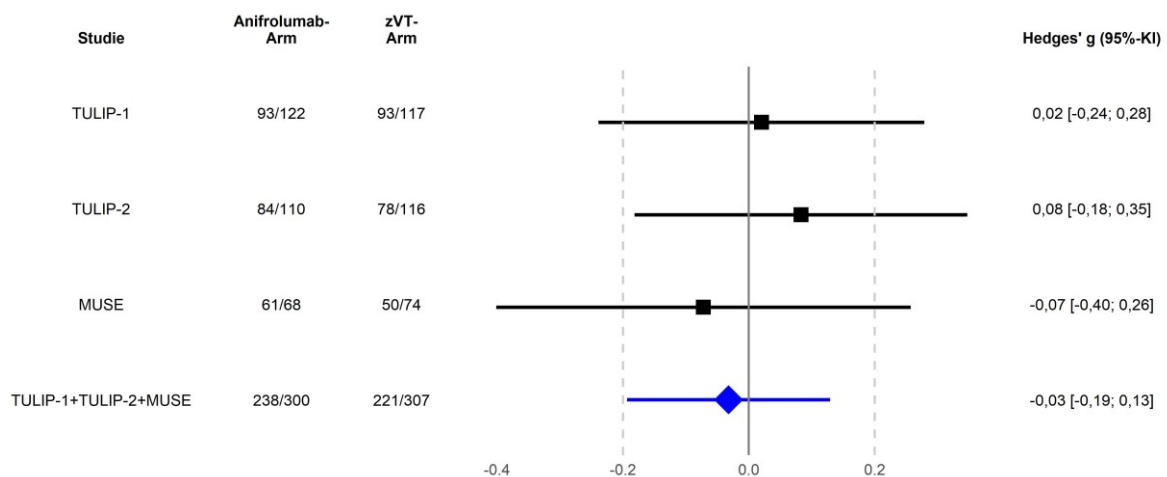


Abbildung 4-121: Forest-Plot für den Endpunkt Lupus-Lebensqualität (QoL) – emotionale Gesundheit (TULIP-1, TULIP-2, MUSE, TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente)

Der Interaktions-p-Wert zwischen den Studien betrug  $p=0,7164$

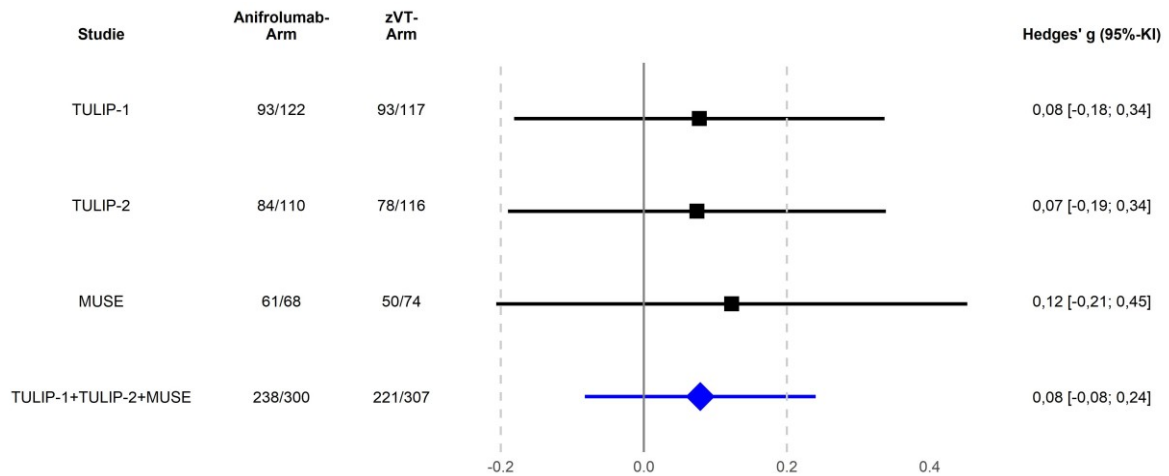


Abbildung 4-122: Forest-Plot für den Endpunkt Lupus-Lebensqualität (QoL) – Fatigue (TULIP-1, TULIP-2, MUSE, TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente)

Der Interaktions-p-Wert zwischen den Studien betrug  $p=0,9721$

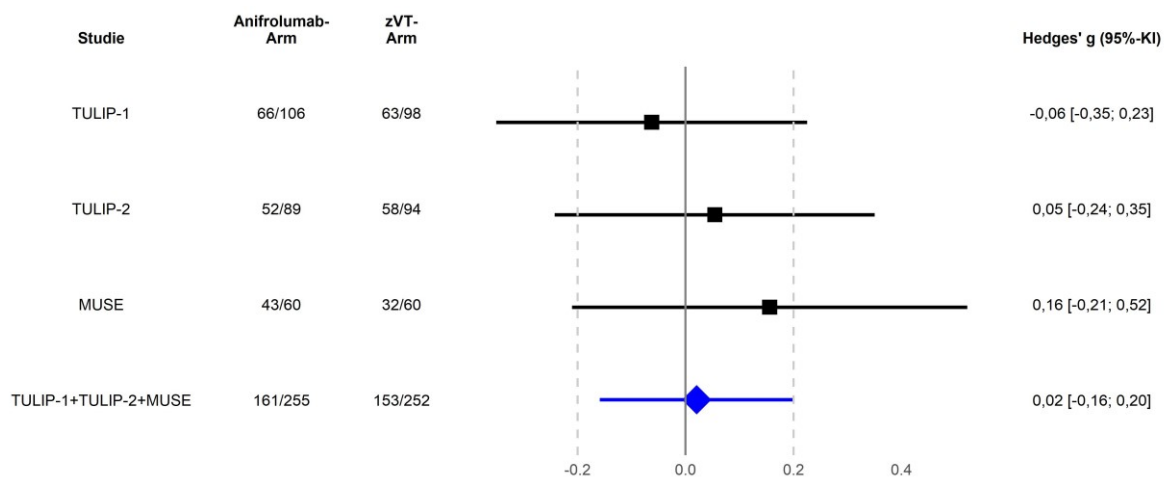


Abbildung 4-123: Forest-Plot für den Endpunkt Lupus-Lebensqualität (QoL) – intime Beziehungen (TULIP-1, TULIP-2, MUSE, TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente)

Der Interaktions-p-Wert zwischen den Studien betrug  $p=0,5597$



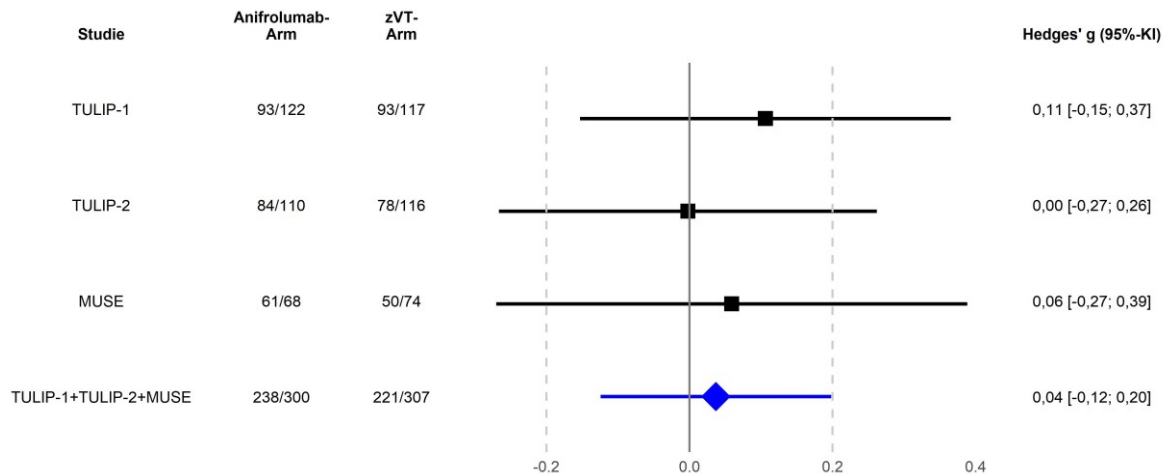


Abbildung 4-124: Forest-Plot für den Endpunkt Lupus-Lebensqualität (QoL) – Schmerzen (TULIP-1, TULIP-2, MUSE, TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente)

Der Interaktions-p-Wert zwischen den Studien betrug  $p=0,7714$

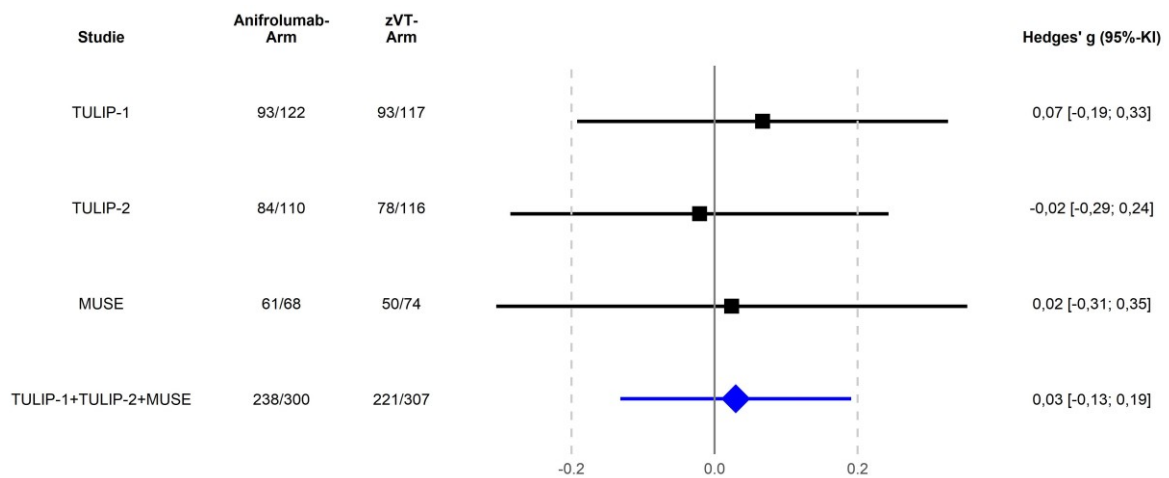


Abbildung 4-125: Forest-Plot für den Endpunkt Lupus-Lebensqualität (QoL) – körperliche Gesundheit (TULIP-1, TULIP-2, MUSE, TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente)

Der Interaktions-p-Wert zwischen den Studien betrug  $p=0,8554$

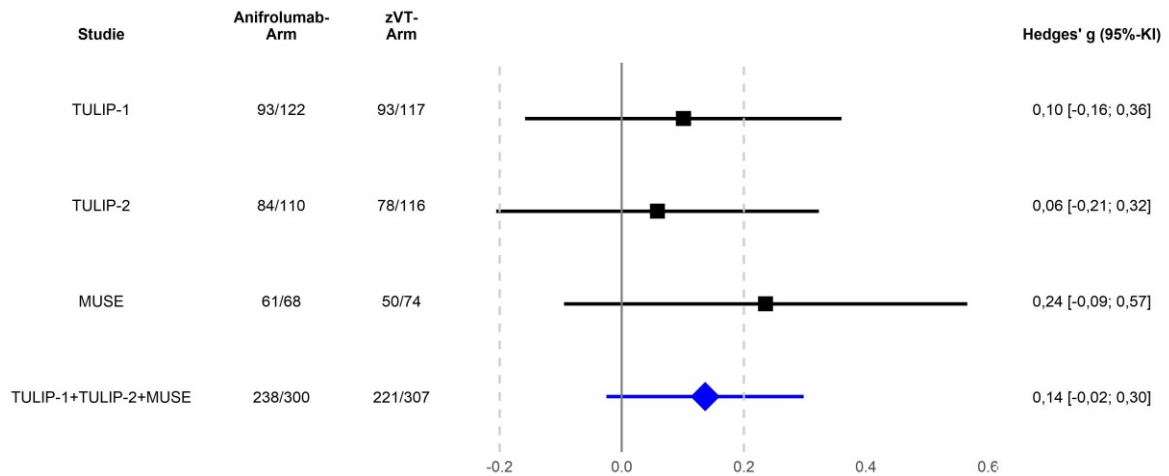


Abbildung 4-126: Forest-Plot für den Endpunkt Lupus-Lebensqualität (QoL) – Planung (TULIP-1, TULIP-2, MUSE, TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente)

Der Interaktions-p-Wert zwischen den Studien betrug  $p=0,6439$

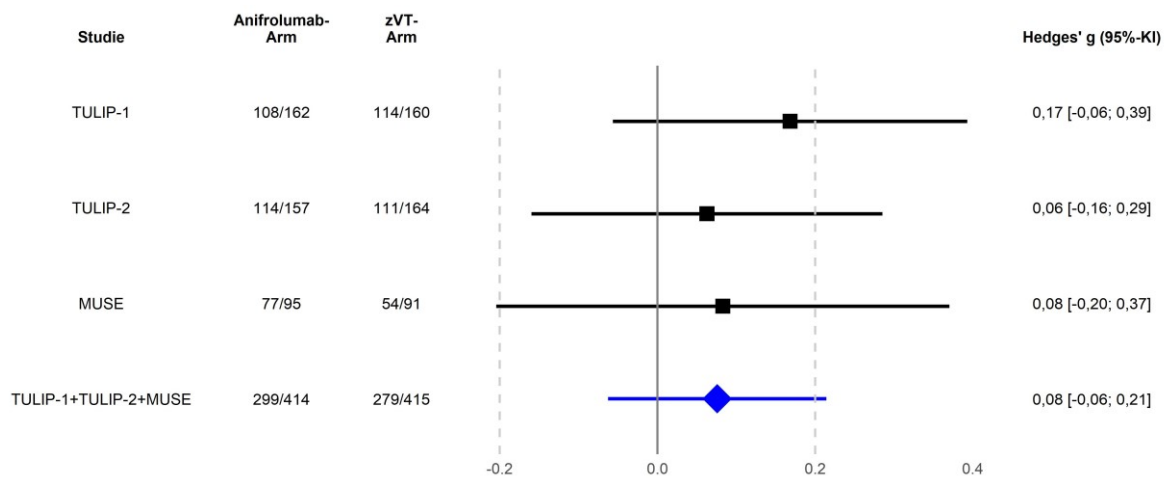


Abbildung 4-127: Forest-Plot für den Endpunkt Lupus-Lebensqualität (QoL) – Körperbild (TULIP-1, TULIP-2, MUSE, TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population)

Der Interaktions-p-Wert zwischen den Studien betrug  $p=0,7029$

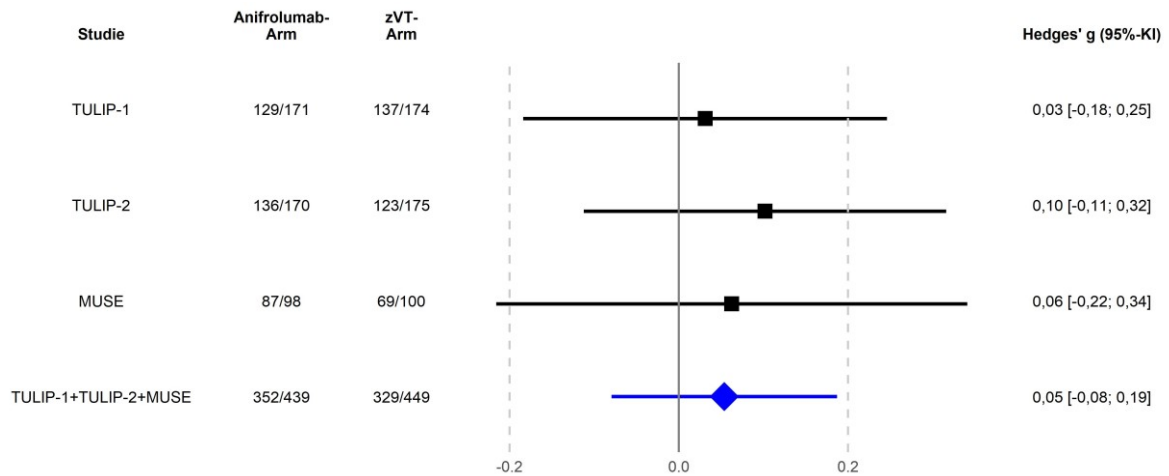


Abbildung 4-128: Forest-Plot für den Endpunkt Lupus-Lebensqualität (QoL) – Belastung für andere (TULIP-1, TULIP-2, MUSE, TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population)

Der Interaktions-p-Wert zwischen den Studien betrug  $p=0,8268$

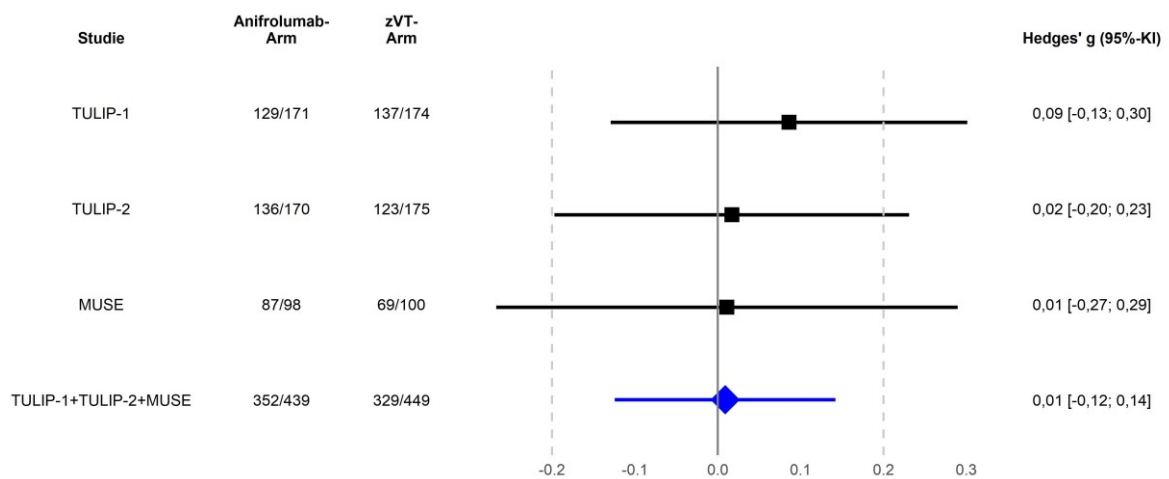


Abbildung 4-129: Forest-Plot für den Endpunkt Lupus-Lebensqualität (QoL) – emotionale Gesundheit (TULIP-1, TULIP-2, MUSE, TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population)

Der Interaktions-p-Wert zwischen den Studien betrug  $p=0,8407$

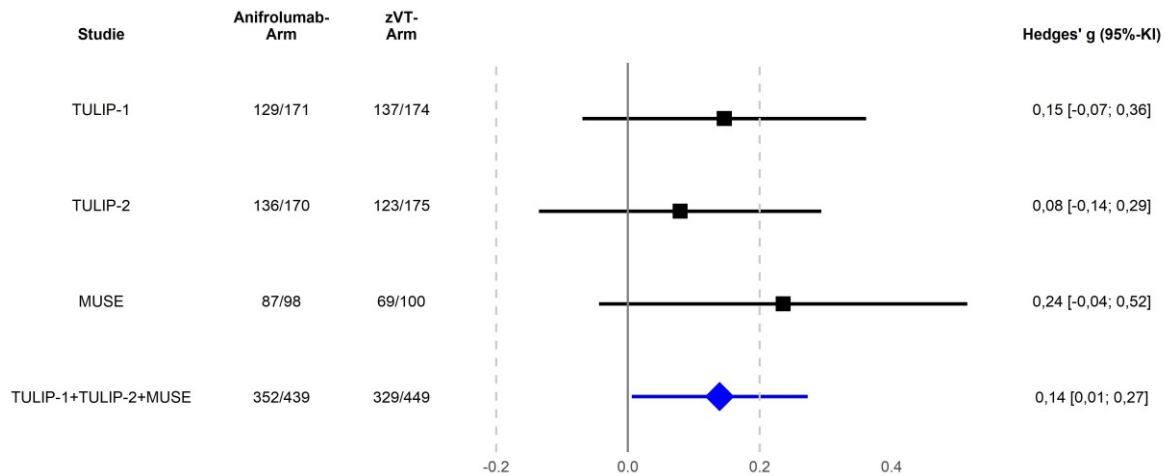


Abbildung 4-130: Forest-Plot für den Endpunkt Lupus-Lebensqualität (QoL) – Fatigue (TULIP-1, TULIP-2, MUSE, TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population)

Der Interaktions-p-Wert zwischen den Studien betrug  $p=0,6747$

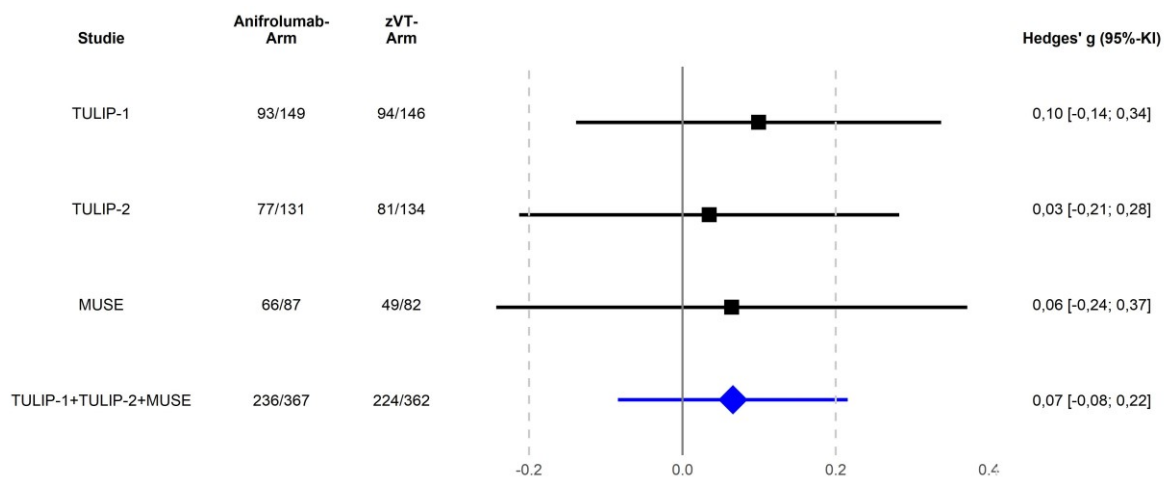


Abbildung 4-131: Forest-Plot für den Endpunkt Lupus-Lebensqualität (QoL) – intime Beziehungen (TULIP-1, TULIP-2, MUSE, TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population)

Der Interaktions-p-Wert zwischen den Studien betrug  $p=0,8963$

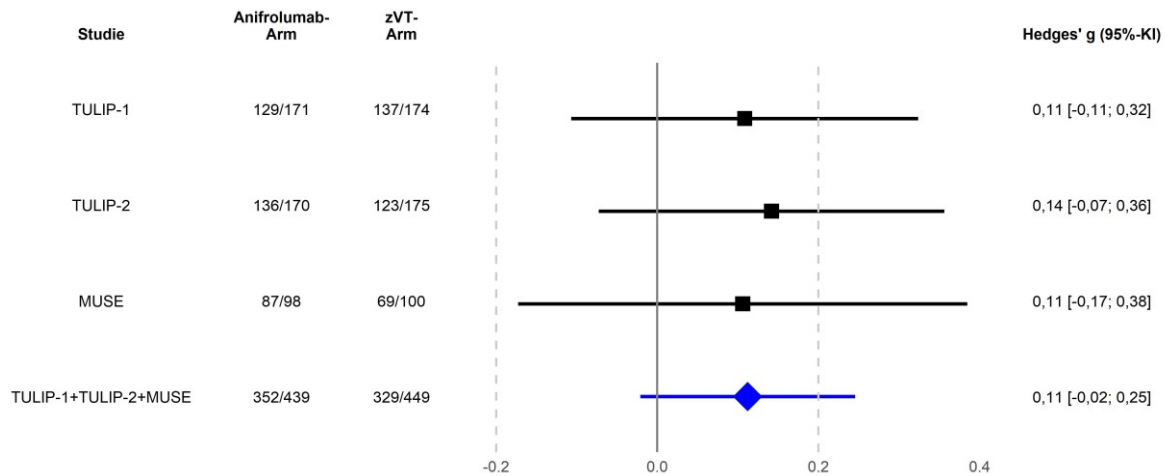


Abbildung 4-132: Forest-Plot für den Endpunkt Lupus-Lebensqualität (QoL) – Schmerzen (TULIP-1, TULIP-2, MUSE, TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population)

Der Interaktions-p-Wert zwischen den Studien betrug  $p=0,9704$

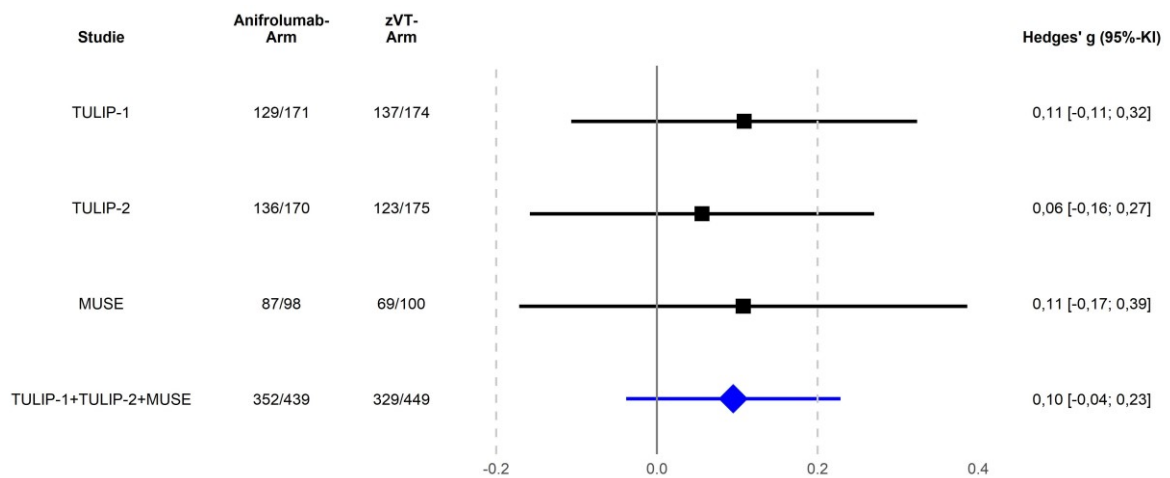


Abbildung 4-133: Forest-Plot für den Endpunkt Lupus-Lebensqualität (QoL) – körperliche Gesundheit (TULIP-1, TULIP-2, MUSE, TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population)

Der Interaktions-p-Wert zwischen den Studien betrug  $p=0,8880$

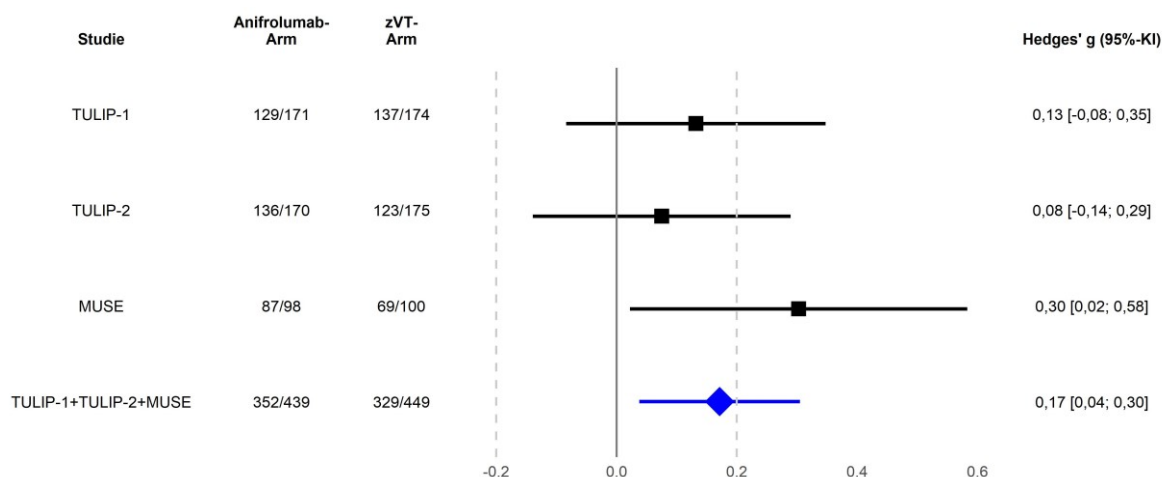


Abbildung 4-134: Forest-Plot für den Endpunkt Lupus-Lebensqualität (QoL) – Planung (TULIP-1, TULIP-2, MUSE, TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population)

Der Interaktions-p-Wert zwischen den Studien betrug  $p=0,3945$

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargestellt.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### 4.3.1.3.1.3.2 Short Form 36 (SF-36)

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-168: Operationalisierung von SF-36

Studie	Operationalisierung
TULIP-1	<p>Der SF-36-Version 2 (v2) ist ein 36-Item-Fragebogen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, der acht Gesundheits-Domänen bewertet. Die einzelnen Domänen sind (berechnet jeweils nach dem SF-36 Scoring-Algorithmus durch gewichtete Summierung der Einzeldomänen): Körperliche Funktion, Körperliche Rollenfunktion, Körperliche Schmerzen, Allgemeine Gesundheit, Vitalität, Soziale Funktionsfähigkeit, Emotionale Rollenfunktion, Psychische Gesundheit. Die SF-36 Summenscores sind (berechnet jeweils nach dem SF-36 Scoring-Algorithmus): Körperliche Gesundheit (<i>Physical Component Score: PCS</i>) und Psychische Gesundheit (<i>Mental Component Score: MCS</i>).</p> <p>Eine Zunahme des SF-36-Wertes bedeutet jeweils eine Verbesserung der Lebensqualität.</p> <p><b>Präsentierte Analysen:</b>  <i>Veränderung zu Baseline</i></p> <p>Zur Analyse der Summenscores und Domänen wird jeweils ein MMRM mit fixen Effekten für die Baseline-Werte, Behandlungsgruppe, Visite, Interaktion zwischen Behandlung und Visite und den Stratifizierungsvariablen berechnet. Zusätzlich wird das Hedges' g dargestellt.</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>Der Verlauf der Werte über die Zeit wird grafisch dargestellt.</p> <p><b>Ansprechrate</b></p> <p>Ein Ansprechen ist für jeden der acht Domain- und zwei Summenscores (PCS und MCS) wie folgt definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Erhöhung von Baseline zu Woche 52 über den entsprechenden Grenzwert aus Tabelle 1 S. 29 SAP ed.3 TULIP-1 [190] UND</li> <li>• Keine Behandlung durch beschränkt einsetzbare Medikamente über die laut Protokoll erlaubten Dosis-Grenzwerte hinaus UND</li> <li>• Kein dauerhaftes Abbrechen der Studienbehandlung</li> </ul> <p>Als präspezifizierte Analyse wird ein Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test herangezogen, wie für den primären Endpunkt SRI(4) in 4.3.1.3.1.2.2. beschrieben. Der CMH Schätzer wird mit 95%-KI und zweiseitigem p-Wert für den Unterschied in den Behandlungsarmen zu Woche 52 dargestellt.</p> <p>Zusätzlich wird jeweils die Anzahl und der Anteil an PatientInnen mit mindestens einem Ereignis dargestellt sowie das RR, OR und RD (jeweils stratifiziert) inkl. Wald-KI, und der zum RR zugehörige p-Wert (Wald-Test).</p> <p>Zur Bewertung des Behandlungsunterschieds wird primär das RR herangezogen.</p> <p>In diesem Abschnitt werden die Summenscores PCS und MCS dargestellt. Die Domainscores werden in Anhang 4-G dargestellt.</p>
TULIP-2	Die Analyse erfolgte analog zur Studie TULIP-1.
MUSE	Die Analyse erfolgte analog zur Studie TULIP-1. Es wird keine Analyse der Ansprechrate präsentiert.
TULIP SLE LTE	Endpunkt wurde in der Interimanalyse nicht erhoben.
<p>CMH: Cochran-Mantel Haenszel; KI: Konfidenzintervall; LTE: <i>Long-term Extension</i>; MCS: <i>Mental Component Score</i>; MMRM: <i>Mixed Model Repeated Measurement</i>; OR: <i>Odds Ratio</i>; PCS: <i>Physical Component Score</i>; RD: Risikodifferenz; RR: <i>Risk Ratio</i>; SAP: Statistischer Analyseplan; SF-36: <i>Short Form 36</i>; SLE: Systemischer Lupus erythematosus; SRI: <i>Systemic Lupus Erythematosus Responder Index</i>.</p>	

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.*

Tabelle 4-169: Bewertung des Verzerrungspotenzials für SF-36 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
TULIP-1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
TULIP-2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
MUSE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: <i>Intention to Treat</i> ; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SF-36: <i>Short Form 36</i> .						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Bei den Studien TULIP-1 und TULIP-2 handelt es sich um multizentrische, doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte, parallele Studien, in welchen Anifrolumab und Placebo für Prüfer und PatientInnen nicht unterscheidbar waren.

MUSE ist eine doppelblinde Studie, in der Anifrolumab und Placebo identisch etikettiert wurden und somit nicht unterscheidbar waren. Daher konnten weder die PatientInnen noch Prüfer, Studienpersonal und der Sponsor Kenntnis über die verabreichte Therapie erlangen. Diese verblieben über den gesamten Studienzeitraum verblindet.

Der Endpunkt SF-36 wurde als gesundheitsbezogene Lebensqualität berichtet. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population. Die Einschränkung auf in Deutschland zugelassene Medikamente in einer der dargestellten Subpopulationen hat aus Sicht von AstraZeneca keinen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial. Dies begründet sich auf die gleichmäßige Verteilung der Patienten auf Anifrolumab bzw. auf die zVT bezogen auf die Demografie und die Baseline-Merkmale und damit auch auf die zur Randomisierung verwendeten Stratifizierungsfaktoren. Für die Analyse des Endpunkts SF-36 ergibt sich daher kein Hinweis auf ein mögliches Verzerrungspotenzial.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*



Tabelle 4-170: Veränderung des SF-36 (MMRM-Analyse) im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, TULIP-1, TULIP-2, MUSE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente)

Studie	Anifrolumab-Arm						zVT-Arm						Behandlungs- effekt	
	N	Ausgangswert MW (SD)	N	Endwert MW (SD)	N	Veränderung MW (SD)	N	Ausgangswert MW (SD)	N	Endwert MW (SD)	N	Veränderung MW (SD)	Veränderung adj. MW (SE) [95%-KI] p-Wert	Hedges' g (SE) [95%-KI] p-Wert
<b>SF-36 MCS</b>														
TULIP-1+ TULIP-2+ MUSE	305	42,52 (11,88)	256	45,24 (11,37)	246	3,20 (10,76)	307	42,11 (11,86)	231	44,73 (11,30)	224	2,46 (11,07)	0,95 (0,61) [-0,25; 2,15] 0,1201	0,11 (0,08) [-0,05; 0,27] 0,1692
TULIP-1	123	42,89 (11,67)	100	46,05 (10,93)	96	3,71 (10,47)	118	45,11 (11,52)	99	46,42 (11,22)	95	1,43 (10,11)	0,74 (0,92) [-1,07; 2,55] 0,4223	0,09 (0,13) [-0,17; 0,35] 0,4937
TULIP-2	113	44,89 (11,81)	94	46,30 (12,20)	88	1,91 (10,79)	114	41,94 (10,85)	82	43,23 (10,99)	79	1,97 (11,79)	1,22 (0,99) [-0,72; 3,16] 0,2173	0,14 (0,13) [-0,12; 0,41] 0,2836
MUSE	69	37,99 (11,25)	62	42,34 (10,41)	62	4,23 (11,16)	75	37,66 (12,56)	50	43,86 (11,72)	50	5,18 (11,41)	0,82 (1,29) [-1,73; 3,37] 0,5246	0,10 (0,17) [-0,23; 0,42] 0,5598
<b>SF-36 PCS</b>														
TULIP-1+ TULIP-2+ MUSE	305	37,61 (8,85)	256	42,57 (9,39)	246	4,45 (7,94)	307	36,97 (9,77)	231	42,59 (9,58)	224	4,70 (8,59)	0,06 (0,50) [-0,92; 1,03] 0,9073	0,01 (0,08) [-0,15; 0,17] 0,9181
TULIP-1	123	37,45 (9,10)	100	41,83 (9,79)	96	4,00 (8,06)	118	37,64 (8,79)	99	42,81 (9,48)	95	5,05 (8,65)	0,08 (0,82) [-1,54; 1,70] 0,9211	0,01 (0,13) [-0,24; 0,27] 0,9327

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Anifrolumab-Arm						zVT-Arm						Behandlungs- effekt	
	N	Ausgangswert MW (SD)	N	Endwert MW (SD)	N	Veränderung MW (SD)	N	Ausgangswert MW (SD)	N	Endwert MW (SD)	N	Veränderung MW (SD)	Veränderung adj. MW (SE) [95%-KI] p-Wert	Hedges' g (SE) [95%-KI] p-Wert
TULIP-2	113	39,25 (8,24)	94	43,62 (9,03)	88	3,34 (7,76)	114	37,38 (9,75)	82	42,03 (8,25)	79	3,29 (7,33)	0,40 (0,73) [-1,04; 1,84] 0,5823	0,06 (0,13) [-0,20; 0,33] 0,6343
MUSE	69	35,21 (8,93)	62	42,16 (9,28)	62	6,71 (7,69)	75	35,29 (11,12)	50	43,06 (11,73)	50	6,24 (10,05)	-0,33 (1,08) [-2,46; 1,81] 0,7607	-0,05 (0,17) [-0,37; 0,28] 0,7756

Ein MMRM wurde mit fixen Effekten für die Baseline-Werte, Behandlungsgruppe, Visite, Interaktion zwischen Behandlung und Visite und den Stratifizierungsvariablen berechnet. N ist definiert als Anzahl Patienten im MMRM-Model, d.h. Patienten mit vorhandenen Baseline-Werten und zumindest einem vorhandenen post-Baseline-Wert. Eine approximierte SD wurde für jeden Arm berechnet, basierend auf dem SE vom LS mean um eine gepoolte SD für Hedges'g zu erhalten. Stratifizierungsfaktoren: SLEDAI-2K Score zum Screening (<10 Punkte vs. ≥10 Punkte), OCS-Dosis zu Woche 0 (<10 mg/Tag vs. ≥10 mg/Tag Prednison oder Äquivalent) und Typ I Interferon Gensignaturtestergebnis zum Screening (hoch vs. niedrig). Für die Meta-Analyse wurde zusätzlich nach Studie (TULIP-1, TULIP-2, MUSE) stratifiziert. ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; LS: *Least Squares*; MCS: *Mental Component Score*; MMRM: *Mixed Model Repeated Measurement*; MW: Mittelwert; OCS: Orales Kortikosteroid; PCS: *Physical Component Score*; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SF-36: *Short Form 36*; SLEDAI: Systemischer Lupus erythematoses Krankheitsaktivitäts-Index; SLEDAI-2K: SLEDAI – *Revised Version*; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.

Tabelle 4-171: Veränderung des SF-36 (MMRM-Analyse) im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, TULIP-1, TULIP-2, MUSE, ITT-Population)

Studie	Anifrolumab-Arm						zVT-Arm						Behandlungs- effekt	
	N	Ausgangswert MW (SD)	N	Endwert MW (SD)	N	Veränderung MW (SD)	N	Ausgangswert MW (SD)	N	Endwert MW (SD)	N	Veränderung MW (SD)	Veränderung adj. MW (SE) [95%-KI] p-Wert	Hedges' g (SE) [95%-KI] p-Wert
<b>SF-36 MCS</b>														
TULIP-1+ TULIP-2+ MUSE	444	42,58 (11,96)	373	45,17 (11,55)	360	2,88 (10,91)	450	42,63 (11,68)	343	44,91 (11,46)	334	1,79 (10,77)	<b>1,15 (0,50)</b> <b>[0,17; 2,13]</b> <b>0,0220</b>	<b>0,13 (0,07)</b> <b>[0,00; 0,27]</b> <b>0,0460</b>
TULIP-1	172	43,34 (11,47)	138	46,10 (11,14)	132	3,03 (10,02)	175	44,99 (11,24)	144	45,85 (11,53)	139	0,99 (10,19)	0,96 (0,77) [-0,55; 2,47] 0,2127	0,11 (0,11) [-0,10; 0,33] 0,2896
TULIP-2	173	44,64 (11,73)	147	45,91 (11,97)	140	1,73 (11,38)	173	43,01 (10,94)	129	44,50 (10,83)	125	0,95 (10,85)	1,28 (0,78) [-0,25; 2,81] 0,1008	0,15 (0,11) [-0,06; 0,36] 0,1703
MUSE	99	37,66 (11,96)	88	42,48 (11,20)	88	4,46 (11,31)	102	37,92 (12,35)	70	43,72 (12,44)	70	4,90 (11,34)	1,19 (1,12) [-1,01; 3,40] 0,2880	0,14 (0,14) [-0,14; 0,42] 0,3241
<b>SF-36 PCS</b>														
TULIP-1+ TULIP-2+ MUSE	444	36,86 (9,27)	373	42,46 (10,00)	360	5,09 (9,10)	450	37,00 (9,64)	343	42,04 (9,44)	334	4,33 (8,41)	0,75 (0,42) [-0,08; 1,58] 0,0747	0,10 (0,07) [-0,03; 0,24] 0,1206
TULIP-1	172	36,93 (9,46)	138	41,86 (9,88)	132	4,29 (9,18)	175	37,13 (9,13)	144	41,83 (9,19)	139	4,59 (8,28)	0,41 (0,70) [-0,97; 1,79] 0,5621	0,05 (0,11) [-0,16; 0,27] 0,6229

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Anifrolumab-Arm						zVT-Arm						Behandlungs- effekt	
	N	Ausgangswert MW (SD)	N	Endwert MW (SD)	N	Veränderung MW (SD)	N	Ausgangswert MW (SD)	N	Endwert MW (SD)	N	Veränderung MW (SD)	Veränderung adj. MW (SE) [95%-KI] p-Wert	Hedges' g (SE) [95%-KI] p-Wert
TULIP-2	173	37,92 (8,92)	147	43,03 (9,71)	140	4,36 (8,49)	173	38,01 (9,44)	129	42,05 (8,76)	125	3,00 (7,65)	1,15 (0,61) [-0,06; 2,35] 0,0625	0,17 (0,11) [-0,04; 0,38] 0,1216
MUSE	99	34,88 (9,30)	88	42,45 (10,72)	88	7,46 (9,61)	102	35,07 (10,58)	70	42,43 (11,15)	70	6,20 (9,61)	0,67 (0,95) [-1,20; 2,54] 0,4812	0,09 (0,14) [-0,18; 0,37] 0,5057

Ein MMRM wurde mit fixen Effekten für die Baseline-Werte, Behandlungsgruppe, Visite, Interaktion zwischen Behandlung und Visite und den Stratifizierungsvariablen berechnet. N ist definiert als Anzahl Patienten im MMRM-Model, d.h. Patienten mit vorhandenen Baseline-Werten und zumindest einem vorhandenen post-Baseline-Wert. Eine approximierete SD wurde für jeden Arm berechnet, basierend auf dem SE vom LS mean um eine gepoolte SD für Hedges'g zu erhalten. Stratifizierungsfaktoren: SLEDAI-2K Score zum Screening (<10 Punkte vs. ≥10 Punkte), OCS-Dosis zu Woche 0 (<10 mg/Tag vs. ≥10 mg/Tag Prednison oder Äquivalent) und Typ I Interferon Gensignaturtestergebnis zum Screening (hoch vs. niedrig). Für die Meta-Analyse wurde zusätzlich nach Studie (TULIP-1, TULIP-2, MUSE) stratifiziert. ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; LS: *Least Squares*; MCS: *Mental Component Score*; MMRM: *Mixed Model Repeated Measurement*; MW: Mittelwert; OCS: Orales Kortikosteroid; PCS: *Physical Component Score*; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SF-36: *Short Form 36*; SLEDAI: Systemischer Lupus erythematoses Krankheitsaktivitäts-Index; SLEDAI-2K: SLEDAI – *Revised Version*; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.

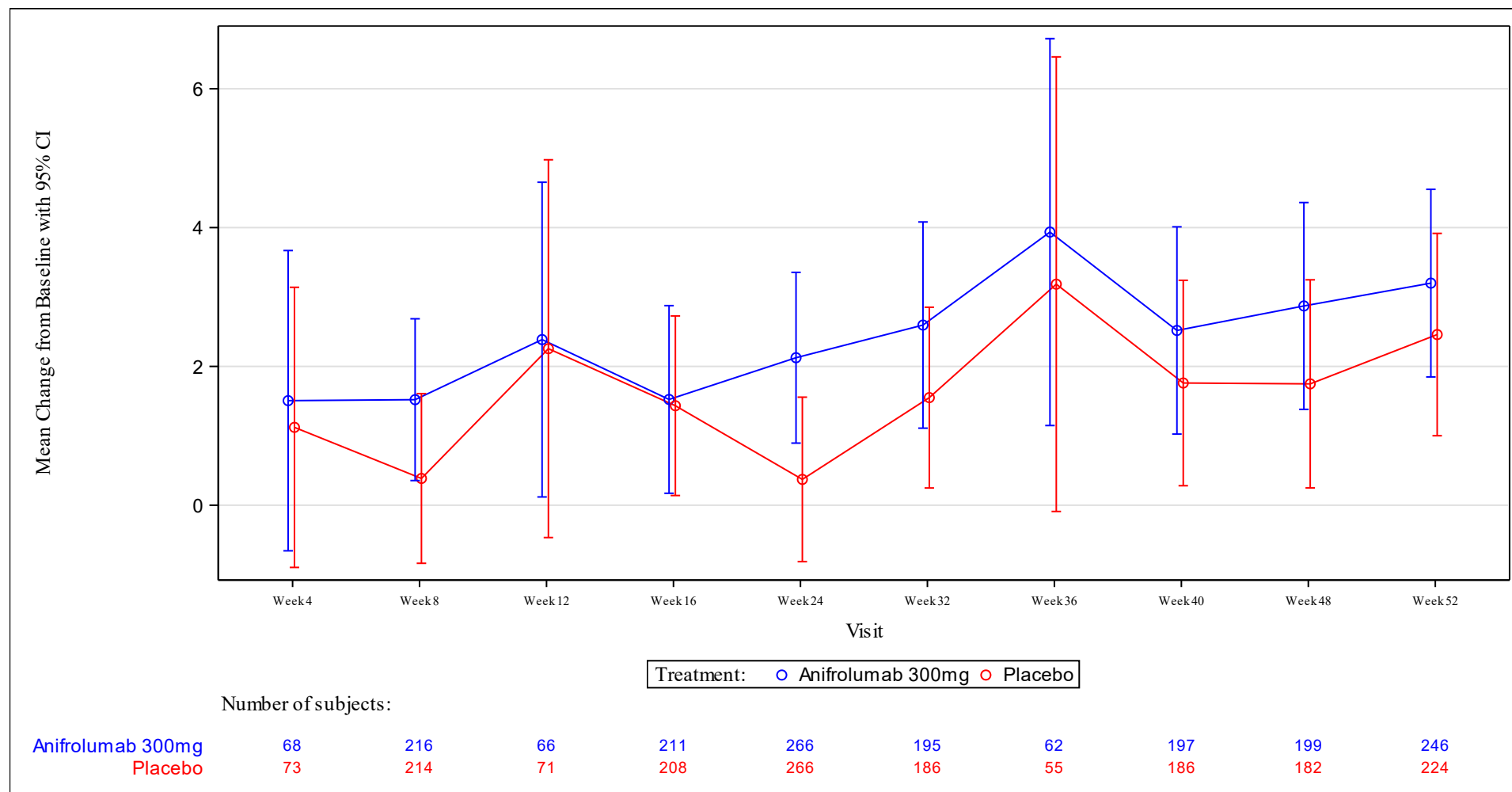


Abbildung 4-135: Verlauf über die Zeit für den Endpunkt SF-36 v2.0 MCS (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente)

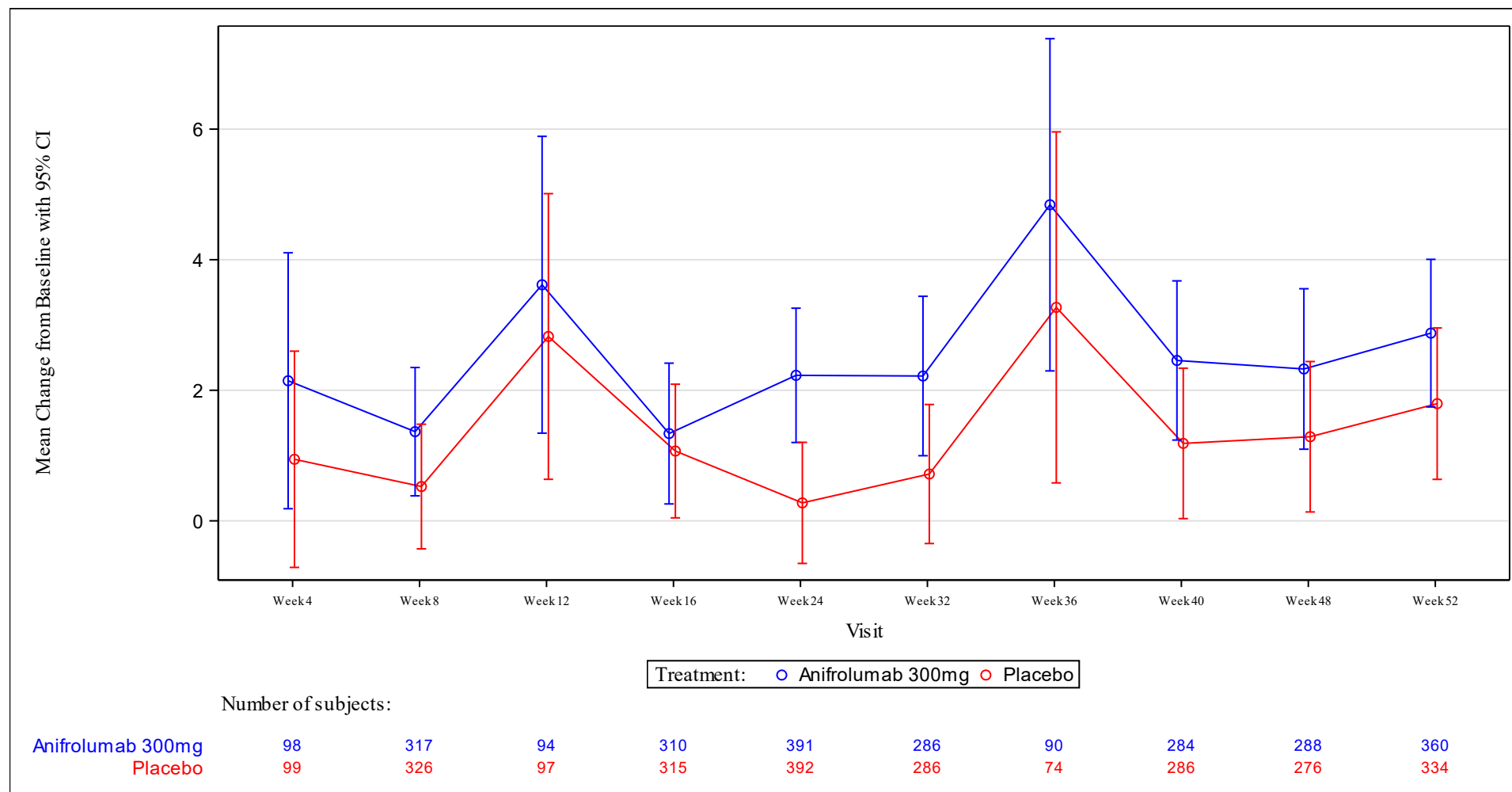


Abbildung 4-136: Verlauf über die Zeit für den Endpunkt SF-36 v2.0 MCS (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population)

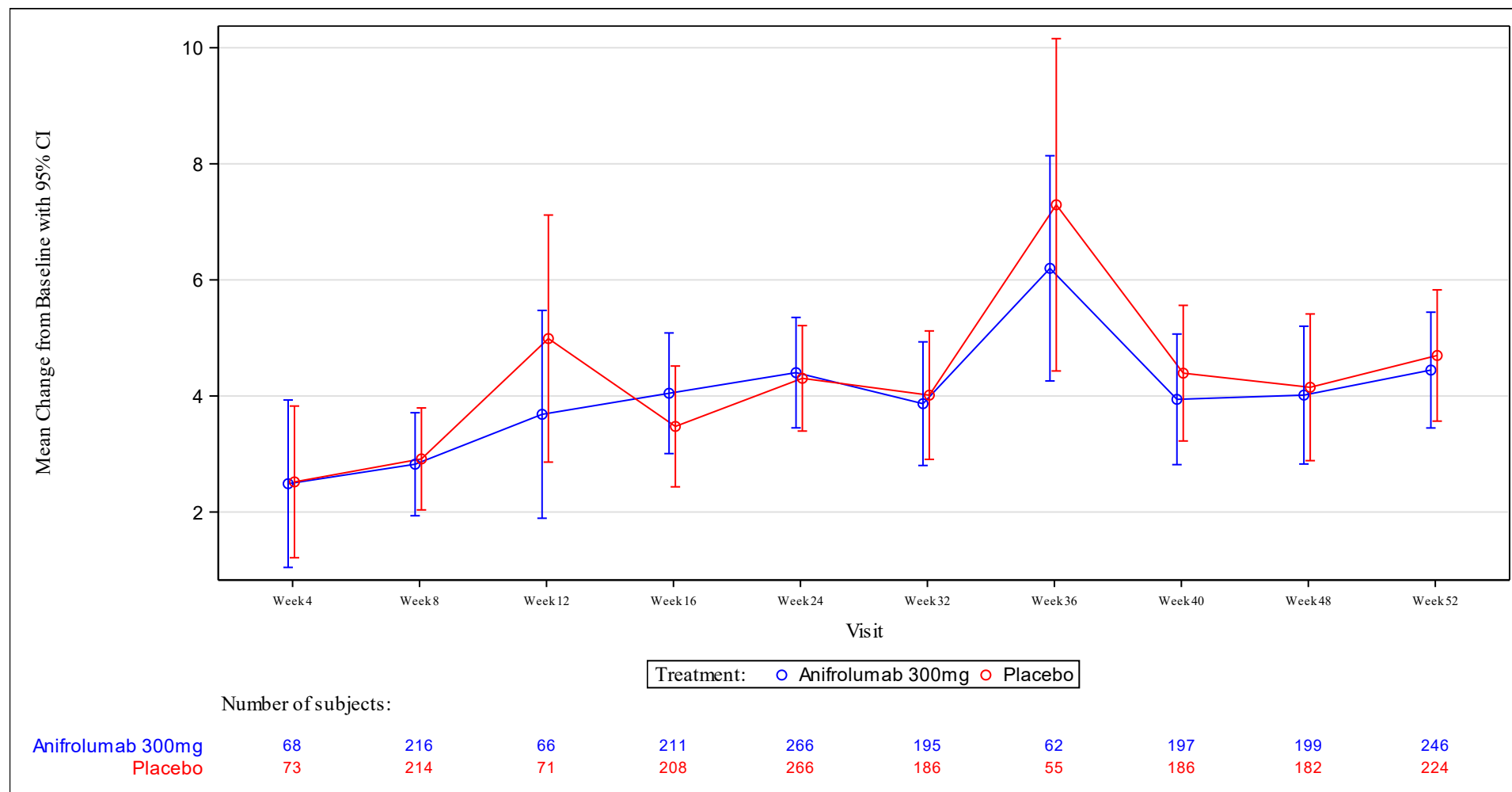


Abbildung 4-137: Verlauf über die Zeit für den Endpunkt SF-36 v2.0 PCS (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente)

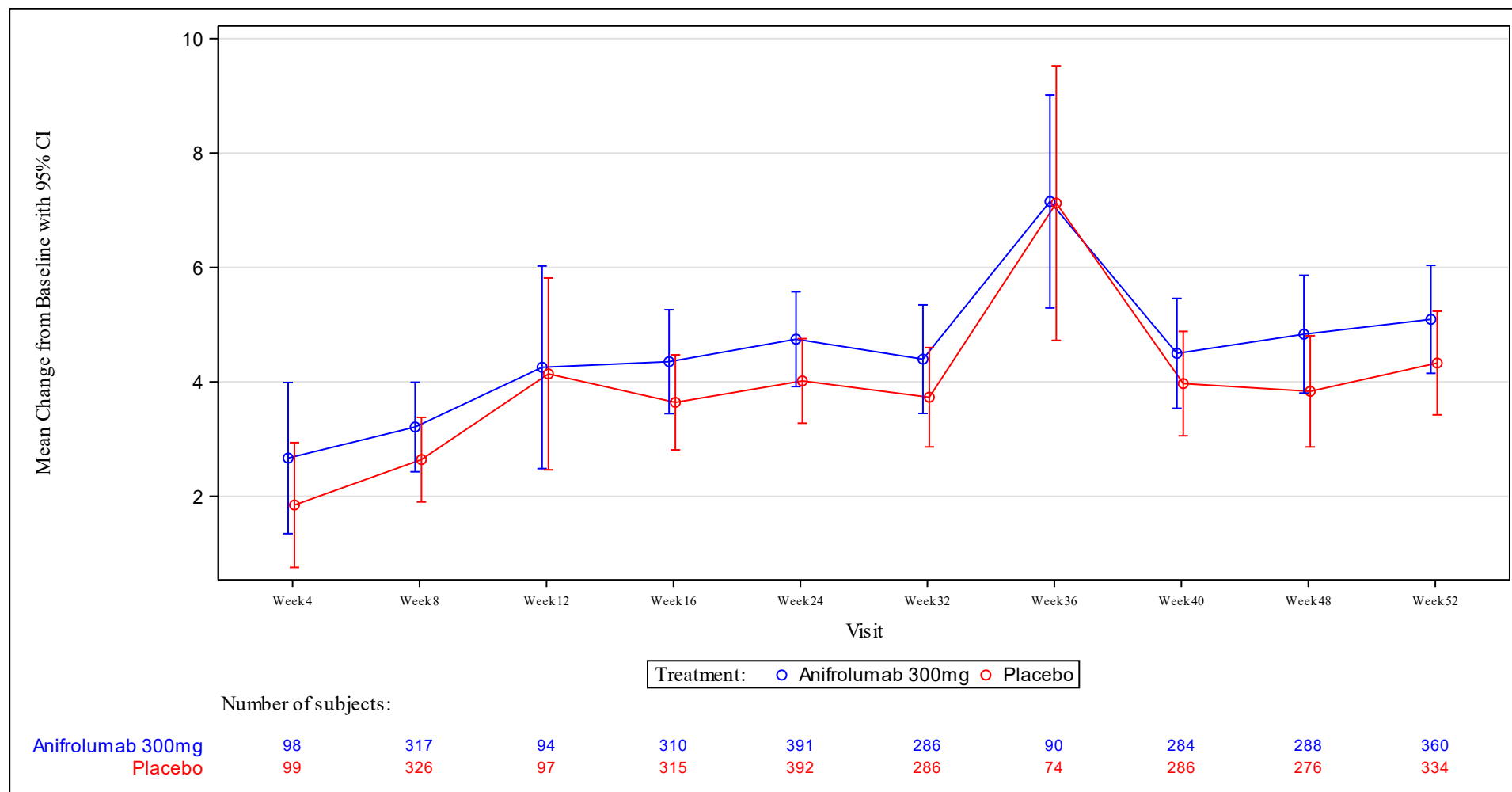


Abbildung 4-138: Verlauf über die Zeit für den Endpunkt SF-36 v2.0 PCS (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population)



Für die Auswertung SF-36, Psychische Gesundheit (MCS) ergibt sich in der Meta-Analyse eine adjustierte MWD von 0,95 (95%-KI: -0,25; 2,15; p=0,1201) für die Population, die in Deutschland zugelassene Medikamente erhielt. Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant. Bei der Auswertung SF-36, Körperliche Gesundheit (PCS) ergibt sich in der Meta-Analyse eine adjustierte MWD von 0,06 (95%-KI: -0,92; 1,03; p=0,9073). Der Unterschied ist ebenfalls nicht statistisch signifikant.

Für die ITT-Population ergibt sich bei der Auswertung SF-36, Psychische Gesundheit (MCS) in der Meta-Analyse eine adjustierte MWD von 1,15 (95%-KI: 0,17; 2,13; p=0,0220). Der Behandlungsunterschied ist statistisch signifikant zugunsten von Anifrolumab. Bei der Auswertung SF-36, Körperliche Gesundheit (PCS) ergibt sich in der Meta-Analyse eine adjustierte MWD von 0,75 (95%-KI: -0,08; 1,58; p=0,0747). Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant.

Tabelle 4-172: Ansprechrate für SF-36 (MCS, PCS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zu Woche 52 (TULIP-1+TULIP-2, TULIP-1, TULIP-2, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente)

Studie	Anifrolumab-Arm		zVT-Arm		Behandlungseffekt	
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI]; p-Wert RD [95%-KI]; p-Wert	CMH [95%-KI] p-Wert
<b>SF-36 MCS</b>						
TULIP-1+ TULIP-2	246	66 (26,8)	246	55 (22,4)	1,20 [0,86; 1,65], 0,2824 1,26 [0,83; 1,91], 0,2753 4,28 [-3,40; 11,96], 0,2745	3,76 [-3,99; 11,51] 0,3421
TULIP-1	127	36 (28,3)	125	28 (22,4)	1,30 [0,85; 2,00], 0,2248 1,43 [0,80; 2,53], 0,2254 6,74 [-4,07; 17,55], 0,2217	5,65 [-5,31; 16,61] 0,3126
TULIP-2	119	30 (25,2)	121	27 (22,3)	1,08 [0,66; 1,77], 0,7702 1,10 [0,60; 2,00], 0,7631 1,67 [-9,19; 12,53], 0,7633	1,75 [-9,20; 12,71] 0,7535
<b>SF-36 PCS</b>						
TULIP-1+ TULIP-2	246	75 (30,5)	246	66 (26,8)	1,13 [0,86; 1,49], 0,3854 1,19 [0,80; 1,77], 0,3877 3,55 [-4,50; 11,60], 0,3871	3,32 [-4,88; 11,53] 0,4273
TULIP-1	127	42 (33,1)	125	36 (28,8)	1,18 [0,82; 1,71], 0,3685 1,28 [0,75; 2,19], 0,3716 5,26 [-6,24; 16,76], 0,3699	4,25 [-7,37; 15,87] 0,4736
TULIP-2	119	33 (27,7)	121	30 (24,8)	1,07 [0,70; 1,63], 0,7607 1,09 [0,61; 1,96], 0,7613 1,74 [-9,48; 12,96], 0,7613	2,34 [-9,24; 13,92] 0,6917

Studie	Anifrolumab-Arm		zVT-Arm		Behandlungseffekt	
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI]; p-Wert RD [95%-KI]; p-Wert	CMH [95%-KI] p-Wert
<p>RR, OR und RD wurden mittels Mantel-Haenszel Methode berechnet.            KIs und p-Werte wurden mittels Normalapproximation (Wald) berechnet. Die Responderraten (%), die Risikodifferenz und 95%-KI wurden mittels eines stratifizierten Cochran-Mantel-Haenszel-Modells mit Stratifizierungsfaktoren berechnet.            Stratifizierungsfaktoren: SLEDAI-2K Score zum Screening (&lt;10 Punkte vs. ≥10 Punkte), OCS-Dosis zu Woche 0 (&lt;10 mg/Tag vs. ≥10 mg/Tag Prednison oder Äquivalent) und Typ I Interferon Gensignaturtestergebnis zum Screening (hoch vs. niedrig). Für die Meta-Analyse wurde zusätzlich nach Studie (TULIP-1, TULIP-2) stratifiziert.            CMH: Cochran-Mantel Haenszel; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; MCS: <i>Mental Component Score</i>; OCS: Orales Kortikosteroid; OR: <i>Odds Ratio</i>; PCS: <i>Physical Component Score</i>; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SF-36: <i>Short Form 36</i>; SLEDAI: Systemischer Lupus erythematoses Krankheitsaktivitäts-Index; SLEDAI-2K: SLEDAI – <i>Revised Version</i>; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.</p>						

Tabelle 4-173: Ansprechrate für SF-36 (MCS, PCS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zu Woche 52 (TULIP-1+TULIP-2, TULIP-1, TULIP-2, ITT-Population)

Studie	Anifrolumab-Arm		zVT-Arm		Behandlungseffekt	
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI]; p-Wert RD [95%-KI]; p-Wert	CMH [95%-KI] p-Wert
<b>SF-36 MCS</b>						
TULIP-1+ TULIP-2	360	96 (26,7)	366	75 (20,5)	<b>1,31 [1,00; 1,72], 0,0478</b> <b>1,42 [1,01; 2,00], 0,0461</b> <b>6,34 [0,14; 12,53], 0,0450</b>	6,12 [-0,14; 12,38] 0,0553
TULIP-1	180	46 (25,6)	184	36 (19,6)	1,33 [0,91; 1,95], 0,1449 1,46 [0,88; 2,40], 0,1432 6,37 [-2,11; 14,86], 0,1408	6,02 [-2,75; 14,78] 0,1785
TULIP-2	180	50 (27,8)	182	39 (21,4)	1,30 [0,89; 1,90], 0,1784 1,39 [0,87; 2,23], 0,1735 6,30 [-2,74; 15,34], 0,1719	6,22 [-2,72; 15,16] 0,1724
<b>SF-36 PCS</b>						
TULIP-1+ TULIP-2	360	118 (32,8)	366	95 (26,0)	<b>1,27 [1,01; 1,59], 0,0385</b> <b>1,40 [1,02; 1,93], 0,0391</b> <b>7,03 [0,38; 13,68], 0,0382</b>	<b>6,73 [0,02; 13,45]</b> <b>0,0494</b>
TULIP-1	180	59 (32,8)	184	51 (27,7)	1,20 [0,88; 1,64], 0,2512 1,30 [0,83; 2,03], 0,2523 5,55 [-3,93; 15,04], 0,2511	5,11 [-4,46; 14,68] 0,2950
TULIP-2	180	59 (32,8)	182	44 (24,2)	1,35 [0,97; 1,87], 0,0741 1,52 [0,96; 2,40], 0,0754 8,52 [-0,80; 17,83], 0,0730	8,36 [-1,06; 17,79] 0,0819

Studie	Anifrolumab-Arm		zVT-Arm		Behandlungseffekt	
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI]; p-Wert RD [95%-KI]; p-Wert	CMH [95%-KI] p-Wert
RR, OR und RD wurden mittels Mantel-Haenszel Methode berechnet. KIs und p-Werte wurden mittels Normalapproximation (Wald) berechnet. Die Responderraten (%), die Risikodifferenz und 95%-KI wurden mittels eines stratifizierten Cochran-Mantel-Haenszel-Modells mit Stratifizierungsfaktoren berechnet. Stratifizierungsfaktoren: SLEDAI-2K Score zum Screening (<10 Punkte vs. ≥10 Punkte), OCS-Dosis zu Woche 0 (<10 mg/Tag vs. ≥10 mg/Tag Prednison oder Äquivalent) und Typ I Interferon Gensignaturtestergebnis zum Screening (hoch vs. niedrig). Für die Meta-Analyse wurde zusätzlich nach Studie (TULIP-1, TULIP-2) stratifiziert. CMH: Cochran-Mantel Haenszel; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; MCS: <i>Mental Component Score</i> ; OCS: Orales Kortikosteroid; OR: <i>Odds Ratio</i> ; PCS: <i>Physical Component Score</i> ; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SF-36: <i>Short Form 36</i> ; SLEDAI: Systemischer Lupus erythematoses Krankheitsaktivitäts-Index; SLEDAI-2K: SLEDAI – <i>Revised Version</i> ; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.						

Für die Auswertung SF-36, Psychische Gesundheit (MCS) beträgt das RR der Meta-Analyse 1,20 (95%-KI: 0,86; 1,65; p=0,2824) für die Population, die in Deutschland zugelassene Medikamente erhielt. Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant. Für die Auswertung SF-36, Körperliche Gesundheit (PCS) beträgt das RR der Meta-Analyse 1,13 (95%-KI: 0,86; 1,49; p=0,3854). Der Unterschied ist ebenfalls nicht statistisch signifikant.

Für die ITT-Population beträgt das RR der Meta-Analyse für die Auswertung SF-36, Psychische Gesundheit (MCS) 1,31 (95%-KI: 1,00; 1,72; p=0,0478). Der Unterschied ist statistisch signifikant zugunsten von Anifrolumab. Bei der Auswertung SF-36, Körperliche Gesundheit (PCS) beträgt das RR der Meta-Analyse 1,27 (95%-KI: 1,01; 1,59; p=0,0385). Der Unterschied ist ebenfalls statistisch signifikant zugunsten von Anifrolumab.

Tabelle 4-174: Rücklaufquoten für den Endpunkt SF-36 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente)

Charakteristika	TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population		TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente	
	Anifrolumab-Arm N=459	zVT-Arm N=468	Anifrolumab-Arm N=315	zVT-Arm N=321
<b>SF-36 MCS</b>				
Baseline	444 (96,7)	450 (96,2)	305 (96,8)	307 (95,6)
Woche 4	98 (21,4)	99 (21,2)	68 (21,6)	73 (22,7)
Woche 8	326 (71,0)	338 (72,2)	222 (70,5)	224 (69,8)
Woche 12	94 (20,5)	97 (20,7)	66 (21,0)	71 (22,1)
Woche 16	321 (70,1)	327 (69,9)	219 (69,7)	218 (67,9)
Woche 24	404 (88,2)	407 (87,0)	276 (87,9)	278 (86,6)
Woche 32	298 (65,2)	296 (63,2)	205 (65,3)	194 (60,4)

Charakteristika	TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population		TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente	
	Anifrolumab-Arm N=459	zVT-Arm N=468	Anifrolumab-Arm N=315	zVT-Arm N=321
Woche 36	90 (19,7)	74 (15,8)	62 (19,7)	55 (17,1)
Woche 40	296 (64,8)	297 (63,6)	207 (65,9)	195 (60,9)
Woche 48	300 (65,6)	283 (60,6)	208 (66,2)	188 (58,8)
Woche 52	373 (81,6)	343 (73,4)	256 (81,5)	231 (72,2)
<b>SF-36 PCS</b>				
Baseline	444 (96,7)	450 (96,2)	305 (96,8)	307 (95,6)
Woche 4	98 (21,4)	99 (21,2)	68 (21,6)	73 (22,7)
Woche 8	326 (71,0)	338 (72,2)	222 (70,5)	224 (69,8)
Woche 12	94 (20,5)	97 (20,7)	66 (21,0)	71 (22,1)
Woche 16	321 (70,1)	327 (69,9)	219 (69,7)	218 (67,9)
Woche 24	404 (88,2)	407 (87,0)	276 (87,9)	278 (86,6)
Woche 32	298 (65,2)	296 (63,2)	205 (65,3)	194 (60,4)
Woche 36	90 (19,7)	74 (15,8)	62 (19,7)	55 (17,1)
Woche 40	296 (64,8)	297 (63,6)	207 (65,9)	195 (60,9)
Woche 48	300 (65,6)	283 (60,6)	208 (66,2)	188 (58,8)
Woche 52	373 (81,6)	343 (73,4)	256 (81,5)	231 (72,2)
Bei der Kalkulation der Rücklaufquoten werden zu den jeweiligen Zeitpunkten die verstorbenen Patienten von den Patienten unter Risiko (N) abgezogen ITT: Intention to Treat; MCS: <i>Mental Component Score</i> ; PCS: <i>Physical Component Score</i> ; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SF-36: <i>Short Form 36</i> ; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.				

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

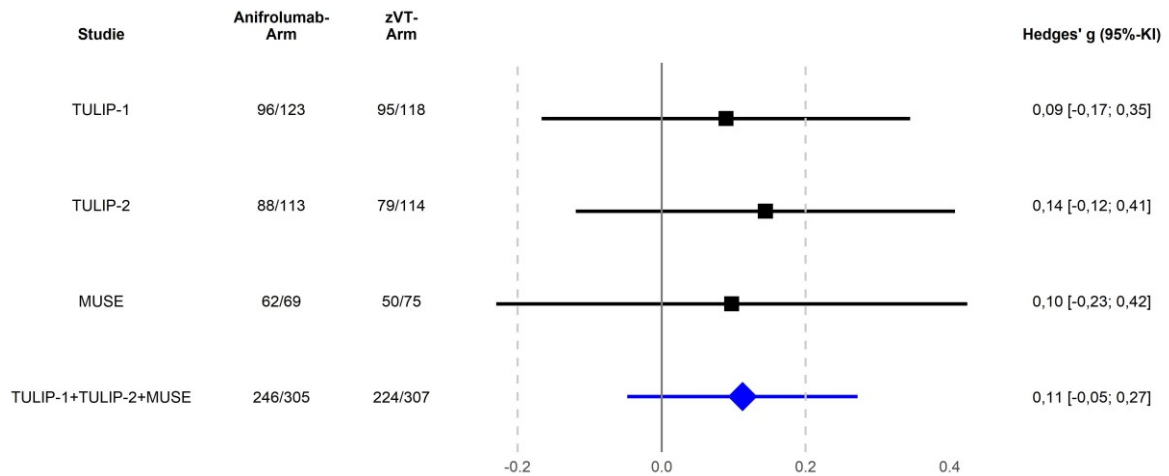


Abbildung 4-139: Forest-Plot für den Endpunkt SF-36 MCS (TULIP-1, TULIP-2, MUSE, TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente)

Der Interaktions-p-Wert zwischen den Studien betrug  $p=0,9343$

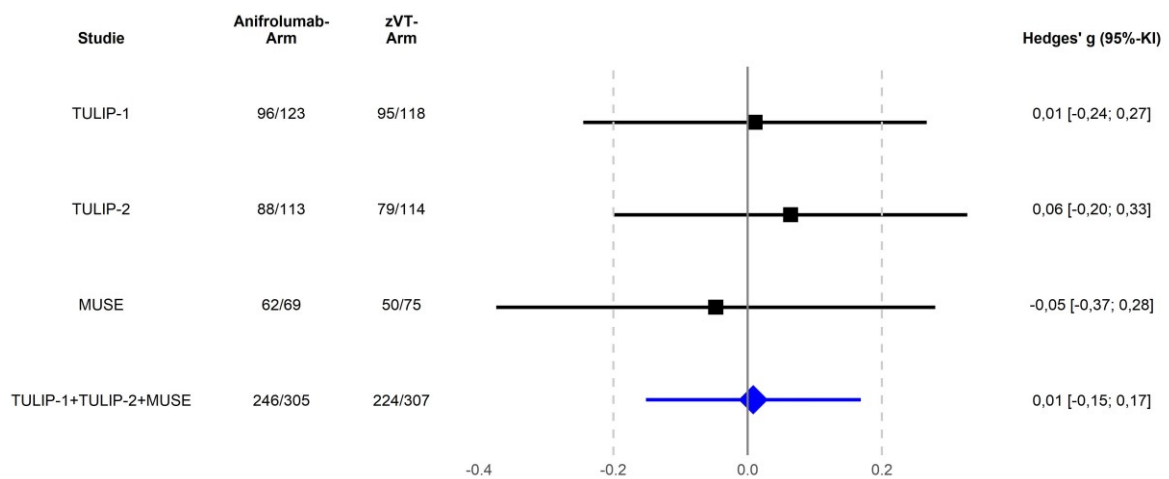


Abbildung 4-140: Forest-Plot für den Endpunkt SF-36 PCS (TULIP-1, TULIP-2, MUSE, TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente)

Der Interaktions-p-Wert zwischen den Studien betrug  $p=0,8509$

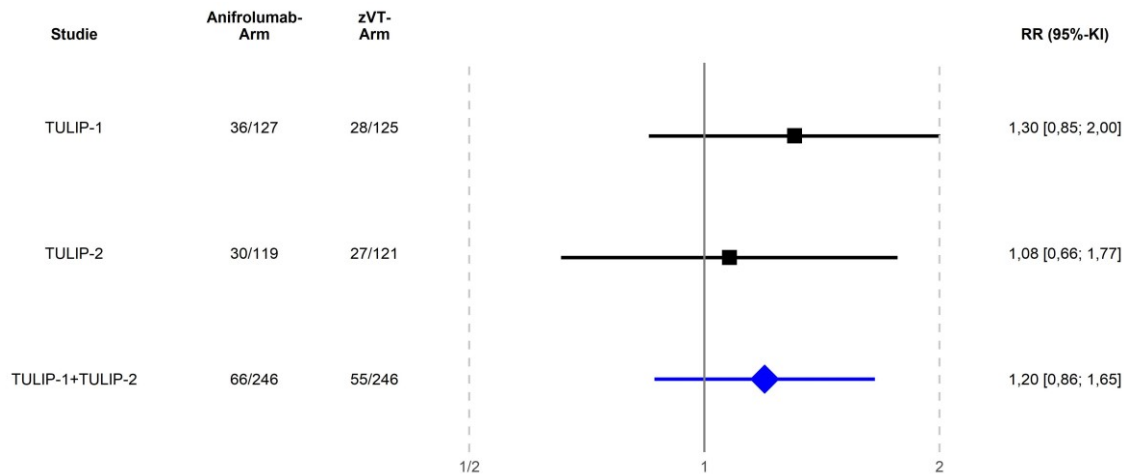


Abbildung 4-141: Forest-Plot für den Endpunkt SF-36 MCS, Ansprechrate (TULIP-1, TULIP-2, TULIP-1+TULIP-2, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente)

Der Interaktions-p-Wert zwischen den Studien betrug  $p=0,7216$

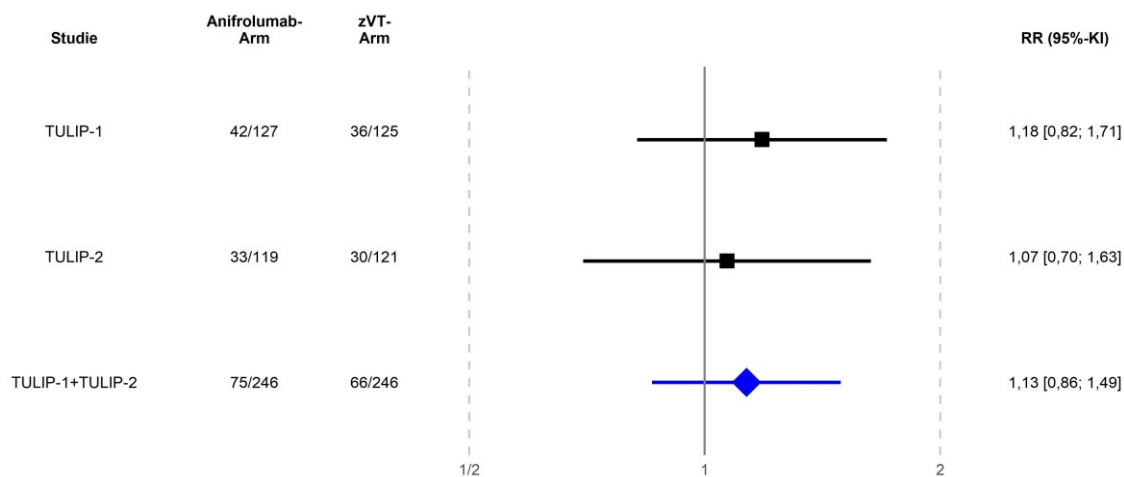


Abbildung 4-142: Forest-Plot für den Endpunkt SF-36 PCS, Ansprechrate (TULIP-1, TULIP-2, TULIP-1+TULIP-2, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente)

Der Interaktions-p-Wert zwischen den Studien betrug  $p=0,9271$

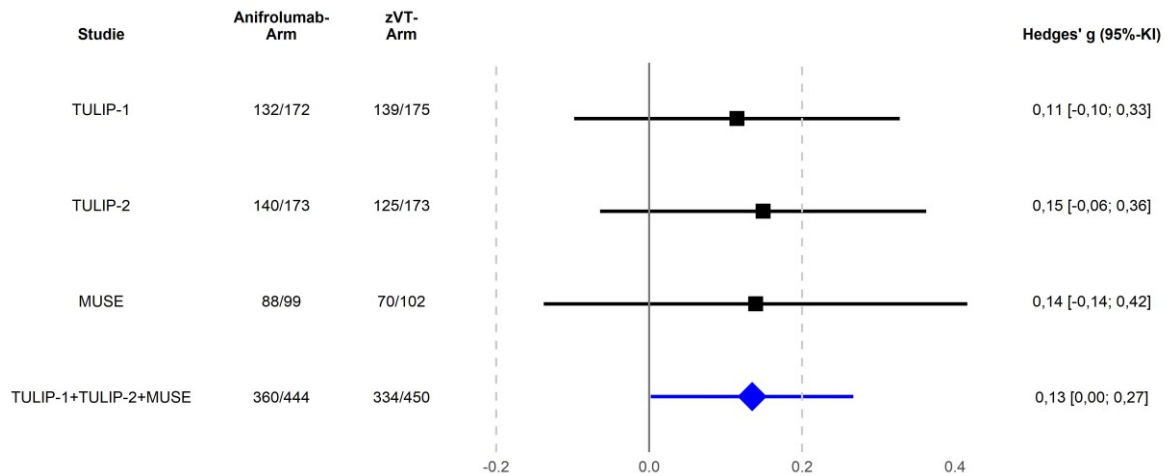


Abbildung 4-143: Forest-Plot für den Endpunkt SF-36 MCS (TULIP-1, TULIP-2, MUSE, TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population)

Der Interaktions-p-Wert zwischen den Studien betrug  $p=0,9559$

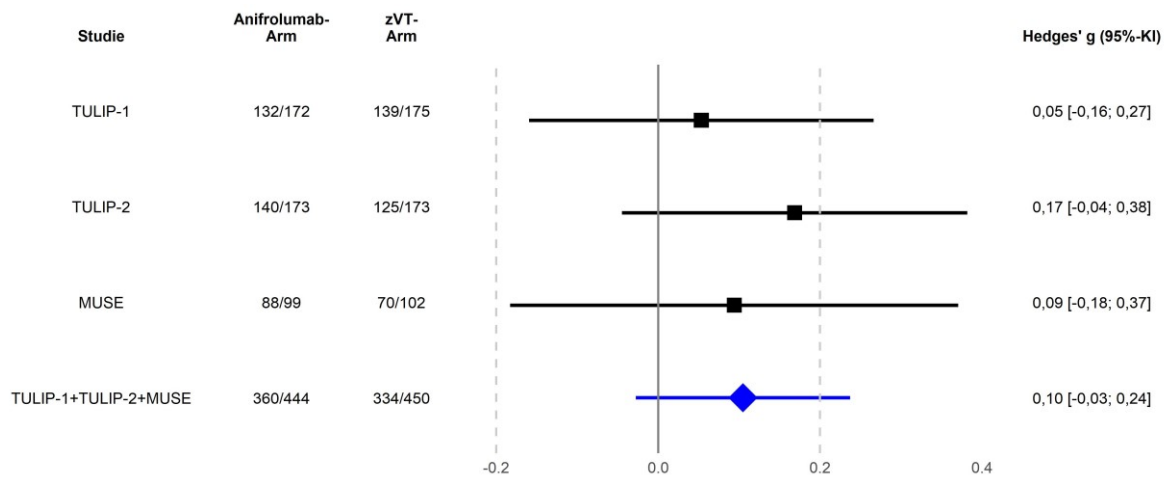


Abbildung 4-144: Forest-Plot für den Endpunkt SF-36 PCS (TULIP-1, TULIP-2, MUSE, TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population)

Der Interaktions-p-Wert zwischen den Studien betrug  $p=0,7222$

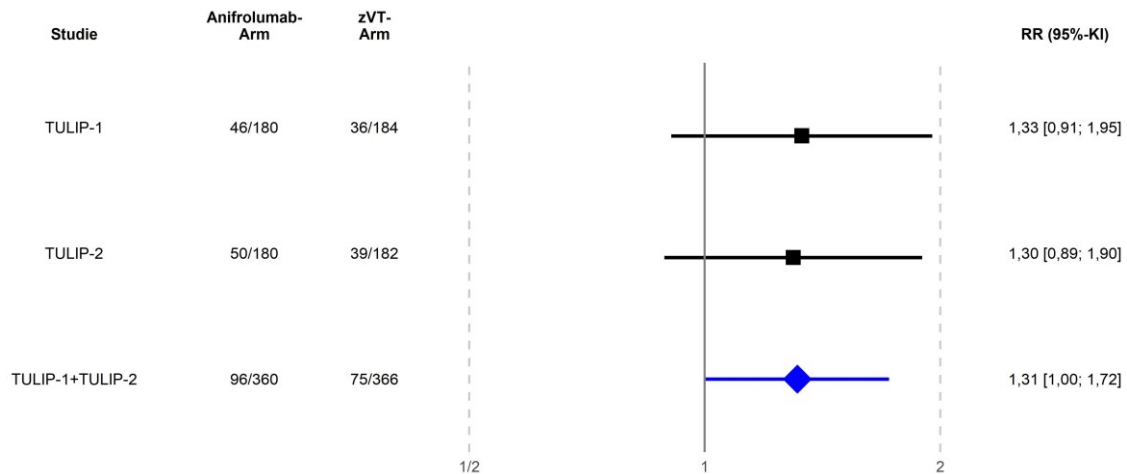


Abbildung 4-145: Forest-Plot für den Endpunkt SF-36 MCS, Ansprechrate (TULIP-1, TULIP-2, TULIP-1+TULIP-2, ITT-Population)

Der Interaktions-p-Wert zwischen den Studien betrug  $p=0,9776$

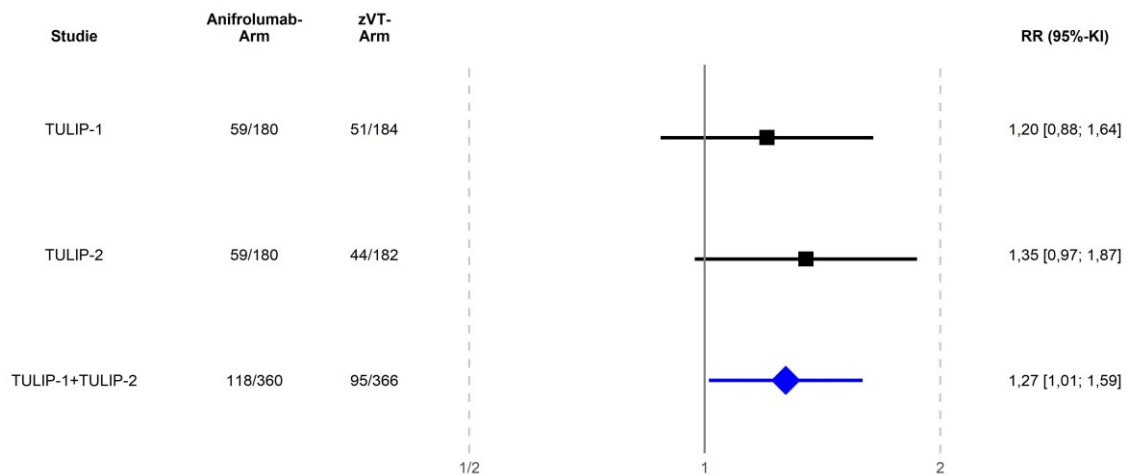


Abbildung 4-146: Forest-Plot für den Endpunkt SF-36 PCS, Ansprechrate (TULIP-1, TULIP-2, TULIP-1+TULIP-2, ITT-Population)

Der Interaktions-p-Wert zwischen den Studien betrug  $p=0,5570$

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargestellt.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.



#### 4.3.1.3.1.3.3 Health Assessment Questionnaire (HAQ)

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-175: Operationalisierung von HAQ

Studie	Operationalisierung
TULIP-1	Endpunkt nicht erhoben.
TULIP-2	Endpunkt nicht erhoben.
MUSE	<p>Der <i>Health Assessment Questionnaire</i> (HAQ) setzt sich aus acht Items zusammen und wurde entwickelt, um die Schwierigkeiten in Bewältigung der Aktivitäten des täglichen Lebens (sich Anziehen, Aufstehen, Essen, Hygiene, Gehen, Erreichen, Greifen, und Aktivitäten draußen) in der letzten Woche zu bewerten. Jedes Item wird mit einem Score von 0 (ohne jegliche Schwierigkeit) bis 3 (nicht fähig etwas auszuführen) bewertet. Der höchste Wert in einer Domäne wird für den Gesamtscore herangezogen. Wenn Hilfsmittel oder Hilfe von einer anderen Person benötigt werden, ist der Minimum-Score für diese Domäne gleich 2. Der Gesamtscore wird als der Mittelwert der acht Domänenscores berechnet und liegt zwischen 0 und 3. Je höher der Wert, desto höher die funktionale Beeinträchtigung.</p> <p><b>Präsentierte Analyse:</b>  <b>Veränderung zu Baseline</b>  Zur Analyse des Endpunkts wird ein MMRM mit fixen Effekten für die Baseline-Werte, Behandlungsgruppe, Visite, Interaktion zwischen Behandlung und Visite und den Stratifizierungsvariablen berechnet. Zusätzlich wird das Hedges' g dargestellt.  Der Verlauf der Werte über die Zeit wird grafisch dargestellt.</p> <p><b>HAQ-Score Verbesserung (<math>\geq 0,22</math> Punkte)</b>  Zusätzlich zur präspezifizierten MMRM wird jeweils die Anzahl und der Anteil an PatientInnen mit mindestens einem Ereignis dargestellt sowie das RR, OR, RD (jeweils stratifiziert) und der zum RR zugehörige p-Wert (Wald-Test). Als Ereignis wird für PatientInnen mit HAQ-Score <math>\geq 0,25</math> zu Baseline eine HAQ-Verbesserung um <math>\geq 0,22</math> Punkte verglichen mit Baseline definiert. Zur Bewertung des Behandlungsunterschieds wird primär das MMRM herangezogen.</p>
TULIP SLE LTE	Endpunkt nicht erhoben.
HAQ: <i>Health Assessment Questionnaire</i> ; MMRM: <i>Mixed Model Repeated Measurement</i> ; OR: <i>Odds Ratio</i> ; RD: <i>Risikodifferenz</i> ; RR: <i>Risk Ratio</i> .	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-176: Bewertung des Verzerrungspotenzials für HAQ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
MUSE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
HAQ: Health Assessment Questionnaire; ITT: Intention to Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

MUSE ist eine doppelblinde Studie, in der Anifrolumab und Placebo identisch etikettiert wurden und somit nicht unterscheidbar waren. Daher konnten weder die PatientIn noch Prüfärzte, Studienpersonal und der Sponsor Kenntnis über die verabreichte Therapie erlangen. Diese verblieben über den gesamten Studienzeitraum verblindet.

Der Endpunkt HAQ wurde als Gesundheitsbezogene Lebensqualität berichtet. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population. Die Einschränkung auf in Deutschland zugelassene Medikamente in einer der dargestellten Subpopulationen hat aus Sicht von AstraZeneca keinen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial. Dies begründet sich auf die gleichmäßige Verteilung der Patienten auf Anifrolumab bzw. auf die zVT bezogen auf die Demografie und die Baseline-Merkmale und damit auch auf die zur Randomisierung verwendeten Stratifizierungsfaktoren. Für die Analyse des Endpunkts HAQ ergibt sich daher kein Hinweis auf ein mögliches Verzerrungspotenzial.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-177: Veränderung des HAQ-Scores (MMRM-Analyse) im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MUSE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente)

Studie	Anifrolumab-Arm						zVT-Arm						Behandlungseffekt	
	N	Ausgangswert MW (SD)	N	Endwert MW (SD)	N	Veränderung MW (SD)	N	Ausgangswert MW (SD)	N	Endwert MW (SD)	N	Veränderung MW (SD)	Veränderung adj. MW (SE) [95%-KI] p-Wert	Hedges' g (SE) [95%-KI] p-Wert
<b>HAQ</b>														
MUSE	69	0,95 (0,70)	62	0,66 (0,62)	62	-0,29 (0,51)	75	1,02 (0,74)	50	0,54 (0,61)	50	-0,39 (0,80)	0,06 (0,08) [-0,09; 0,22] 0,3964	0,13 (0,17) [-0,20; 0,46] 0,4331
<p>Ein MMRM wurde mit fixen Effekten für die Baseline-Werte, Behandlungsgruppe, Visite, Interaktion zwischen Behandlung und Visite und den Stratifizierungsvariablen berechnet. N ist definiert als Anzahl Patienten im MMRM-Model, d.h. Patienten mit vorhandenen Baseline-Werten und zumindest einem vorhandenen post-Baseline-Wert.</p> <p>Eine approximierete SD wurde für jeden Arm berechnet, basierend auf dem SE vom LS mean um eine gepoolte SD für Hedges'g zu erhalten.</p> <p>Stratifizierungsfaktoren: SLEDAI-2K Score zum Screening (&lt;10 Punkte vs. ≥10 Punkte), OCS-Dosis zu Woche 0 (&lt;10 mg/Tag vs. ≥10 mg/Tag Prednison oder Äquivalent) und Typ I Interferon Gensignaturtestergebnis zum Screening (hoch vs. niedrig).</p> <p>HAQ: <i>Health Assessment Questionnaire</i>; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; LS: <i>Least Squares</i>; MMRM: <i>Mixed Model Repeated Measurement</i>; MW: Mittelwert; OCS: Orales Kortikosteroid; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SLEDAI: Systemischer Lupus erythematodes Krankheitsaktivitäts-Index; SLEDAI-2K: <i>SLEDAI – Revised Version</i>; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.</p>														

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-178: Veränderung des HAQ-Scores (MMRM-Analyse) im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MUSE, ITT-Population)

Studie	Anifrolumab-Arm						zVT-Arm						Behandlungs-effekt	
	N	Ausgangs-wert MW (SD)	N	End-wert MW (SD)	N	Ver-ände-rung MW (SD)	N	Ausgangs-wert MW (SD)	N	End-wert MW (SD)	N	Ver-ände-rung MW (SD)	Veränderung adj. MW (SE) [95%-KI] p-Wert	Hedges' g (SE) [95%-KI] p-Wert
<b>HAQ</b>														
MUSE	99	1,00 (0,74)	88	0,67 (0,66)	88	-0,33 (0,63)	102	1,02 (0,75)	70	0,56 (0,65)	70	-0,38 (0,74)	0,02 (0,06) [-0,11; 0,15] 0,7659	0,04 (0,14) [-0,24; 0,32] 0,7812
<p>Ein MMRM wurde mit fixen Effekten für die Baseline-Werte, Behandlungsgruppe, Visite, Interaktion zwischen Behandlung und Visite und den Stratifizierungsvariablen berechnet. N ist definiert als Anzahl Patienten im MMRM-Model, d.h. Patienten mit vorhandenen Baseline-Werten und zumindest einem vorhandenen post-Baseline-Wert.</p> <p>Eine approximierte SD wurde für jeden Arm berechnet, basierend auf dem SE vom LS mean um eine gepoolte SD für Hedges'g zu erhalten.</p> <p>Stratifizierungsfaktoren: SLEDAI-2K Score zum Screening (&lt;10 Punkte vs. ≥10 Punkte), OCS-Dosis zu Woche 0 (&lt;10 mg/Tag vs. ≥10 mg/Tag Prednison oder Äquivalent) und Typ I Interferon Gensignaturtestergebnis zum Screening (hoch vs. niedrig).</p> <p>HAQ: <i>Health Assessment Questionnaire</i>; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; LS: <i>Least Squares</i>; MMRM: <i>Mixed Model Repeated Measurement</i>; MW: Mittelwert; OCS: Orales Kortikosteroid; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SLEDAI: Systemischer Lupus erythematodes Krankheitsaktivitäts-Index; SLEDAI-2K: SLEDAI – <i>Revised Version</i>; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.</p>														

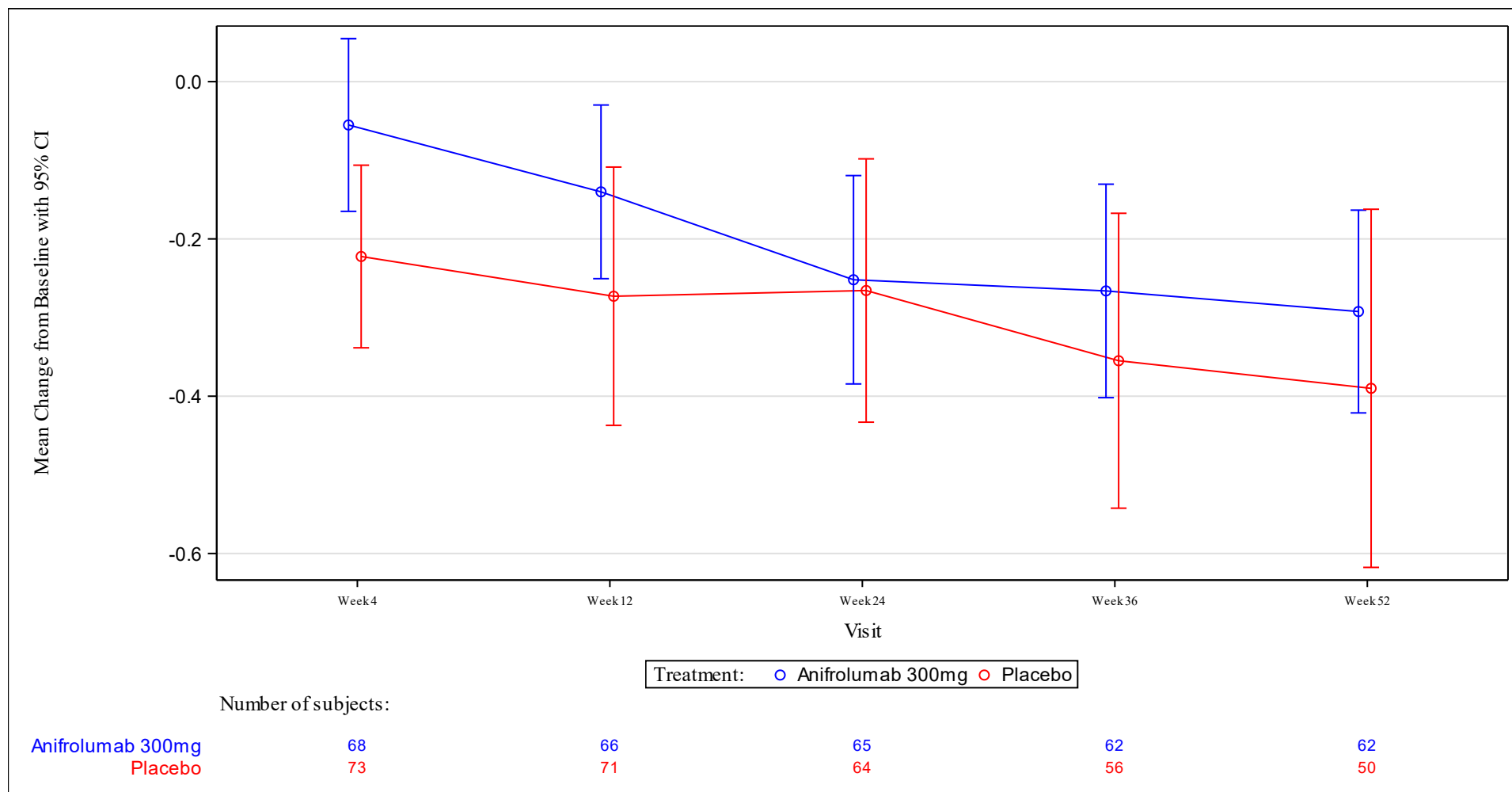


Abbildung 4-147: Verlauf über die Zeit für den Endpunkt HAQ-Score (MUSE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente)

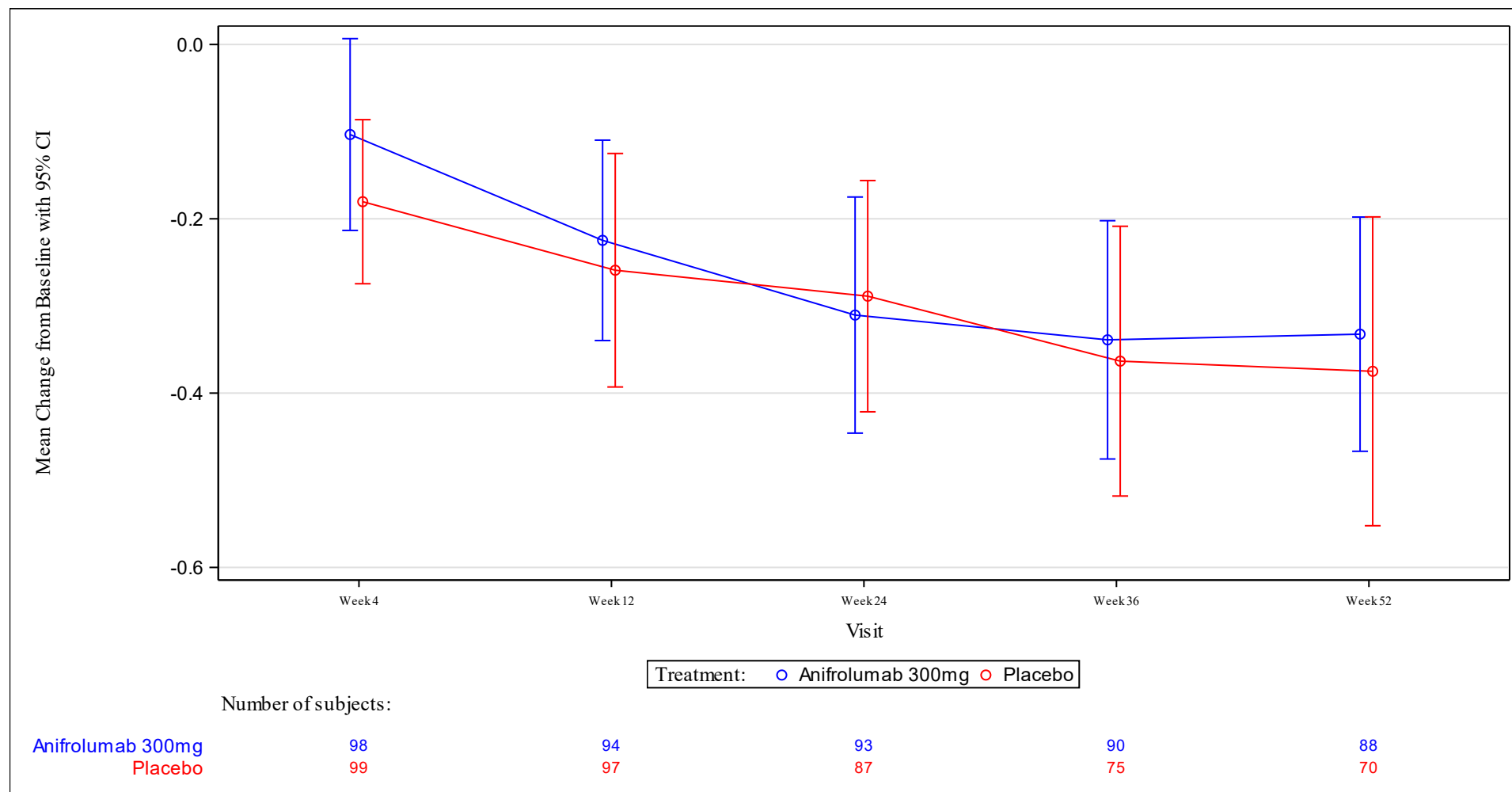


Abbildung 4-148: Verlauf über die Zeit für den Endpunkt HAQ-Score (MUSE, ITT-Population)

Für die Auswertung HAQ-Score ergibt sich in der Analyse der Studie MUSE ein Hedges' g von 0,13 (95%-KI: -0,20; 0,46, p=0,4331) für die Population, die in Deutschland zugelassene Medikamente erhielt. Der Behandlungsunterschied ist nicht statistisch signifikant.

Für die ITT-Population ergibt sich bei der Auswertung HAQ-Score in der Analyse der Studie MUSE ein Hedges' g von 0,04 (95%-KI: -0,24; 0,32; p=0,7812). Der Behandlungsunterschied ist ebenso nicht statistisch signifikant.

Tabelle 4-179: Ergebnisse für HAQ-Score Verbesserung ( $\geq 0,22$  Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zu Woche 52 (MUSE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente)

Studie	Anifrolumab-Arm		zVT-Arm		Behandlungseffekt	
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI]; p-Wert RD [95%-KI]; p-Wert	CMH [95%-KI] p-Wert
<b>HAQ-Score Verbesserung (<math>\geq 0,22</math> Punkte)</b>						
MUSE	55	22 (40,0)	58	21 (36,2)	1,22 [0,73; 2,04], 0,4455 1,39 [0,61; 3,17], 0,4318 7,41 [-10,85; 25,67], 0,4265	N.B. [N.B.; N.B.] N.B.
RR, OR und RD wurden mittels Mantel-Haenszel Methode berechnet. KIs und p-Werte wurden mittels Normalapproximation (Wald) berechnet. Die Responderraten (%), die Risikodifferenz und 95%-KI wurden mittels eines stratifizierten Cochran-Mantel-Haenszel-Modells mit Stratifizierungsfaktoren berechnet. Stratifizierungsfaktoren: SLEDAI-2K Score zum Screening (<10 Punkte vs. $\geq 10$ Punkte), OCS-Dosis zu Woche 0 (<10 mg/Tag vs. $\geq 10$ mg/Tag Prednison oder Äquivalent) und Typ I Interferon Gensignaturtestergebnis zum Screening (hoch vs. niedrig). CMH: Cochran-Mantel Haenszel; HAQ: <i>Health Assessment Questionnaire</i> ; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; N.B.: Nicht berechenbar; OCS: Orales Kortikosteroid; OR: <i>Odds Ratio</i> ; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SLEDAI: Systemischer Lupus erythematodes Krankheitsaktivitäts-Index; SLEDAI-2K: SLEDAI – <i>Revised Version</i> ; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.						

Tabelle 4-180: Ergebnisse für HAQ-Score Verbesserung ( $\geq 0,22$  Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zu Woche 52 (MUSE, ITT-Population)

Studie	Anifrolumab-Arm		zVT-Arm		Behandlungseffekt	
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI]; p-Wert RD [95%-KI]; p-Wert	CMH [95%-KI] p-Wert
<b>HAQ-Score Verbesserung (<math>\geq 0,22</math> Punkte)</b>						
MUSE	81	34 (42,0)	80	33 (41,3)	1,14 [0,78; 1,67], 0,4929 1,27 [0,65; 2,47], 0,4829 5,42 [-9,58; 20,41], 0,4791	N.B. [N.B.; N.B.] N.B.
RR, OR und RD wurden mittels Mantel-Haenszel Methode berechnet. KIs und p-Werte wurden mittels Normalapproximation (Wald) berechnet. Die Responderraten (%), die Risikodifferenz und 95%-KI wurden mittels eines stratifizierten Cochran-Mantel-Haenszel-Modells mit Stratifizierungsfaktoren berechnet. Stratifizierungsfaktoren: SLEDAI-2K Score zum Screening (<10 Punkte vs. $\geq 10$ Punkte), OCS-Dosis zu Woche 0 (<10 mg/Tag vs. $\geq 10$ mg/Tag Prednison oder Äquivalent) und Typ I Interferon Gensignaturtestergebnis zum Screening (hoch vs. niedrig). CMH: Cochran-Mantel Haenszel; HAQ: <i>Health Assessment Questionnaire</i> ; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; N.B.: Nicht berechenbar; OCS: Orales Kortikosteroid; OR: <i>Odds Ratio</i> ; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SLEDAI: Systemischer Lupus erythematodes Krankheitsaktivitäts-Index; SLEDAI-2K: SLEDAI – <i>Revised Version</i> ; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.						

Für die Auswertung HAQ-Score Verbesserung ( $\geq 0,22$  Punkte) beträgt das RR der Analyse der Studie MUSE 1,22 (95%-KI: 0,73; 2,04,  $p=0,4455$ ) für die Population, die in Deutschland zugelassene Medikamente erhielt. Der Behandlungsunterschied ist nicht statistisch signifikant.

Für die ITT-Population beträgt das RR der Analyse der Studie MUSE 1,14 (95%-KI: 0,78; 1,67;  $p=0,4929$ ). Der Behandlungsunterschied ist nicht statistisch signifikant.

Tabelle 4-181: Rücklaufquoten für den Endpunkt HAQ-Score aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MUSE, ITT-Population, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente)

Charakteristika	MUSE, ITT-Population		MUSE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente	
	Anifrolumab-Arm N=99	zVT-Arm N=102	Anifrolumab-Arm N=69	zVT-Arm N=75
<b>HAQ</b>				
Baseline	99 (100,0)	102 (100,0)	69 (100,0)	75 (100,0)
Woche 4	98 (99,0)	99 (97,1)	68 (98,6)	73 (97,3)
Woche 12	94 (94,9)	97 (95,1)	66 (95,7)	71 (94,7)
Woche 24	93 (93,9)	87 (85,3)	65 (94,2)	64 (85,3)
Woche 36	90 (90,9)	75 (73,5)	62 (89,9)	56 (74,7)
Woche 52	88 (88,9)	70 (68,6)	62 (89,9)	50 (66,7)



Charakteristika	MUSE, ITT-Population		MUSE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente	
	Anifrolumab-Arm N=99	zVT-Arm N=102	Anifrolumab-Arm N=69	zVT-Arm N=75
Bei der Kalkulation der Rücklaufquoten werden zu den jeweiligen Zeitpunkten die verstorbenen Patienten von den Patienten unter Risiko (N) abgezogen HAQ: <i>Health Assessment Questionnaire</i> ; ITT: Intention to Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.				

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Da der Endpunkt HAQ nur für die Studie MUSE erhoben wurde, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt. Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargestellt.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### 4.3.1.3.1.4 Verträglichkeit – RCT

*Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-182: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen

Studie	Operationalisierung
TULIP-1	<p>Die Analyse der unerwünschten Ereignisse (UE) basierte auf der <i>Full-Analysis</i>-Population. Diese umfasste alle PatientInnen, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten. PatientInnen wurden entsprechend der Behandlungsgruppe analysiert, in die sie randomisiert wurden.</p> <p>Die Kodierung der unerwünschten Ereignisse erfolgte gemäß MedDRA Version 21, die Einteilung in Schweregrade erfolgte über die Beurteilung des Sponsors basierend auf medizinischen Einschätzungen und den Schweregraden 1 bis 5, welche wie folgt definiert waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Grad 1 (mild): Ein vorübergehendes Ereignis, das nur minimale Behandlung benötigt. Das Ereignis erschwerte den Alltag der PatientIn üblicherweise nicht.</li> <li>• Grad 2 (moderat): Ein Ereignis, das gewöhnlich mit einer zusätzlichen spezifischen Behandlung gelindert werden kann. Das Ereignis beeinflusst den Alltag insofern, dass sich die PatientIn nicht wohlfühlt. Der PatientIn droht aber kein signifikanter oder permanenter Schaden.</li> </ul>

Studie	Operationalisierung
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Grad 3 (schwer): Ein Ereignis, das intensive Behandlung erfordert. Das Ereignis unterbricht den Alltag oder beeinflusst den klinischen Status der PatientIn signifikant.</li> <li>• Grad 4 (lebensbedrohlich): Ein Ereignis und/oder seine Folgekomplikationen, die unmittelbar lebensbedrohlich sind.</li> <li>• Grad 5 (fatal): Das Ereignis resultiert in den Tod der PatientIn.</li> </ul> <p>In die Analyse gingen alle unerwünschten Ereignisse ab Unterzeichnung der Einverständniserklärung bis zur zweiten Nachverfolgungsvisite ein. Unerwünschte Ereignisse von PatientInnen, die in die LTE-Studie aufgenommen wurden, wurden bis Woche 52 dokumentiert.</p> <p>Die Nachbeobachtungszeit, in der UE erhoben wurden betrug bei den Studien TULIP-1 und TULIP-2 jeweils 84 Tage, bei der Studie MUSE 28 Tage. Um eine Vergleichbarkeit der Studien bezüglich des Erhebungszeitraums zu gewährleisten werden für die Meta-Analyse nur UE bis 28 Tage nach Studienende für alle drei Studien betrachtet. Um die Ergebnisse nachvollziehbar zu machen werden auch bei der Darstellung der Einzelstudien nur die UE bis Tag 28 nach Studienende angegeben. Die Analysen zu den UE für die Studien TULIP-1 und TULIP-2 mit 84 Tagen Nachbeobachtungszeit finden sich in Anhang 4-G.</p> <p>Folgende Ereignisse wurden dargestellt:</p> <p><b>Jegliche UE</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• UE</li> <li>• SUE</li> <li>• UE nach maximaler Intensität</li> <li>• UE, die zum Therapieabbruch führten</li> <li>• SUE, die zum Therapieabbruch führten</li> <li>• Nicht-krankheitsbezogene UE</li> <li>• UE, die zum Tod führten</li> </ul> <p><b>Häufigste UE nach SOC und PT</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Häufigste UE (<math>\geq 10\%</math> der PatientInnen in einem Behandlungsarm oder <math>\geq 1\%</math> der PatientInnen, aber mindestens 10 in einem Behandlungsarm) mit statistisch signifikantem Unterschied</li> <li>• Häufigste SUE (<math>\geq 5\%</math> der PatientInnen in einem Behandlungsarm oder <math>\geq 1\%</math> der PatientInnen, aber mindestens 10 in einem Behandlungsarm) mit statistisch signifikantem Unterschied</li> <li>• Häufigste UE nach Intensität (<math>\geq 5\%</math> der PatientInnen in einem Behandlungsarm oder <math>\geq 1\%</math> der PatientInnen, aber mindestens 10 in einem Behandlungsarm) mit statistisch signifikantem Unterschied</li> </ul> <p><b>UE von speziellem Interesse</b></p> <p>Folgende UE von speziellem Interesse wurden betrachtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nicht-opportunistische schwere Infektion</li> <li>• Opportunistische Infektionen</li> <li>• Herpes Zoster</li> <li>• Tuberkulose (inkl. Latenter Tuberkulose)</li> <li>• Influenza</li> <li>• Anaphylaxie</li> <li>• Maligner Tumor</li> </ul>

Studie	Operationalisierung
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vaskulitis (nicht-SLE bedingt)</li> <li>• MACE, dazu zählen:               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Nicht-tödlicher Schlaganfall</li> <li>○ Nicht-tödlicher Myokardinfarkt</li> <li>○ Kardiovaskulärer Tod</li> </ul> </li> </ul> <p>Für die oben genannten Operationalisierungen wurden jeweils die Anzahl und der Anteil an PatientInnen mit mindestens einem Ereignis sowie die unadjustierten Raten (RR, OR, RD, CMH-Test, basierend auf der Risikodifferenz) dargestellt. Ein RR kleiner als 1 stellte einen Vorteil zugunsten von Anifrolumab dar.</p> <p>Nur signifikante UE nach SOC und PT, UESI und MACE werden in Abschnitt 4.3.1.3.1.4 dargestellt. Nicht-signifikante Ergebnisse befinden sich im Anhang 4-G.</p>
TULIP-2	Die Analyse erfolgte analog zur Studie TULIP-1.
MUSE	<p>Die Analyse der unerwünschten Ereignisse (UE) basierte auf der <i>Safety</i>-Population. Diese umfasste alle PatientInnen, die irgendeine Behandlung erhielten.</p> <p>Die Kodierung der unerwünschten Ereignisse erfolgte gemäß MedDRA Version 13.1, die Einteilung in Schweregrade erfolgte über die Beurteilung des Sponsors basierend auf medizinischen Einschätzungen und den Schweregraden 1 bis 5, welche analog zur TULIP-1 Studie definiert waren.</p> <p>Die Analyse erfolgte analog zur Studie TULIP-1.</p> <p><b>UE von speziellem Interesse</b></p> <p>Folgende UE von speziellem Interesse wurden betrachtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Neue oder wiederauftretende Tuberkuloseinfektion</li> <li>• Herpes Zoster</li> <li>• Maligner Tumor</li> <li>• Infusions-, Hypersensitivitäts- und anaphylaktische Reaktionen</li> <li>• Vaskulitis.</li> </ul>
TULIP SLE LTE	<p>Die Analyse der unerwünschten Ereignisse (UE) basierte auf der <i>Full-Analysis</i>-Population. Die <i>Full-Analysis</i>-Population umfasste alle PatientInnen aus den Studien TULIP-1 und TULIP-2, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten, auch wenn diese sich nicht für die TULIP SLE LTE eingeschrieben haben. PatientInnen wurden entsprechend der Behandlungsgruppe analysiert, in die sie randomisiert wurden.</p> <p>Aufgrund der unterschiedlich langen Beobachtungszeiten wurden Ereigniszeitanalysen durchgeführt.</p> <p>Beim UE von speziellem Interesse nicht-opportunistische Infektion wurden, im Gegensatz zu den Studien TULIP-1 und TULIP-2, auch nicht schwere Ereignisse erfasst.</p> <p>Das HR und zugehörige 95%-KI wurden mittels eines stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modells berechnet (unter Verwendung eines <i>Profil-Likelihood</i>-Ansatzes mit ties=Efron).</p> <p>Die mediane Ereigniszeit wurde anhand der Kaplan-Meier-Methode berechnet.</p> <p>Es erfolgt zusätzlich eine Darstellung der deskriptiven Analysen aller Studienarme der Studie SLE LTE. Diese wird in Anhang 4-G dargestellt.</p>
<p>CMH: Cochran-Mantel Haenszel; HR: <i>Hazard Ratio</i>; LTE: <i>Long-term Extension</i>; MACE: <i>Major Adverse Cardiac Event</i>; MedDRA: <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>; OR: <i>Odds Ratio</i>; PT: <i>Preferred Terms</i> nach MedDRA; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SLE: Systemischer Lupus erythematoses; SOC: <i>System Organ Class</i> nach MedDRA; SUE: Schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschtes Ereignis; UESI: Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse.</p>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-183: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
TULIP-1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
TULIP-2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
MUSE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
TULIP SLE LTE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

ITT: *Intention to Treat*; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei den Studien TULIP-1 und TULIP-2 handelt es sich um multizentrische, doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte, parallele Studien, in welchen der Anifrolumab und Placebo für Prüfer und PatientInnen nicht unterscheidbar waren.

MUSE ist eine doppelblinde Studie, in der Anifrolumab und Placebo identisch etikettiert wurden und somit nicht unterscheidbar waren. Daher konnten weder die PatientInnen noch Prüfer, Studienpersonal und der Sponsor Kenntnis über die verabreichte Therapie erlangen. Diese verblieben über den gesamten Studienzeitraum verblindet.

PatientInnen, die die Teilnahme an der 52-wöchigen Studie TULIP-1 oder Studie TULIP-2 abgeschlossen haben, gewillt waren, die Behandlung fortzusetzen, und alle Einschlusskriterien erfüllten, konnten an der TULIP SLE LTE teilnehmen. Die Zuteilung der PatientInnen zu einem Behandlungsarm erfolgte mit einem IVRS/IWRS im ungefähren Verhältnis zwischen Anifrolumab 300 mg und Placebo von 4:1. PatientInnen, die vorher schon eine Anifrolumab Behandlung (in jeglicher Dosierung) erhielten, wurden weiterhin verblindet mit Anifrolumab (300 mg) behandelt. PatientInnen, die vorher ein Placebo erhielten, wurden mit einem IVRS/IWRS im Verhältnis 1:1 auf Anifrolumab 300 mg:Placebo neu randomisiert.

Die Studie TULIP SLE LTE war ursprünglich komplett doppelblind. Beim Abschluss und Entblindung der Studien TULIP-1 und TULIP-2 wurde dem Sponsor die Zuteilung der

PatientInnen zu einem Behandlungsarm (für die meisten PatientInnen) bekannt. Das gesamte Personal, das bei der CRO in die Auswertung der Studie involviert war, blieb verblindet, nur AstraZeneca war entblindet zusammen mit wenigen Statistiker/Programmierern bei der CRO. Nach Entblindung der Studie TULIP SLE LTE (30. April 2020) wurde dem Sponsor die Zuteilung der PatientInnen zu dem Behandlungsarm bekannt. Das gesamte Personal, das bei der CRO in die Auswertung der Studie involviert war, sowie die Prüfer, das Prüfzentrumspersonal und die PatientInnen blieben verblindet. Prozesse wurden aufgesetzt, um dem potenziellen Einfluss, der mit der Entblindung der Daten während einer laufenden Studie verbunden ist, zu minimieren.

Die unerwünschten Ereignisse wurde als Verträglichkeitsendpunkt berichtet. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population. Die Einschränkung auf in Deutschland zugelassene Medikamente in einer der dargestellten Subpopulationen hat aus Sicht von AstraZeneca keinen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial. Dies begründet sich auf die gleichmäßige Verteilung der Patienten auf Anifrolumab bzw. auf die zVT bezogen auf die Demografie und die Baseline-Merkmale und damit auch auf die zur Randomisierung verwendeten Stratifizierungsfaktoren. Für die Analyse des Endpunkts unerwünschte Ereignisse ergibt sich daher kein Hinweis auf ein mögliches Verzerrungspotenzial.

#### 4.3.1.3.1.4.1 Gesamtraten UE

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-184: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, TULIP-1, TULIP-2, MUSE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente)

Studie	Anifrolumab-Arm		zVT-Arm		Behandlungseffekt	
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI]; p-Wert RD [95%-KI]; p-Wert	CMH [95%-KI] p-Wert
<b>Jegliche UE</b>						
TULIP-1+ TULIP-2+ MUSE	315	276 (87,6)	321	256 (79,8)	<b>1,09 [1,01; 1,16], 0,0176 1,77 [1,14; 2,74], 0,0108 7,86 [2,14; 13,59], 0,0071</b>	N.B. [N.B.; N.B.] N.B.
TULIP-1	127	114 (89,8)	125	93 (74,4)	<b>1,21 [1,07; 1,36], 0,0019 3,02 [1,50; 6,08], 0,0020 15,36 [6,07; 24,65], 0,0012</b>	<b>15,24 [5,17; 25,31] 0,0030</b>
TULIP-2	119	103 (86,6)	121	104 (86,0)	1,01 [0,91; 1,11], 0,8919 1,05 [0,50; 2,19], 0,8919 0,60 [-8,11; 9,32], 0,8919	1,48 [-8,49; 11,44] 0,7718

Studie	Anifrolumab-Arm		zVT-Arm		Behandlungseffekt	
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI]; p-Wert RD [95%-KI]; p-Wert	CMH [95%-KI] p-Wert
MUSE	69	59 (85,5)	75	59 (78,7)	1,09 [0,93; 1,27], 0,2846 1,60 [0,67; 3,81], 0,2889 6,84 [-5,61; 19,29], 0,2814	N.B. [N.B.; N.B.] N.B.
<b>SUE</b>						
TULIP-1+ TULIP-2+ MUSE	315	38 (12,1)	321	61 (19,0)	<b>0,66 [0,45; 0,96], 0,0318</b> <b>0,60 [0,38; 0,94], 0,0243</b> <b>-6,85 [-12,45; -1,24],</b> <b>0,0167</b>	N.B. [N.B.; N.B.] N.B.
TULIP-1	127	14 (11,0)	125	20 (16,0)	0,69 [0,36; 1,30], 0,2515 0,65 [0,31; 1,35], 0,2500 -4,98 [-13,40; 3,45], 0,2470	-4,87 [-14,37; 4,63] 0,3152
TULIP-2	119	10 (8,4)	121	26 (21,5)	<b>0,39 [0,20; 0,78], 0,0071</b> <b>0,34 [0,15; 0,73], 0,0060</b> <b>-13,08 [-21,94; -4,23],</b> <b>0,0038</b>	<b>-12,43 [-22,37; -2,49]</b> <b>0,0143</b>
MUSE	69	14 (20,3)	75	15 (20,0)	1,01 [0,53; 1,94], 0,9654 1,02 [0,45; 2,30], 0,9654 0,29 [-12,82; 13,40], 0,9654	N.B. [N.B.; N.B.] N.B.
<b>Schwere UE</b>						
TULIP-1+ TULIP-2+ MUSE	315	33 (10,5)	321	32 (10,0)	1,09 [0,69; 1,74], 0,7075 1,08 [0,63; 1,83], 0,7883 0,64 [-4,03; 5,30], 0,7898	N.B. [N.B.; N.B.] N.B.
TULIP-1	127	12 (9,4)	125	14 (11,2)	0,84 [0,41; 1,75], 0,6482 0,83 [0,37; 1,87], 0,6481 -1,75 [-9,26; 5,76], 0,6478	-1,54 [-10,53; 7,45] 0,7367
TULIP-2	119	4 (3,4)	121	8 (6,6)	0,51 [0,16; 1,64], 0,2584 0,49 [0,14; 1,68], 0,2567 -3,25 [-8,74; 2,24], 0,2455	-3,44 [-11,48; 4,61] 0,4021
MUSE	69	17 (24,6)	75	10 (13,3)	1,85 [0,91; 3,76], 0,0898 2,13 [0,90; 5,03], 0,0866 11,30 [-1,45; 24,05], 0,0823	N.B. [N.B.; N.B.] N.B.
<b>Nicht schwere UE</b>						
TULIP-1+ TULIP-2+ MUSE	315	272 (86,3)	321	253 (78,8)	<b>1,08 [1,01; 1,16], 0,0278</b> <b>1,69 [1,11; 2,57], 0,0151</b> <b>7,55 [1,68; 13,42], 0,0117</b>	N.B. [N.B.; N.B.] N.B.
TULIP-1	127	111 (87,4)	125	91 (72,8)	<b>1,20 [1,06; 1,36], 0,0044</b> <b>2,59 [1,35; 4,99], 0,0044</b> <b>14,60 [4,90; 24,31], 0,0032</b>	<b>14,50 [4,18; 24,82]</b> <b>0,0059</b>
TULIP-2	119	103 (86,6)	121	103 (85,1)	1,02 [0,92; 1,13], 0,7506 1,13 [0,54; 2,33], 0,7507 1,43 [-7,39; 10,25], 0,7505	2,35 [-7,69; 12,39] 0,6461

Studie	Anifrolumab-Arm		zVT-Arm		Behandlungseffekt	
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI]; p-Wert RD [95%-KI]; p-Wert	CMH [95%-KI] p-Wert
MUSE	69	58 (84,1)	75	59 (78,7)	1,07 [0,91; 1,25], 0,4060 1,43 [0,61; 3,34], 0,4090 5,39 [-7,28; 18,06], 0,4043	N.B. [N.B.; N.B.] N.B.
<b>UE, die zum Abbruch der Behandlung führten</b>						
TULIP-1+ TULIP-2+ MUSE	315	13 (4,1)	321	20 (6,2)	0,69 [0,32; 1,46], 0,3258 0,67 [0,30; 1,47], 0,3174 -2,09 [-5,54; 1,35], 0,2336	N.B. [N.B.; N.B.] N.B.
TULIP-1	127	8 (6,3)	125	4 (3,2)	1,97 [0,61; 6,37], 0,2584 2,03 [0,60; 6,93], 0,2567 3,10 [-2,13; 8,33], 0,2456	3,03 [-4,58; 10,64] 0,4349
TULIP-2	119	3 (2,5)	121	10 (8,3)	0,31 [0,09; 1,08], 0,0659 0,29 [0,08; 1,07], 0,0631 <b>-5,74 [-11,40; -0,09], 0,0466</b>	-5,64 [-13,85; 2,57] 0,1783
MUSE	69	2 (2,9)	75	6 (8,0)	0,36 [0,08; 1,74], 0,2040 0,34 [0,07; 1,76], 0,2000 -5,10 [-12,41; 2,20], 0,1711	N.B. [N.B.; N.B.] N.B.
<b>SUE, die zum Abbruch der Behandlung führten</b>						
TULIP-1+ TULIP-2+ MUSE	315	7 (2,2)	321	11 (3,4)	0,70 [0,25; 1,98], 0,5035 0,69 [0,24; 2,00], 0,4995 -1,18 [-3,75; 1,39], 0,3684	N.B. [N.B.; N.B.] N.B.
TULIP-1	127	4 (3,1)	125	2 (1,6)	1,97 [0,37; 10,55], 0,4293 2,00 [0,36; 11,12], 0,4285 1,55 [-2,20; 5,30], 0,4180	1,44 [-5,45; 8,32] 0,6826
TULIP-2	119	1 (0,8)	121	5 (4,1)	0,20 [0,02; 1,71], 0,1431 0,20 [0,02; 1,71], 0,1404 -3,29 [-7,20; 0,62], 0,0987	-3,41 [-10,85; 4,03] 0,3690
MUSE	69	2 (2,9)	75	4 (5,3)	0,54 [0,10; 2,87], 0,4730 0,53 [0,09; 2,99], 0,4718 -2,43 [-8,88; 4,01], 0,4590	N.B. [N.B.; N.B.] N.B.
<b>UE, die zum Tod führten</b>						
TULIP-1+ TULIP-2+ MUSE	315	1 (0,3)	321	0 (0,0)	2,95 [0,12; 71,81], 0,5060 2,98 [0,12; 73,76], 0,5055 0,31 [-0,30; 0,93], 0,3208	N.B. [N.B.; N.B.] N.B.
TULIP-1	127	1 (0,8)	125	0 (0,0)	2,95 [0,12; 71,81], 0,5060 2,98 [0,12; 73,76], 0,5055 0,79 [-0,75; 2,32], 0,3154	0,69 [-5,57; 6,95] 0,8289
TULIP-2	119	0 (0,0)	121	0 (0,0)	N.B. [N.B.; N.B.], N.B. N.B. [N.B.; N.B.], N.B. N.B. [N.B.; N.B.], N.B.	0,00 [-6,50; 6,50] 1,0000
MUSE	69	0 (0,0)	75	0 (0,0)	N.B. [N.B.; N.B.], N.B. N.B. [N.B.; N.B.], N.B. N.B. [N.B.; N.B.], N.B.	N.B. [N.B.; N.B.] N.B.

Studie	Anifrolumab-Arm		zVT-Arm		Behandlungseffekt	
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI]; p-Wert RD [95%-KI]; p-Wert	CMH [95%-KI] p-Wert
CMH: Cochran-Mantel Haenszel; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; N.B.: Nicht berechenbar; OR: <i>Odds Ratio</i> ; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SUE: Schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschtes Ereignis; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.						

Tabelle 4-185: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, TULIP-1, TULIP-2, MUSE, ITT-Population)

Studie	Anifrolumab-Arm		zVT-Arm		Behandlungseffekt	
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI]; p-Wert RD [95%-KI]; p-Wert	CMH [95%-KI] p-Wert
<b>Jegliche UE</b>						
TULIP-1+ TULIP-2+ MUSE	459	404 (88,0)	467	375 (80,3)	<b>1,09 [1,03; 1,16], 0,0018</b> <b>1,80 [1,25; 2,58], 0,0016</b> <b>7,71 [3,04; 12,38], 0,0012</b>	N.B. [N.B.; N.B.] N.B.
TULIP-1	180	161 (89,4)	184	144 (78,3)	<b>1,14 [1,04; 1,25], 0,0041</b> <b>2,35 [1,30; 4,25], 0,0045</b> <b>11,18 [3,72; 18,64], 0,0033</b>	<b>11,51 [3,52; 19,51]</b> <b>0,0048</b>
TULIP-2	180	159 (88,3)	182	153 (84,1)	1,05 [0,97; 1,14], 0,2399 1,44 [0,78; 2,63], 0,2410 4,27 [-2,82; 11,36], 0,2381	4,28 [-3,52; 12,09] 0,2819
MUSE	99	84 (84,8)	101	78 (77,2)	1,10 [0,96; 1,26], 0,1709 1,65 [0,80; 3,39], 0,1720 7,62 [-3,19; 18,43], 0,1669	N.B. [N.B.; N.B.] N.B.
<b>SUE</b>						
TULIP-1+ TULIP-2+ MUSE	459	56 (12,2)	467	80 (17,1)	<b>0,72 [0,53; 0,99], 0,0458</b> <b>0,68 [0,47; 0,98], 0,0401</b> <b>-4,92 [-9,47; -0,38], 0,0336</b>	N.B. [N.B.; N.B.] N.B.
TULIP-1	180	25 (13,9)	184	30 (16,3)	0,85 [0,52; 1,39], 0,5208 0,83 [0,47; 1,47], 0,5204 -2,42 [-9,76; 4,93], 0,5195	-2,53 [-10,49; 5,44] 0,5344
TULIP-2	180	15 (8,3)	182	31 (17,0)	<b>0,49 [0,27; 0,87], 0,0159</b> <b>0,44 [0,23; 0,85], 0,0148</b> <b>-8,70 [-15,49; -1,91],</b> <b>0,0121</b>	<b>-8,73 [-16,26; -1,20]</b> <b>0,0230</b>
MUSE	99	16 (16,2)	101	19 (18,8)	0,86 [0,47; 1,57], 0,6225 0,83 [0,40; 1,73], 0,6222 -2,65 [-13,17; 7,87], 0,6215	N.B. [N.B.; N.B.] N.B.



Studie	Anifrolumab-Arm		zVT-Arm		Behandlungseffekt	
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI]; p-Wert RD [95%-KI]; p-Wert	CMH [95%-KI] p-Wert
<b>Schwere UE</b>						
TULIP-1+ TULIP-2+ MUSE	459	46 (10,0)	467	40 (8,6)	1,20 [0,80; 1,81], 0,3749 1,21 [0,76; 1,91], 0,4155 1,47 [-2,24; 5,19], 0,4373	N.B. [N.B.; N.B.] N.B.
TULIP-1	180	21 (11,7)	184	16 (8,7)	1,34 [0,72; 2,49], 0,3506 1,39 [0,70; 2,75], 0,3499 2,97 [-3,24; 9,18], 0,3484	2,84 [-4,29; 9,97] 0,4348
TULIP-2	180	6 (3,3)	182	12 (6,6)	0,51 [0,19; 1,32], 0,1629 0,49 [0,18; 1,33], 0,1613 -3,26 [-7,72; 1,20], 0,1518	-3,45 [-9,40; 2,50] 0,2558
MUSE	99	19 (19,2)	101	12 (11,9)	1,62 [0,83; 3,15], 0,1591 1,76 [0,80; 3,86], 0,1566 7,31 [-2,69; 17,31], 0,1519	N.B. [N.B.; N.B.] N.B.
<b>Nicht schwere UE</b>						
TULIP-1+ TULIP-2+ MUSE	459	400 (87,1)	467	371 (79,4)	<b>1,09 [1,03; 1,16], 0,0024</b> <b>1,75 [1,23; 2,50], 0,0019</b> <b>7,69 [2,92; 12,46], 0,0016</b>	N.B. [N.B.; N.B.] N.B.
TULIP-1	180	158 (87,8)	184	142 (77,2)	<b>1,14 [1,03; 1,25], 0,0083</b> <b>2,12 [1,21; 3,73], 0,0088</b> <b>10,60 [2,88; 18,33], 0,0071</b>	<b>10,97 [2,79; 19,16]</b> <b>0,0086</b>
TULIP-2	180	159 (88,3)	182	152 (83,5)	1,06 [0,97; 1,15], 0,1885 1,49 [0,82; 2,72], 0,1897 4,82 [-2,33; 11,96], 0,1864	4,86 [-2,99; 12,70] 0,2249
MUSE	99	83 (83,8)	101	77 (76,2)	1,10 [0,96; 1,26], 0,1804 1,62 [0,80; 3,27], 0,1813 7,60 [-3,42; 18,62], 0,1765	N.B. [N.B.; N.B.] N.B.
<b>UE, die zum Abbruch der Behandlung führten</b>						
TULIP-1+ TULIP-2+ MUSE	459	20 (4,4)	467	26 (5,6)	0,78 [0,41; 1,46], 0,4320 0,77 [0,40; 1,48], 0,4300 -1,21 [-4,02; 1,60], 0,3983	N.B. [N.B.; N.B.] N.B.
TULIP-1	180	12 (6,7)	184	5 (2,7)	2,45 [0,88; 6,82], 0,0855 2,56 [0,88; 7,41], 0,0838 3,95 [-0,39; 8,28], 0,0742	3,94 [-1,96; 9,84] 0,1906
TULIP-2	180	5 (2,8)	182	13 (7,1)	0,39 [0,14; 1,07], 0,0670 0,37 [0,13; 1,06], 0,0652 -4,37 [-8,81; 0,08], 0,0543	-4,44 [-10,46; 1,58] 0,1480
MUSE	99	3 (3,0)	101	8 (7,9)	0,38 [0,10; 1,40], 0,1467 0,36 [0,09; 1,41], 0,1437 -4,89 [-11,15; 1,37], 0,1255	N.B. [N.B.; N.B.] N.B.

Studie	Anifrolumab-Arm		zVT-Arm		Behandlungseffekt	
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI]; p-Wert RD [95%-KI]; p-Wert	CMH [95%-KI] p-Wert
<b>SUE, die zum Abbruch der Behandlung führten</b>						
TULIP-1+ TULIP-2+ MUSE	459	8 (1,7)	467	14 (3,0)	0,65 [0,24; 1,76], 0,3931 0,64 [0,23; 1,78], 0,3891 -1,25 [-3,22; 0,71], 0,2099	N.B. [N.B.; N.B.] N.B.
TULIP-1	180	5 (2,8)	184	2 (1,1)	2,56 [0,50; 13,00], 0,2583 2,60 [0,50; 13,58], 0,2572 1,69 [-1,14; 4,52], 0,2416	1,62 [-3,44; 6,69] 0,5298
TULIP-2	180	1 (0,6)	182	7 (3,8)	0,14 [0,02; 1,16], 0,0690 0,14 [0,02; 1,15], 0,0669 <b>-3,29 [-6,29; -0,29], 0,0314</b>	-3,42 [-8,65; 1,81] 0,2004
MUSE	99	2 (2,0)	101	5 (5,0)	0,41 [0,08; 2,05], 0,2771 0,40 [0,07; 2,09], 0,2750 -2,93 [-7,99; 2,13], 0,2561	N.B. [N.B.; N.B.] N.B.
<b>UE, die zum Tod führten</b>						
TULIP-1+ TULIP-2+ MUSE	459	2 (0,4)	467	0 (0,0)	3,05 [0,32; 29,18], 0,3332 3,07 [0,32; 29,62], 0,3328 0,44 [-0,17; 1,04], 0,1565	N.B. [N.B.; N.B.] N.B.
TULIP-1	180	1 (0,6)	184	0 (0,0)	3,07 [0,13; 74,78], 0,4917 3,08 [0,12; 76,19], 0,4913 0,56 [-0,53; 1,64], 0,3160	0,50 [-3,99; 4,99] 0,8272
TULIP-2	180	1 (0,6)	182	0 (0,0)	3,03 [0,12; 73,97], 0,4959 3,05 [0,12; 75,37], 0,4956 0,56 [-0,53; 1,64], 0,3160	0,54 [-3,97; 5,05] 0,8147
MUSE	99	0 (0,0)	101	0 (0,0)	N.B. [N.B.; N.B.], N.B. N.B. [N.B.; N.B.], N.B. N.B. [N.B.; N.B.], N.B.	N.B. [N.B.; N.B.] N.B.
CMH: Cochran-Mantel Haenszel; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; N.B.: Nicht berechenbar; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SUE: Schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschtes Ereignis; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.						

Für die Population, die in Deutschland zugelassene Medikamente erhielt, zeigt sich für jegliche unerwünschte Ereignisse (RR 1,09 (95%-KI: 1,01; 1,16; p=0,0176)) ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Anifrolumab. Bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen beträgt das RR der Meta-Analyse 0,66 (95%-KI: 0,45; 0,96; p=0,0318). Der Unterschied ist statistisch signifikant zugunsten von Anifrolumab. Bei schweren unerwünschten Ereignissen, unerwünschten Ereignissen, die zum Abbruch der Behandlung führten und unerwünschten Ereignissen, die zum Tod führten, zeigt sich kein signifikanter Behandlungsunterschied.

Für die ITT-Population beträgt das RR der Meta-Analyse 1,09 (95%-KI: 1,03; 1,16; p=0,0018). Der Unterschied ist statistisch signifikant zuungunsten von Anifrolumab. Bei den

schwerwiegenden UE beträgt das RR der Meta-Analyse 0,72 (95%-KI: 0,53; 0,99; p=0,0458). Der Unterschied ist statistisch signifikant zugunsten von Anifrolumab. Bei schweren unerwünschten Ereignissen, unerwünschten Ereignissen, die zum Abbruch der Behandlung führten und unerwünschten Ereignissen, die zum Tod führten, zeigt sich kein signifikanter Behandlungsunterschied.

Tabelle 4-186: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP SLE LTE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente)

Anifrolumab-Arm			zVT-Arm			Behandlungseffekt
N	n (%)	Median (Wochen) [95%-KI]	N	n (%)	Median (Wochen) [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
<b>Jegliche UE</b>						
246	227 (92,3)	8,43 [7,14; 11,71]	246	211 (85,8)	11,86 [9,43; 16,29]	1,20 [1,00; 1,45] 0,0554
<b>SUE</b>						
246	45 (18,3)	N.E. [N.B.; N.B.]	246	55 (22,4)	N.E. [N.B.; N.B.]	<b>0,57 [0,38; 0,86] 0,0059</b>
<b>Schwere UE</b>						
246	31 (12,6)	N.E. [N.B.; N.B.]	246	27 (11,0)	N.E. [N.B.; N.B.]	0,80 [0,47; 1,35] 0,3997
<b>Nicht schwere UE</b>						
246	225 (91,5)	9,71 [7,29; 12,00]	246	208 (84,6)	12,86 [9,57; 16,57]	1,21 [1,00; 1,46] 0,0526
<b>UE, die zum Abbruch der Behandlung führten</b>						
246	16 (6,5)	N.E. [N.B.; N.B.]	246	14 (5,7)	N.E. [N.B.; N.B.]	0,95 [0,46; 1,97] 0,8896
<b>UE, die zum Tod führten</b>						
246	2 (0,8)	N.E. [N.B.; N.B.]	246	0 (0,0)	N.E. [N.B.; N.B.]	N.B. [N.B.; N.B.] N.B.
HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; N.B.: Nicht berechenbar; N.E.: Nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SUE: Schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschtes Ereignis; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.						

Tabelle 4-187: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP SLE LTE, ITT-Population)

Anifrolumab-Arm			zVT-Arm			Behandlungs- effekt
N	n (%)	Median (Wochen) [95%-KI]	N	n (%)	Median (Wochen) [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
<b>Jegliche UE</b>						
360	336 (93,3)	7,71 [6,57; 10,00]	365	316 (86,6)	11,86 [9,57; 13,86]	<b>1,23</b> <b>[1,05; 1,43]</b> <b>0,0091</b>
<b>SUE</b>						
360	78 (21,7)	N.E. [N.B.; N.B.]	365	81 (22,2)	N.E. [N.B.; N.B.]	<b>0,66</b> <b>[0,48; 0,90]</b> <b>0,0091</b>
<b>Schwere UE</b>						
360	55 (15,3)	N.E. [N.B.; N.B.]	365	34 (9,3)	N.E. [N.B.; N.B.]	1,13 [0,73; 1,76] 0,5734
<b>Nicht schwere UE</b>						
360	333 (92,5)	8,00 [7,00; 10,14]	365	313 (85,8)	12,00 [9,71; 14,00]	<b>1,23</b> <b>[1,05; 1,43]</b> <b>0,0099</b>
<b>UE, die zum Abbruch der Behandlung führten</b>						
360	23 (6,4)	N.E. [N.B.; N.B.]	365	22 (6,0)	N.E. [N.B.; N.B.]	0,84 [0,47; 1,53] 0,5751
<b>UE, die zum Tod führten</b>						
360	3 (0,8)	N.E. [N.B.; N.B.]	365	0 (0,0)	N.E. [N.B.; N.B.]	N.B. [N.B.; N.B.] N.B.
HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; N.B.: Nicht berechenbar; N.E.: Nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SUE: Schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschtes Ereignis; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.						

Für die Population, die in Deutschland zugelassene Medikamente erhielt, zeigt sich in der Studie TULIP SLE LTE für jegliche unerwünschte Ereignisse (HR 1,20 (95%-KI: 1,00; 1,45; p=0,0554)) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen beträgt das HR 0,57 (95%-KI: 0,38; 0,86; p=0,0059). Der Unterschied ist statistisch signifikant zugunsten von Anifrolumab. Bei schweren unerwünschten Ereignissen, unerwünschten Ereignissen, die zum Abbruch der Behandlung führten und unerwünschten Ereignissen, die zum Tod führten, zeigten sich keine signifikanten Behandlungsunterschiede.

Für die ITT-Population beträgt in der Studie TULIP SLE LTE für jegliche UE das HR 1,23 (95%-KI: 1,05; 1,43;  $p=0,0091$ ). Der Unterschied ist statistisch signifikant zuungunsten von Anifrolumab. Bei den schwerwiegenden UE beträgt das HR der Meta-Analyse 0,66 (95%-KI: 0,48; 0,90;  $p=0,0091$ ). Der Unterschied ist statistisch signifikant zugunsten von Anifrolumab. Bei schweren unerwünschten Ereignissen, unerwünschten Ereignissen, die zum Abbruch der Behandlung führten und unerwünschten Ereignissen, die zum Tod führten, zeigt sich kein signifikanter Behandlungsunterschied.

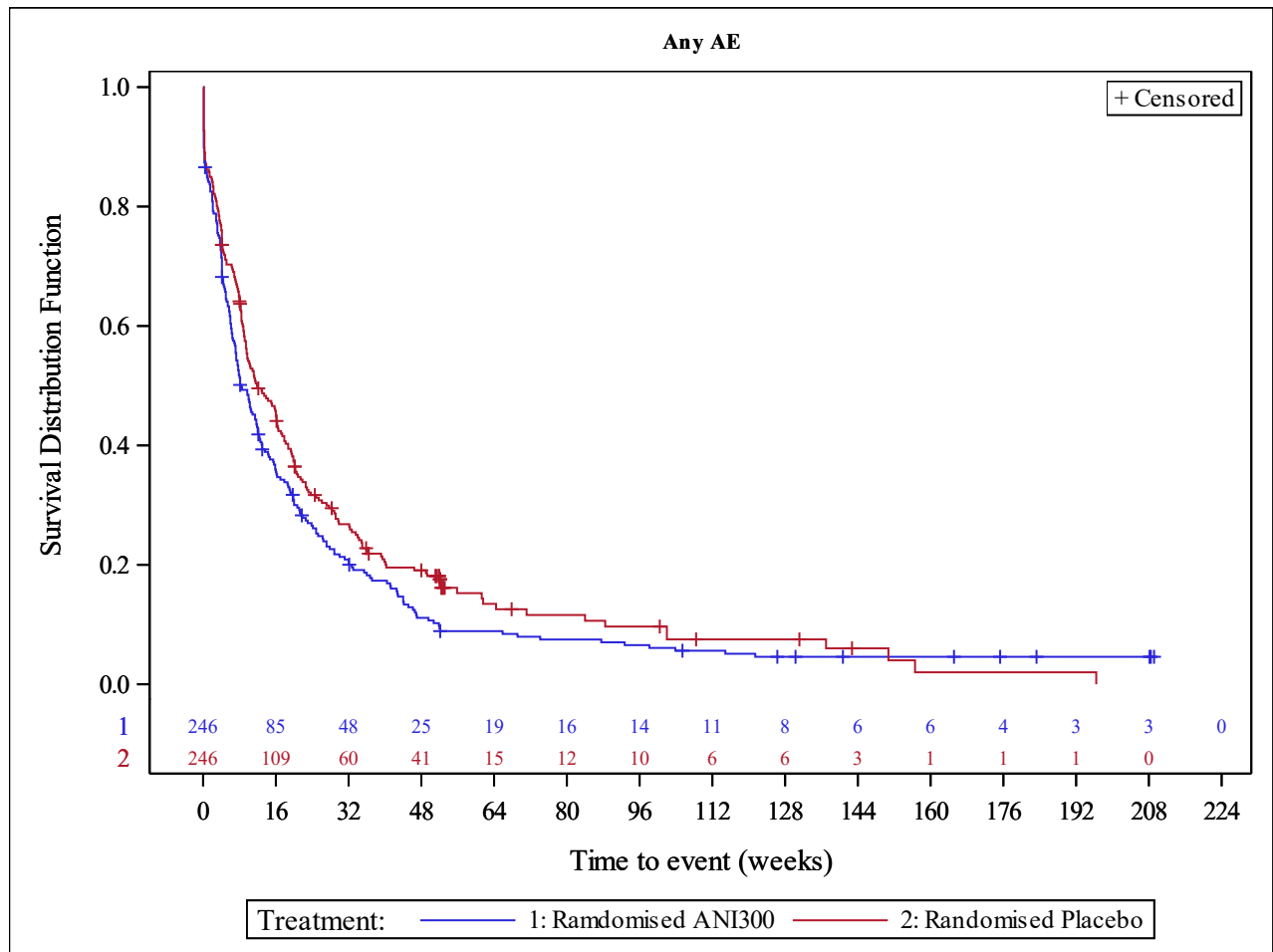


Abbildung 4-149: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt jegliche UE (TULIP SLE LTE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente)

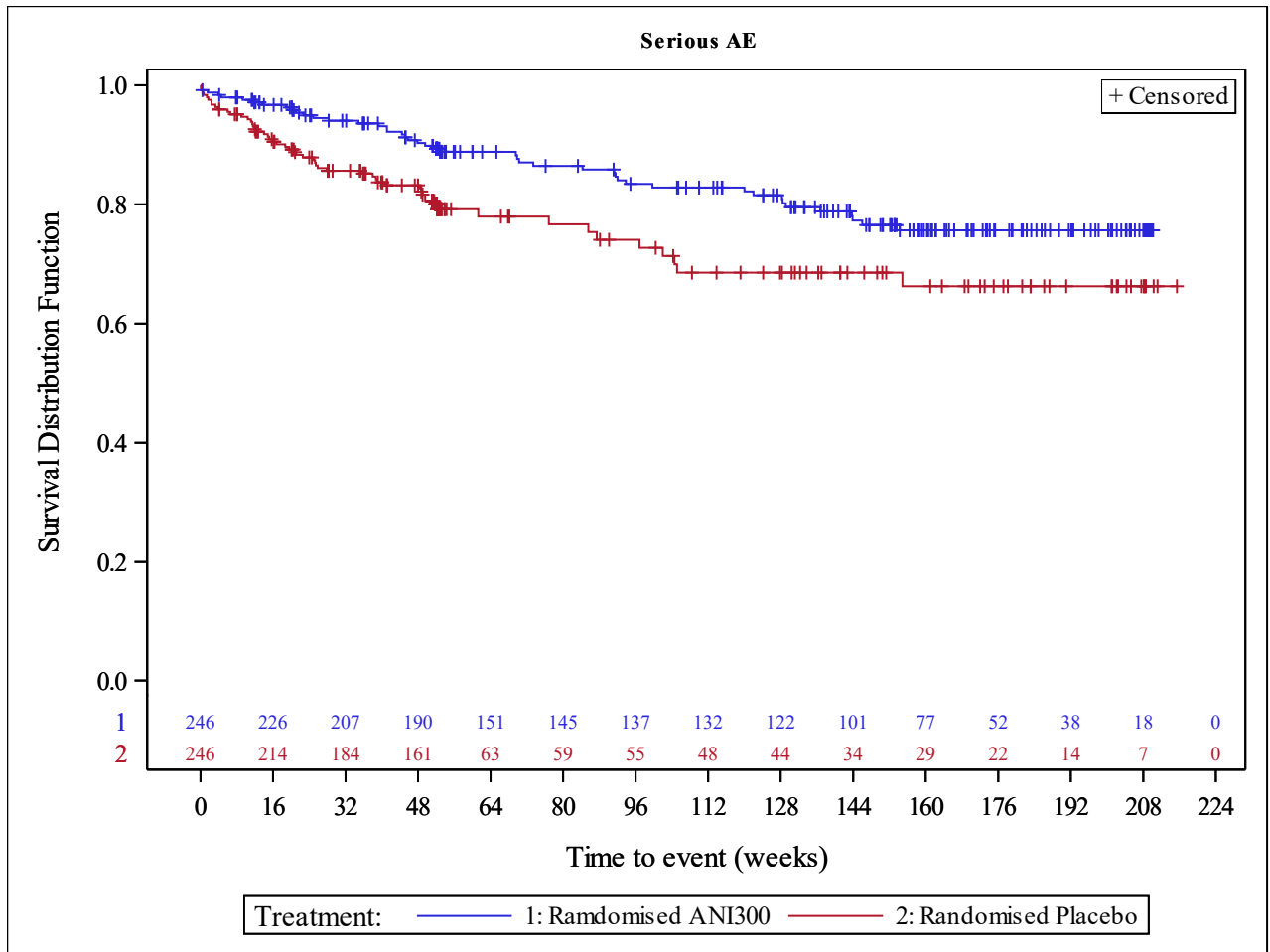


Abbildung 4-150: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt SUE (TULIP SLE LTE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente)

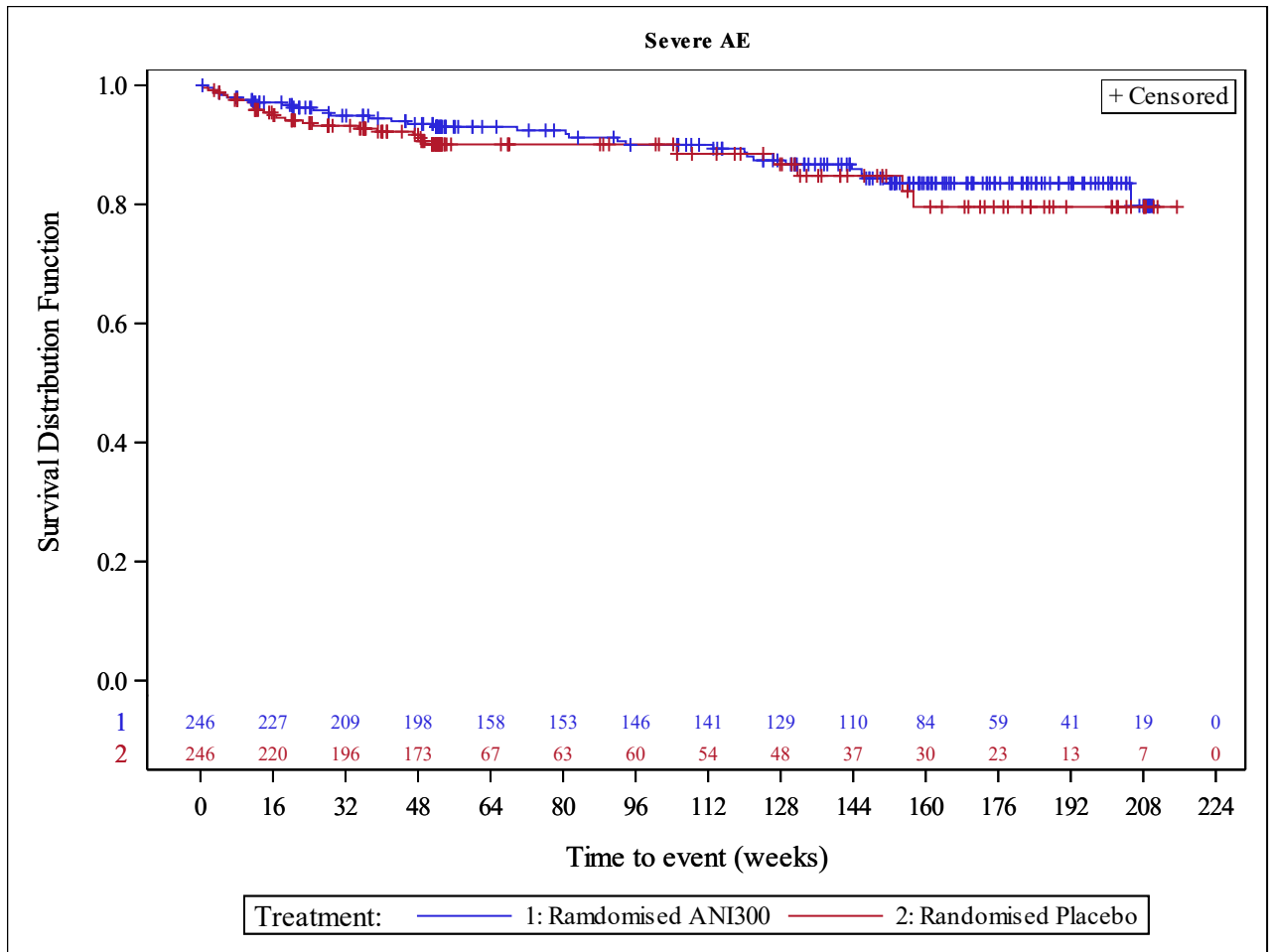


Abbildung 4-151: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwere UE (TULIP SLE LTE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente)

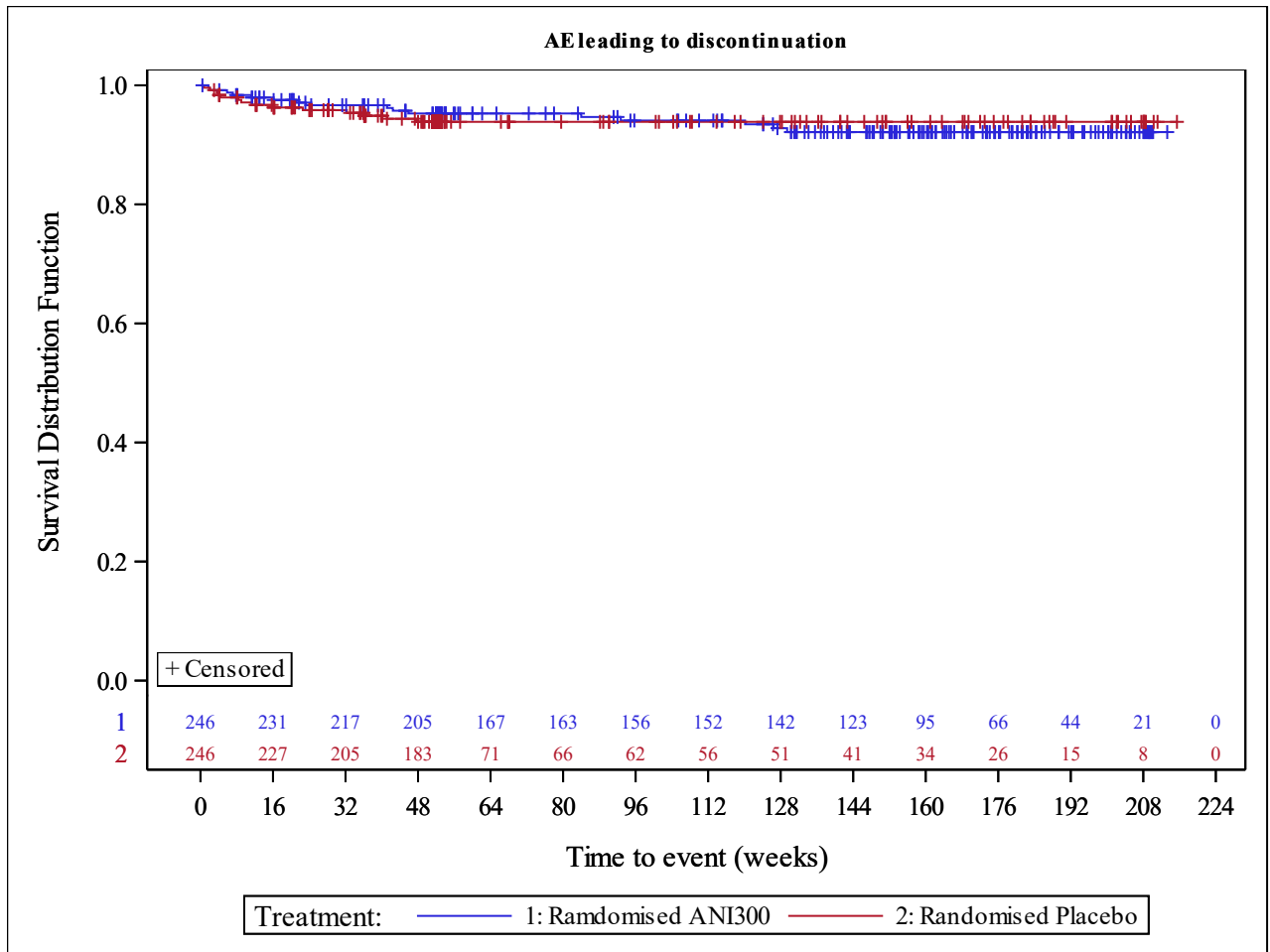


Abbildung 4-152: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt UE, die zum Abbruch der Behandlung führten (TULIP SLE LTE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente)



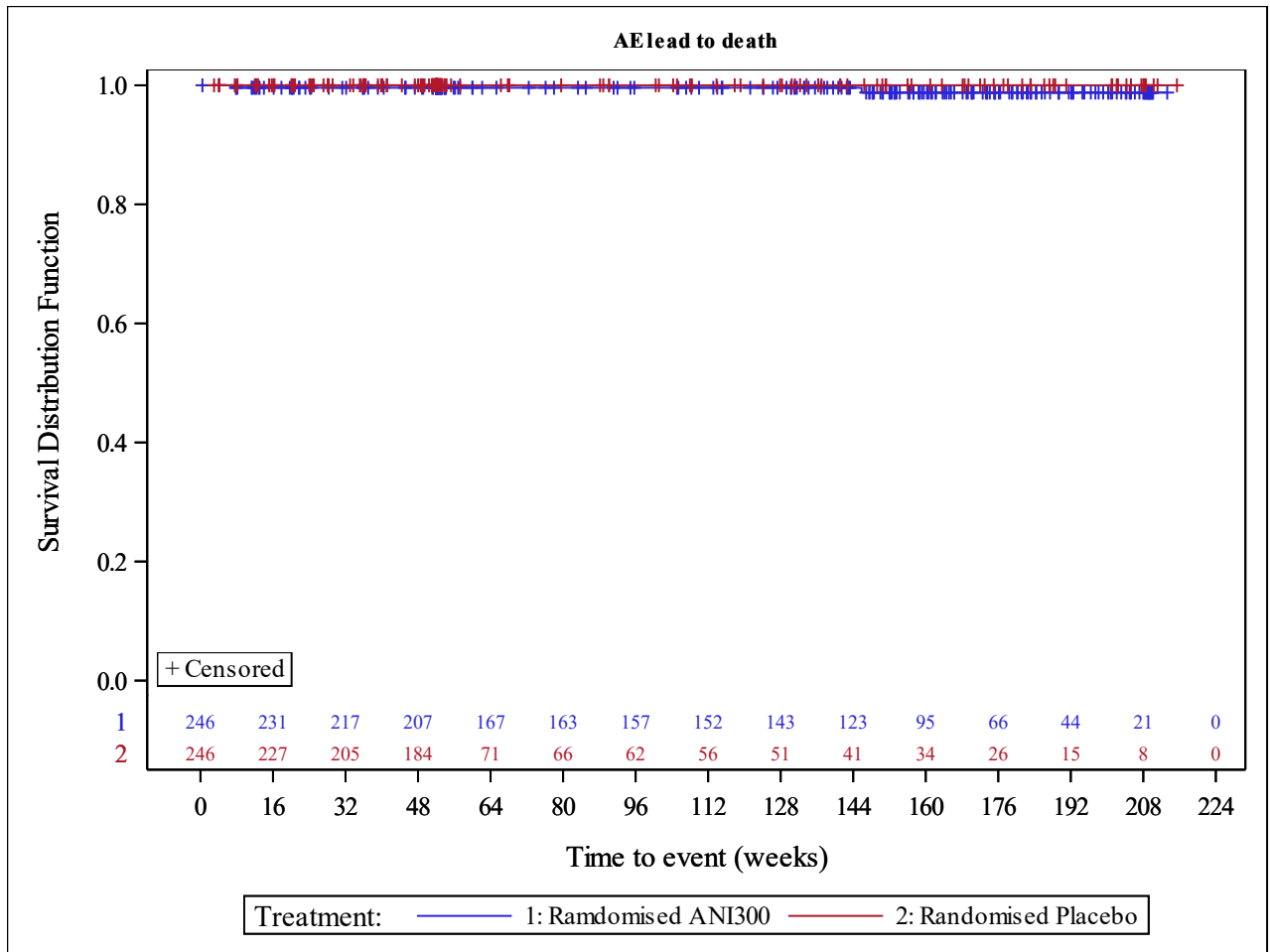


Abbildung 4-153: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt UE, die zum Tod führten (TULIP SLE LTE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente)

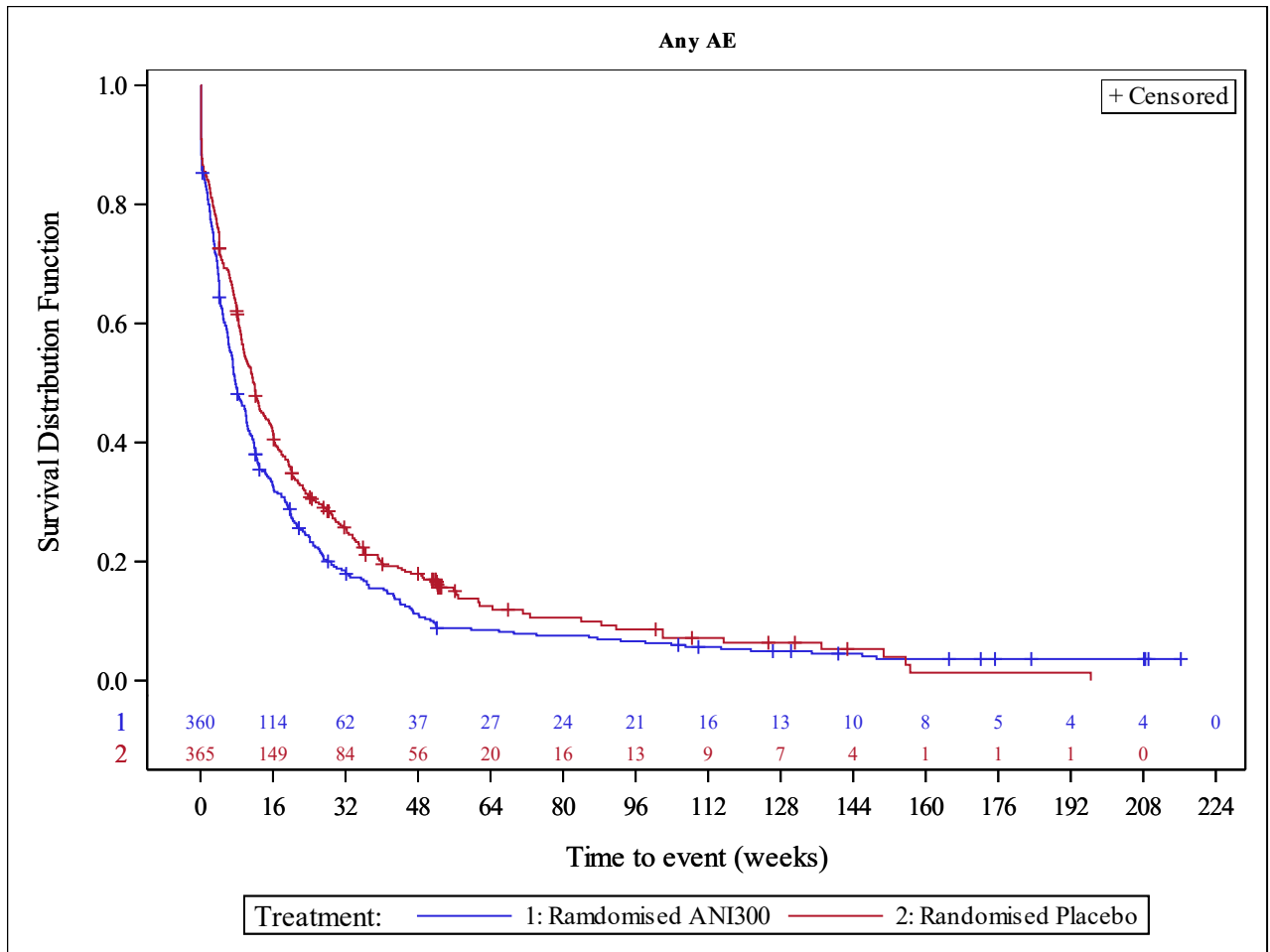


Abbildung 4-154: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt jegliche UE (TULIP SLE LTE, ITT-Population)

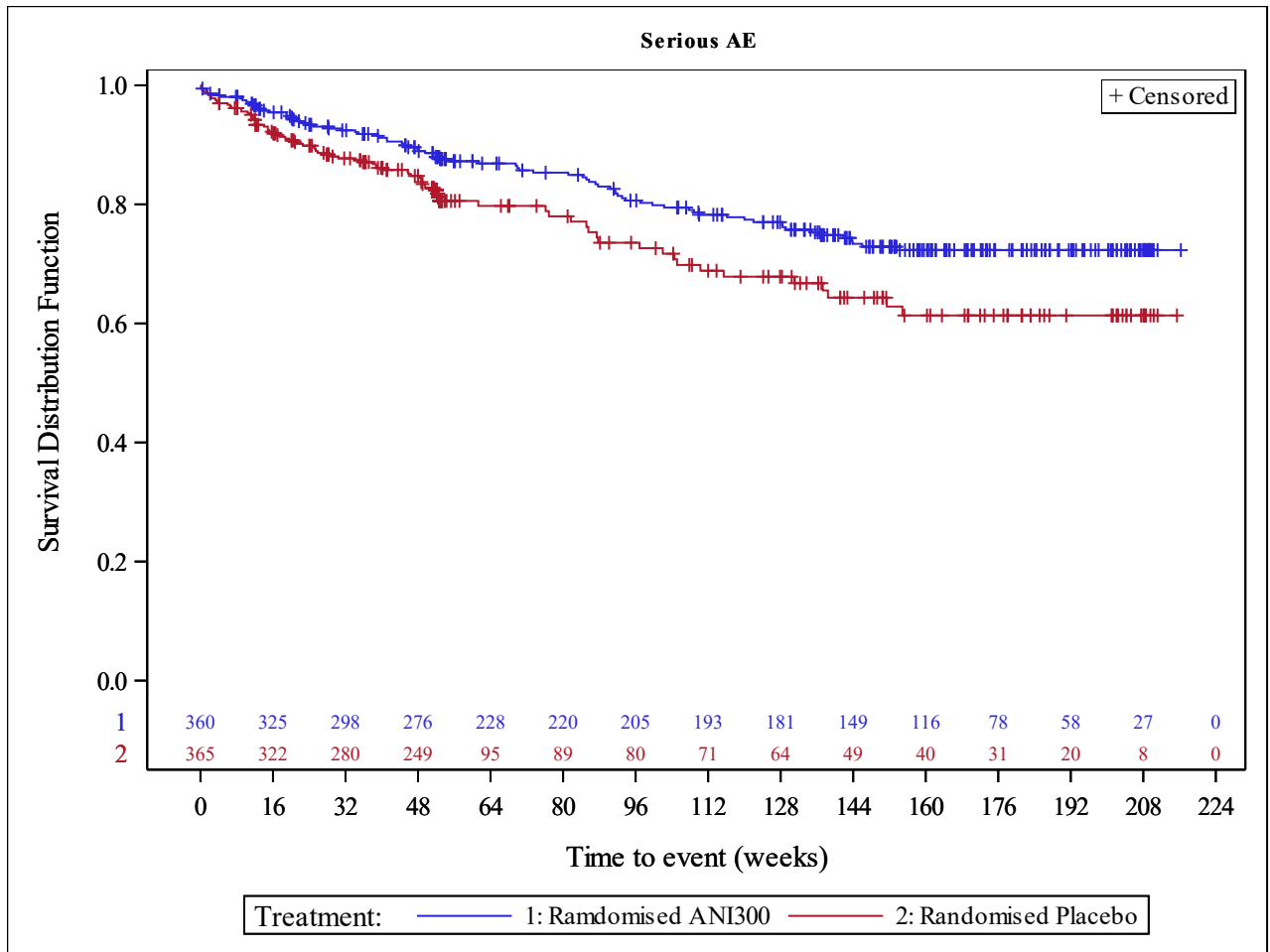


Abbildung 4-155: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt SUE (TULIP SLE LTE, ITT-Population)

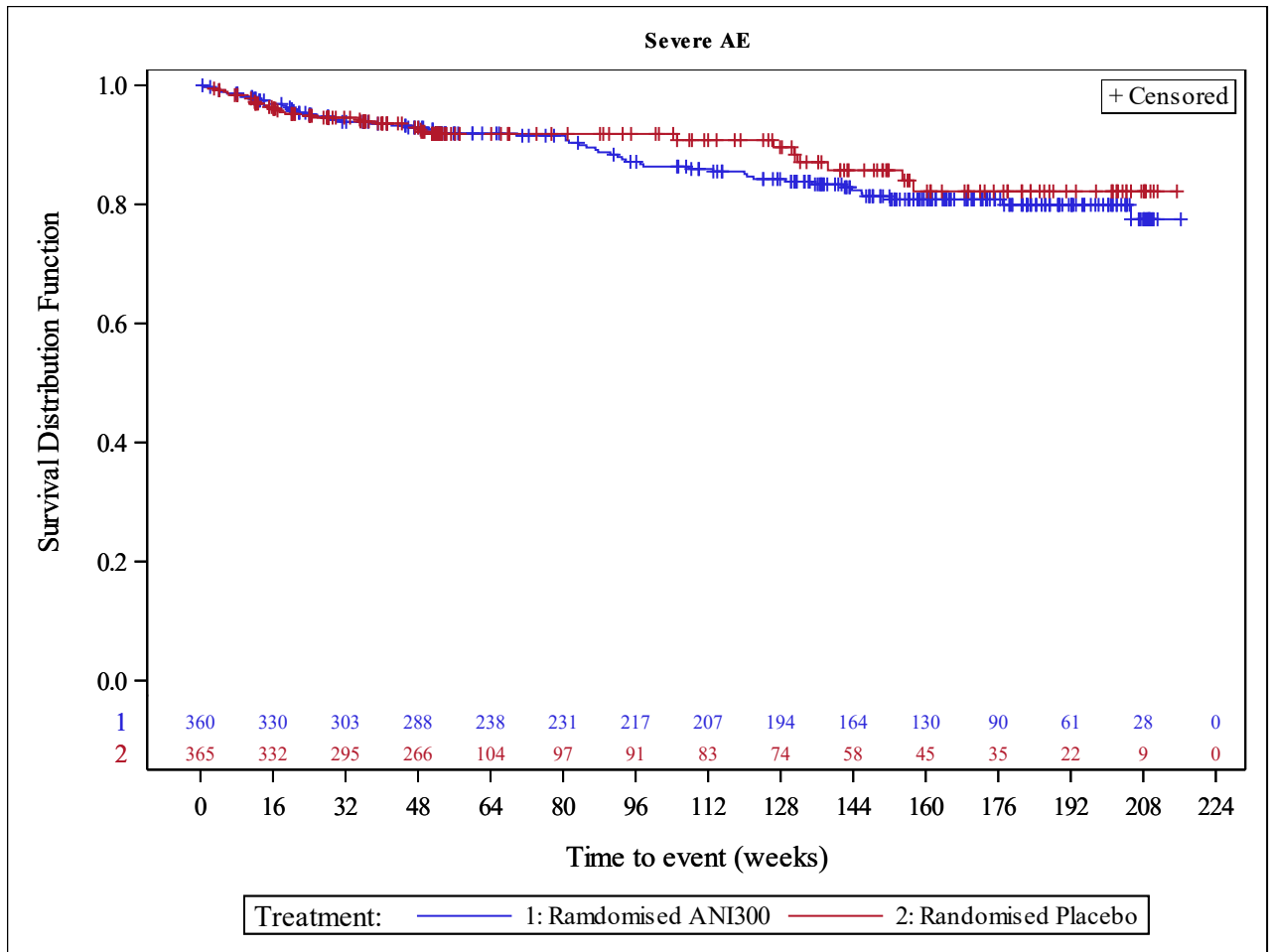


Abbildung 4-156: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwere UE (TULIP SLE LTE, ITT-Population)

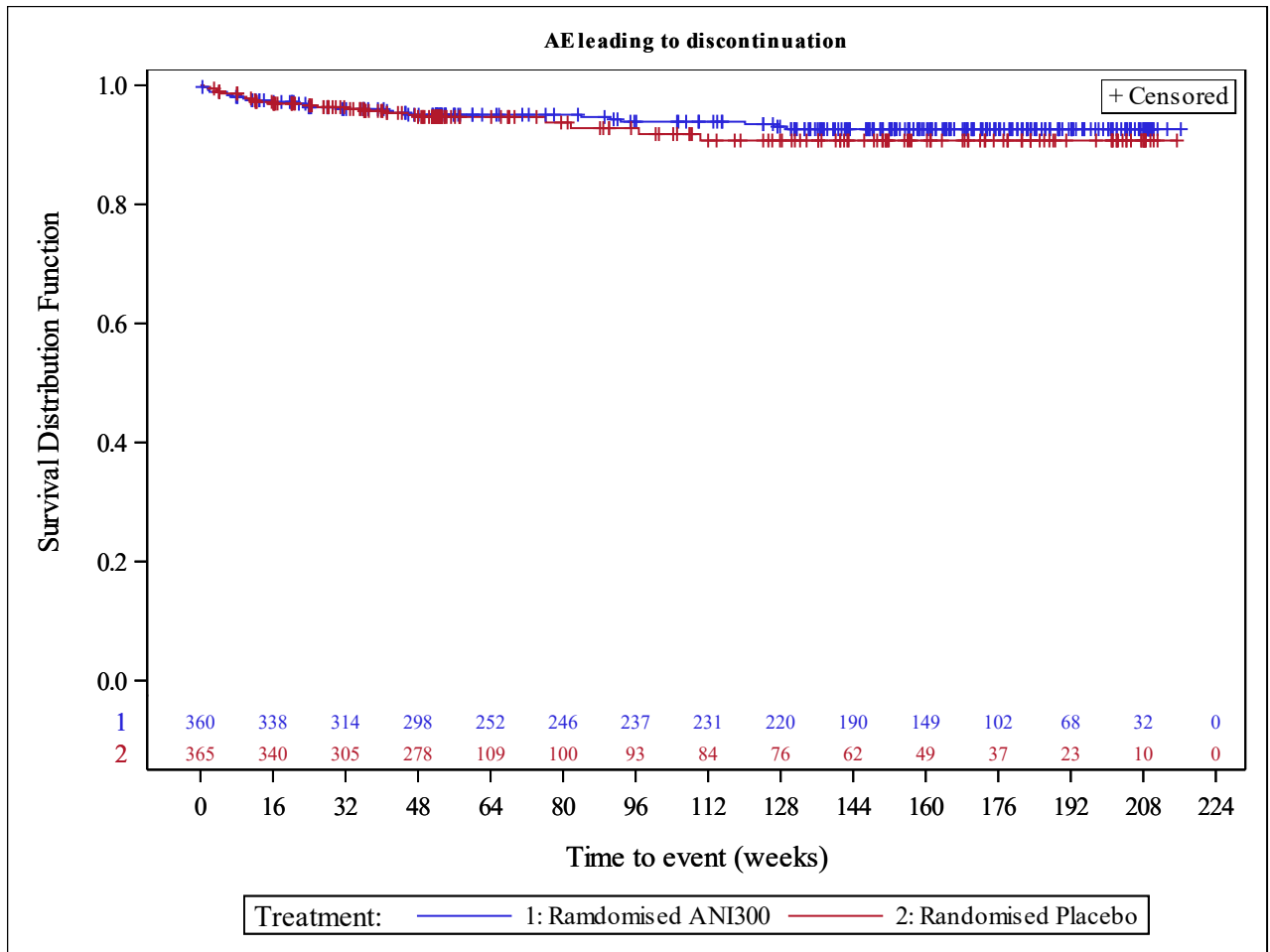


Abbildung 4-157: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt UE, die zum Abbruch der Behandlung führten (TULIP SLE LTE, ITT-Population)

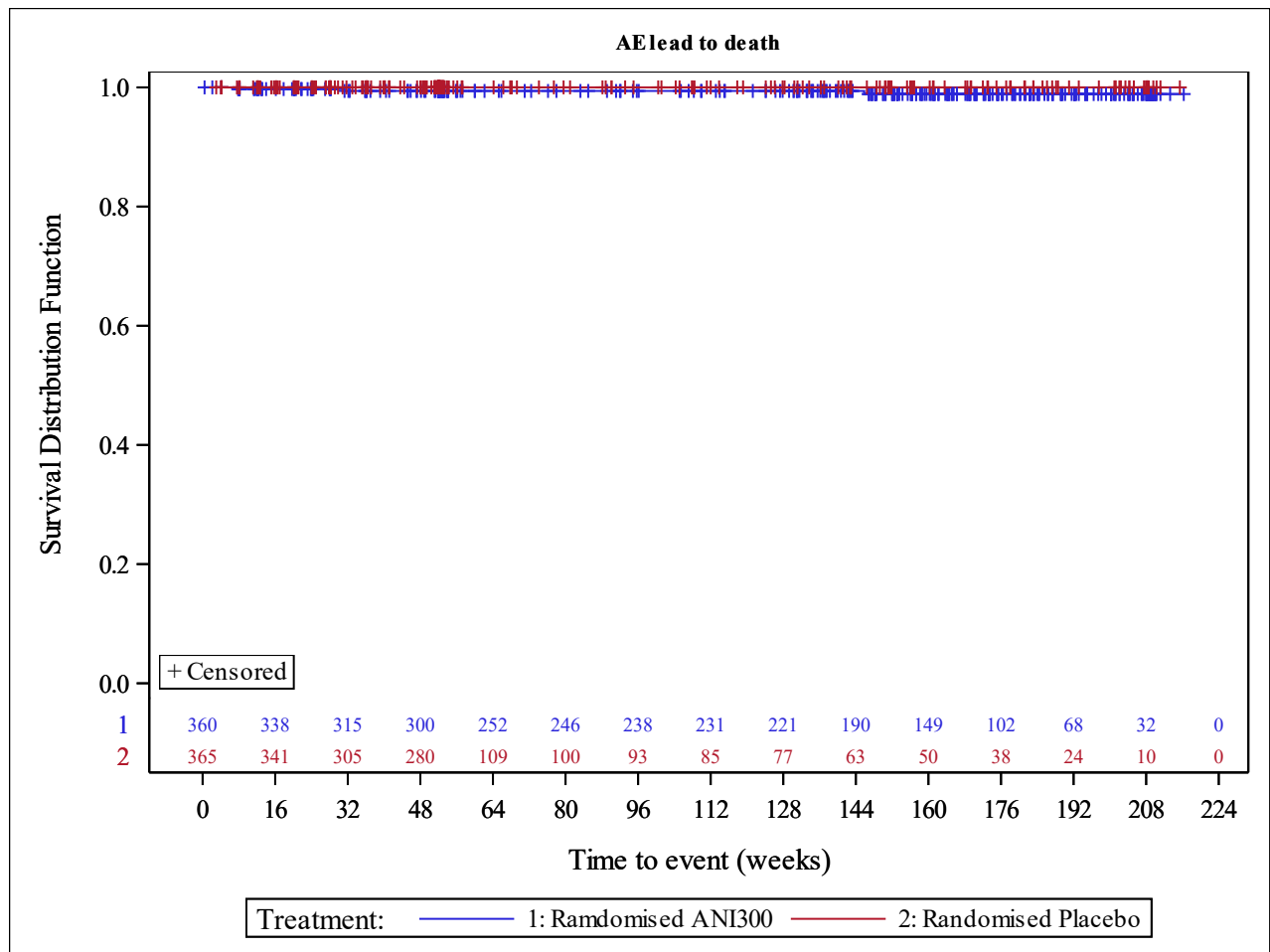


Abbildung 4-158: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt UE, die zum Tod führten (TULIP SLE LTE, ITT-Population)

### Gesamtraten UE-Fazit:

Die Gesamtraten UE zeigen die Sicherheit von Anifrolumab im Vergleich zur zVT. Für die Gesamtraten UE zeigte sich ein statistisch signifikanter Nachteil von Anifrolumab, der jedoch nicht klinisch relevant ist. Demgegenüber steht ein statistisch signifikanter Vorteil von Anifrolumab bei den SUE.

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

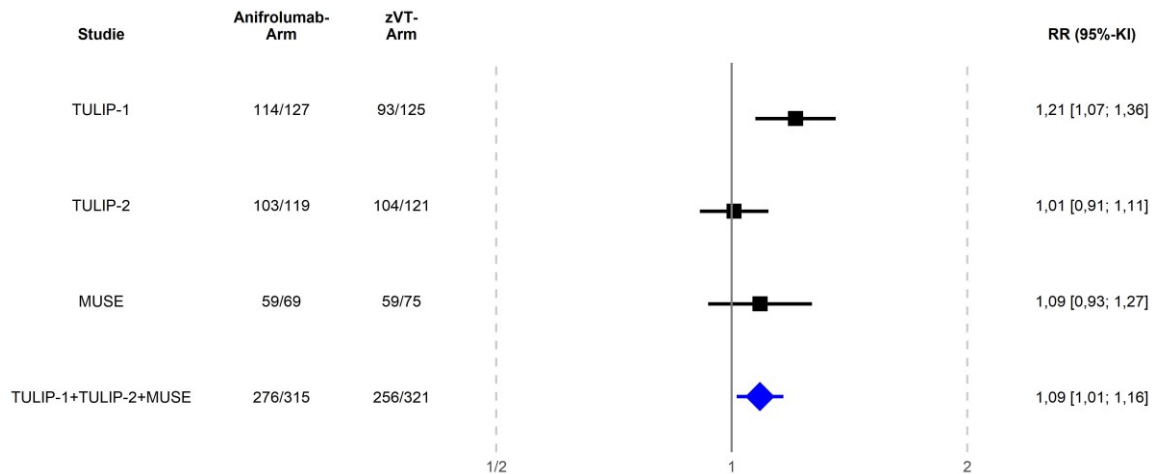


Abbildung 4-159: Forest-Plot für den Endpunkt Jegliche UE (TULIP-1, TULIP-2, MUSE, TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente)

Der Interaktions-p-Wert zwischen den Studien betrug  $p=0,0751$

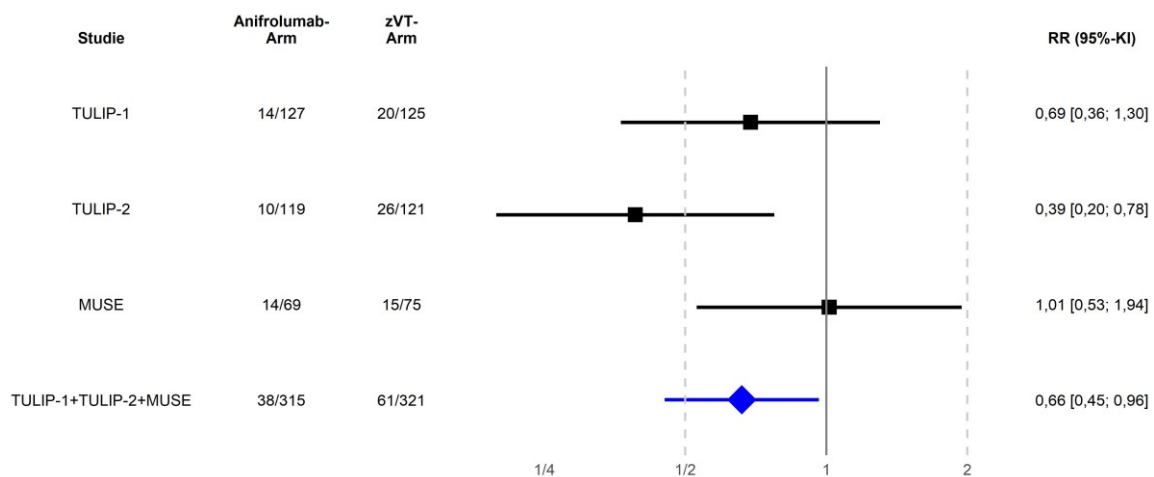


Abbildung 4-160: Forest-Plot für den Endpunkt SUE (TULIP-1, TULIP-2, MUSE, TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente)

Der Interaktions-p-Wert zwischen den Studien betrug  $p=0,1393$

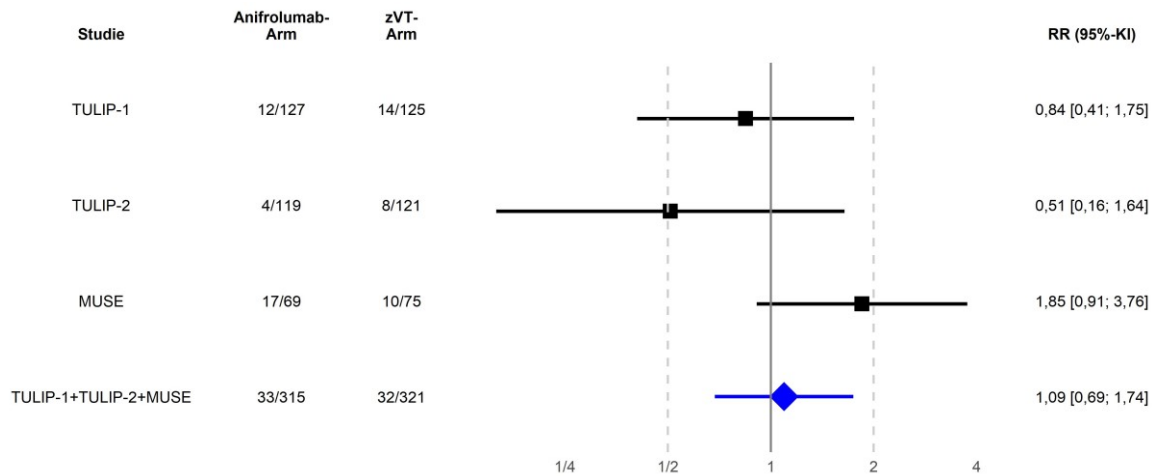


Abbildung 4-161: Forest-Plot für den Endpunkt Schwere UE (TULIP-1, TULIP-2, MUSE, TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente)

Der Interaktions-p-Wert zwischen den Studien betrug  $p=0,1211$

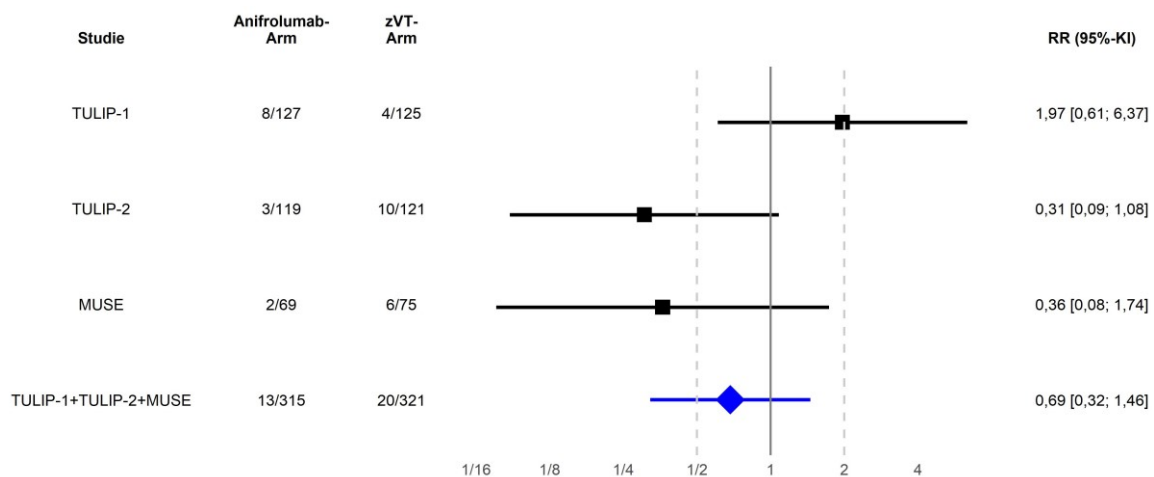


Abbildung 4-162: Forest-Plot für den Endpunkt UE, die zum Abbruch der Behandlung führten (TULIP-1, TULIP-2, MUSE, TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente)

Der Interaktions-p-Wert zwischen den Studien betrug  $p=0,0704$



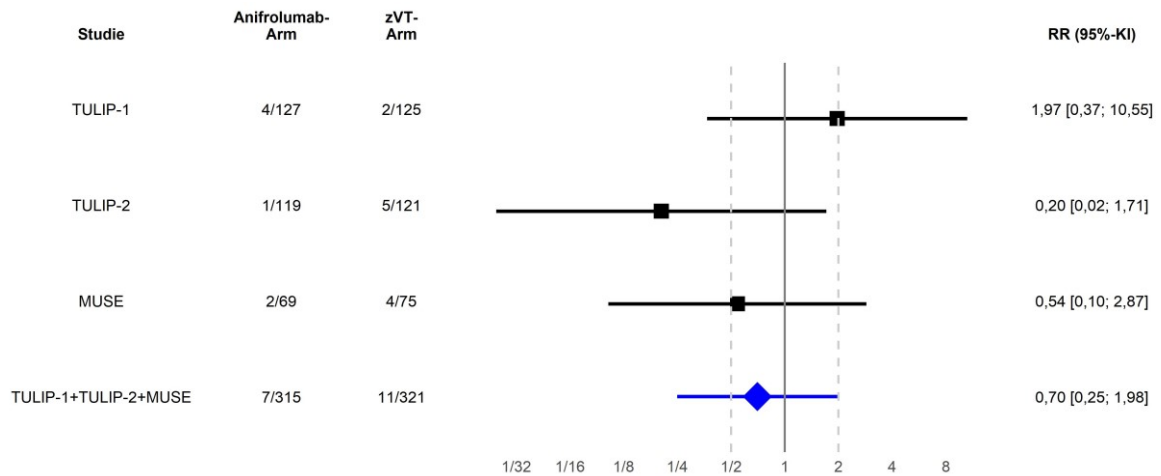


Abbildung 4-163: Forest-Plot für den Endpunkt SUE, die zum Abbruch der Behandlung führten (TULIP-1, TULIP-2, MUSE, TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente)

Der Interaktions-p-Wert zwischen den Studien betrug  $p=0,2422$

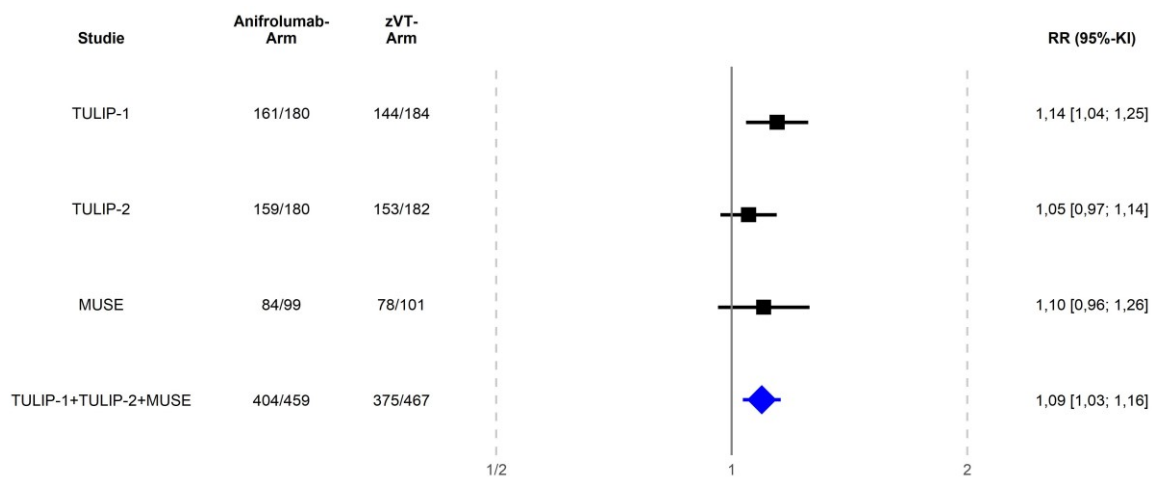


Abbildung 4-164: Forest-Plot für den Endpunkt Jegliche UE (TULIP-1, TULIP-2, MUSE, TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population)

Der Interaktions-p-Wert zwischen den Studien betrug  $p=0,4064$

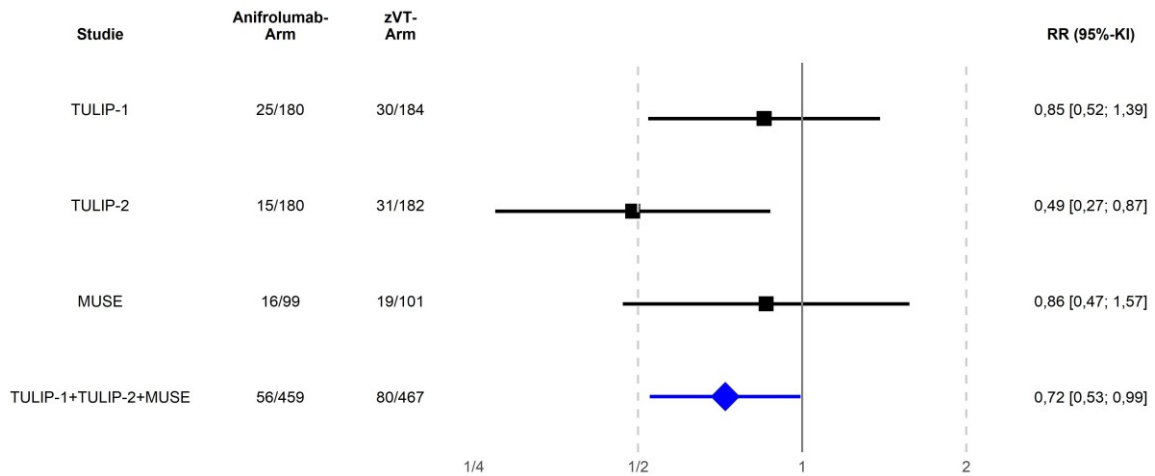


Abbildung 4-165: Forest-Plot für den Endpunkt SUE (TULIP-1, TULIP-2, MUSE, TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population)

Der Interaktions-p-Wert zwischen den Studien betrug  $p=0,2894$

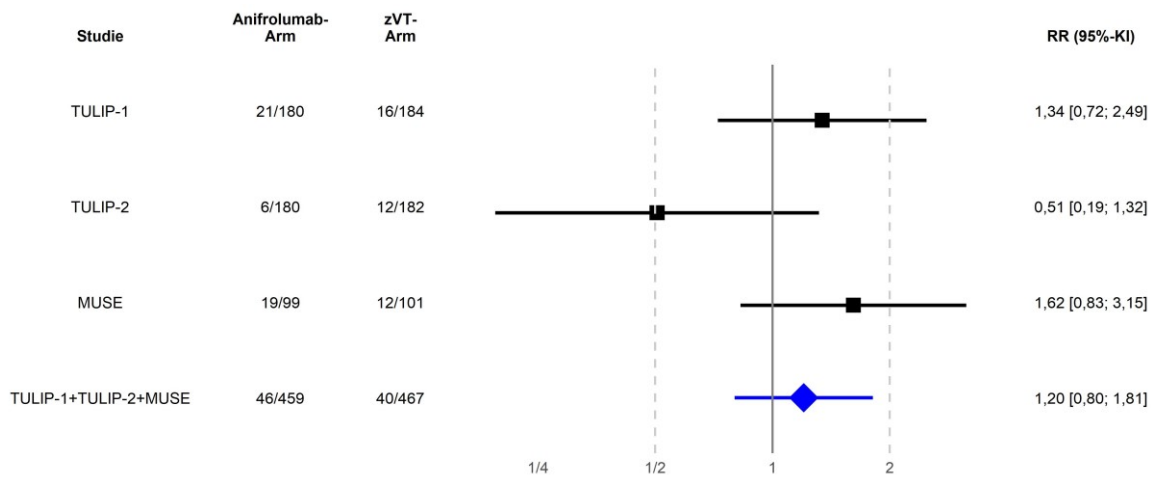


Abbildung 4-166: Forest-Plot für den Endpunkt Schwere UE (TULIP-1, TULIP-2, MUSE, TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population)

Der Interaktions-p-Wert zwischen den Studien betrug  $p=0,1344$

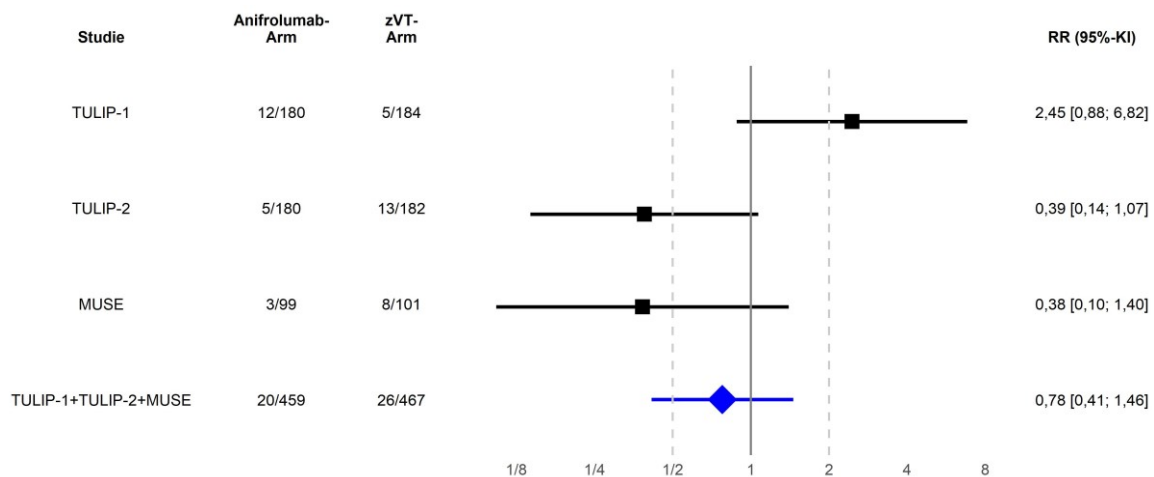


Abbildung 4-167: Forest-Plot für den Endpunkt UE, die zum Abbruch der Behandlung führten (TULIP-1, TULIP-2, MUSE, TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population)

Der Interaktions-p-Wert zwischen den Studien betrug  $p=0,0202$

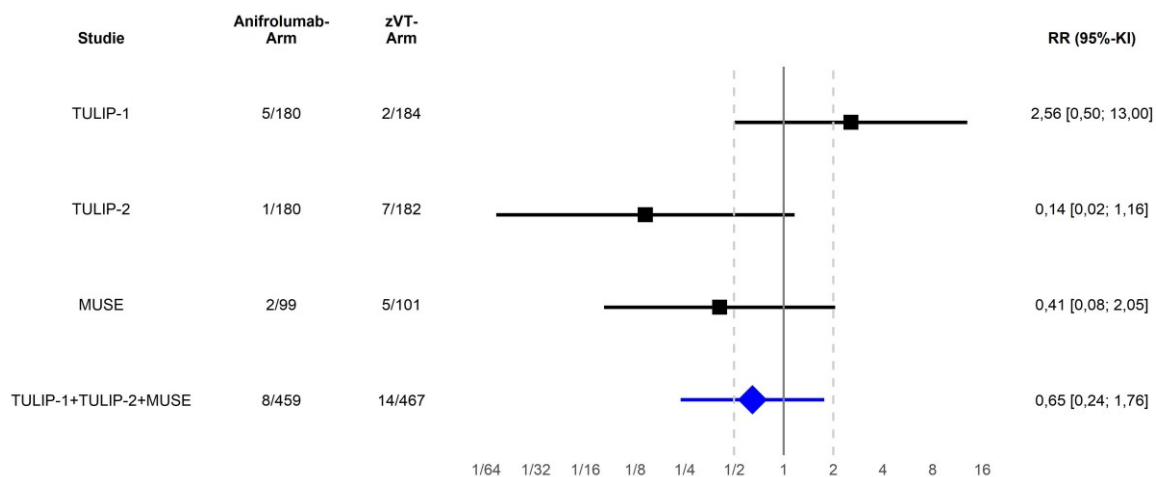


Abbildung 4-168: Forest-Plot für den Endpunkt SUE, die zum Abbruch der Behandlung führten (TULIP-1, TULIP-2, MUSE, TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population)

Der Interaktions-p-Wert zwischen den Studien betrug  $p=0,0806$

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargestellt.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

**4.3.1.3.1.4.2 Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse**

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-188: Ergebnisse für Tuberkulose (inklusive latente TB) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, TULIP-1, TULIP-2, MUSE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente)

Studie	Anifrolumab-Arm		zVT-Arm		Behandlungseffekt	
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI]; p-Wert RD [95%-KI]; p-Wert	CMH [95%-KI] p-Wert
<b>UE von speziellem Interesse – Tuberkulose (inklusive latente TB)</b>						
TULIP-1+ TULIP-2+ MUSE	315	3 (1,0)	321	2 (0,6)	1,45 [0,28; 7,43], 0,6593 1,45 [0,28; 7,59], 0,6610 0,35 [-1,03; 1,73], 0,6151	N.B. [N.B.; N.B.] N.B.
TULIP-1	127	0 (0,0)	125	1 (0,8)	0,33 [0,01; 7,98], 0,4937 0,33 [0,01; 8,07], 0,4932 -0,80 [-2,36; 0,76], 0,3154	-0,77 [-7,09; 5,55] 0,8112
TULIP-2	119	1 (0,8)	121	0 (0,0)	3,05 [0,13; 74,13], 0,4933 3,08 [0,12; 76,26], 0,4928 0,84 [-0,80; 2,48], 0,3153	0,84 [-5,77; 7,46] 0,8024
MUSE	69	2 (2,9)	75	1 (1,3)	2,17 [0,20; 23,44], 0,5222 2,21 [0,20; 24,92], 0,5215 1,57 [-3,17; 6,30], 0,5169	N.B. [N.B.; N.B.] N.B.
<b>Nicht schwere UE von speziellem Interesse – Tuberkulose (inklusive latente TB)</b>						
TULIP-1+ TULIP-2+ MUSE	315	3 (1,0)	321	2 (0,6)	1,45 [0,28; 7,43], 0,6593 1,45 [0,28; 7,59], 0,6610 0,35 [-1,03; 1,73], 0,6151	N.B. [N.B.; N.B.] N.B.
TULIP-1	127	0 (0,0)	125	1 (0,8)	0,33 [0,01; 7,98], 0,4937 0,33 [0,01; 8,07], 0,4932 -0,80 [-2,36; 0,76], 0,3154	-0,77 [-7,09; 5,55] 0,8112
TULIP-2	119	1 (0,8)	121	0 (0,0)	3,05 [0,13; 74,13], 0,4933 3,08 [0,12; 76,26], 0,4928 0,84 [-0,80; 2,48], 0,3153	0,84 [-5,77; 7,46] 0,8024
MUSE	69	2 (2,9)	75	1 (1,3)	2,17 [0,20; 23,44], 0,5222 2,21 [0,20; 24,92], 0,5215 1,57 [-3,17; 6,30], 0,5169	N.B. [N.B.; N.B.] N.B.

CMH: Cochran-Mantel Haenszel; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; N.B.: Nicht berechenbar; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; TB: Tuberkulose; UE: Unerwünschtes Ereignis; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.

Tabelle 4-189: Ergebnisse für Tuberkulose (inklusive latente TB) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, TULIP-1, TULIP-2, MUSE, ITT-Population)

Studie	Anifrolumab-Arm		zVT-Arm		Behandlungseffekt	
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI]; p-Wert RD [95%-KI]; p-Wert	CMH [95%-KI] p-Wert
<b>UE von speziellem Interesse – Tuberkulose (inklusive latente TB)</b>						
TULIP-1+ TULIP-2+ MUSE	459	6 (1,3)	467	2 (0,4)	2,31 [0,49; 10,77], 0,2874 2,33 [0,49; 11,03], 0,2857 0,88 [-0,32; 2,07], 0,1497	N.B. [N.B.; N.B.] N.B.
TULIP-1	180	1 (0,6)	184	1 (0,5)	1,02 [0,06; 16,22], 0,9876 1,02 [0,06; 16,47], 0,9876 0,01 [-1,51; 1,53], 0,9876	0,03 [-4,61; 4,67] 0,9891
TULIP-2	180	3 (1,7)	182	0 (0,0)	7,08 [0,37; 136,04], 0,1945 7,20 [0,37; 140,34], 0,1928 1,67 [-0,20; 3,54], 0,0807	1,64 [-3,08; 6,35] 0,4963
MUSE	99	2 (2,0)	101	1 (1,0)	2,04 [0,19; 22,14], 0,5577 2,06 [0,18; 23,11], 0,5573 1,03 [-2,35; 4,41], 0,5500	N.B. [N.B.; N.B.] N.B.
<b>Nicht schwere UE von speziellem Interesse – Tuberkulose (inklusive latente TB)</b>						
TULIP-1+ TULIP-2+ MUSE	459	6 (1,3)	467	2 (0,4)	2,31 [0,49; 10,77], 0,2874 2,33 [0,49; 11,03], 0,2857 0,88 [-0,32; 2,07], 0,1497	N.B. [N.B.; N.B.] N.B.
TULIP-1	180	1 (0,6)	184	1 (0,5)	1,02 [0,06; 16,22], 0,9876 1,02 [0,06; 16,47], 0,9876 0,01 [-1,51; 1,53], 0,9876	0,03 [-4,61; 4,67] 0,9891
TULIP-2	180	3 (1,7)	182	0 (0,0)	7,08 [0,37; 136,04], 0,1945 7,20 [0,37; 140,34], 0,1928 1,67 [-0,20; 3,54], 0,0807	1,64 [-3,08; 6,35] 0,4963
MUSE	99	2 (2,0)	101	1 (1,0)	2,04 [0,19; 22,14], 0,5577 2,06 [0,18; 23,11], 0,5573 1,03 [-2,35; 4,41], 0,5500	N.B. [N.B.; N.B.] N.B.
CMH: Cochran-Mantel Haenszel; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; N.B.: Nicht berechenbar; OR: <i>Odds Ratio</i> ; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; TB: Tuberkulose; UE: Unerwünschtes Ereignis; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.						

Tabelle 4-190: Ergebnisse für Tuberkulose (inklusive latente TB) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP SLE LTE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente)

Anifrolumab-Arm			zVT-Arm			Behandlungs- effekt
N	n (%)	Median (Wochen) [95%-KI]	N	n (%)	Median (Wochen) [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
<b>UE von speziellem Interesse – Tuberkulose (inklusive latente TB)</b>						
246	9 (3,7)	N.E. [N.B.; N.B.]	246	3 (1,2)	N.E. [N.B.; N.B.]	1,34 [0,36; 4,99] 0,6655
<b>Nicht schwere UE von speziellem Interesse – Tuberkulose (inklusive latente TB)</b>						
246	9 (3,7)	N.E. [N.B.; N.B.]	246	3 (1,2)	N.E. [N.B.; N.B.]	1,34 [0,36; 4,99] 0,6655

HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; N.B.: Nicht berechenbar; N.E.: Nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; TB: Tuberkulose; UE: Unerwünschtes Ereignis; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.

Tabelle 4-191: Ergebnisse für Tuberkulose (inklusive latente TB) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP SLE LTE, ITT-Population)

Anifrolumab-Arm			zVT-Arm			Behandlungs- effekt
N	n (%)	Median (Wochen) [95%-KI]	N	n (%)	Median (Wochen) [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
<b>UE von speziellem Interesse – Tuberkulose (inklusive latente TB)</b>						
360	18 (5,0)	N.E. [N.B.; N.B.]	365	3 (0,8)	N.E. [N.B.; N.B.]	2,97 [0,86; 10,18] 0,0703
<b>Nicht schwere UE von speziellem Interesse – Tuberkulose (inklusive latente TB)</b>						
360	18 (5,0)	N.E. [N.B.; N.B.]	365	3 (0,8)	N.E. [N.B.; N.B.]	2,97 [0,86; 10,18] 0,0703

HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; N.B.: Nicht berechenbar; N.E.: Nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; TB: Tuberkulose; UE: Unerwünschtes Ereignis; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.

Es bestand bei der Meta-Analyse und TULIP SLE LTE in keiner der beiden Populationen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

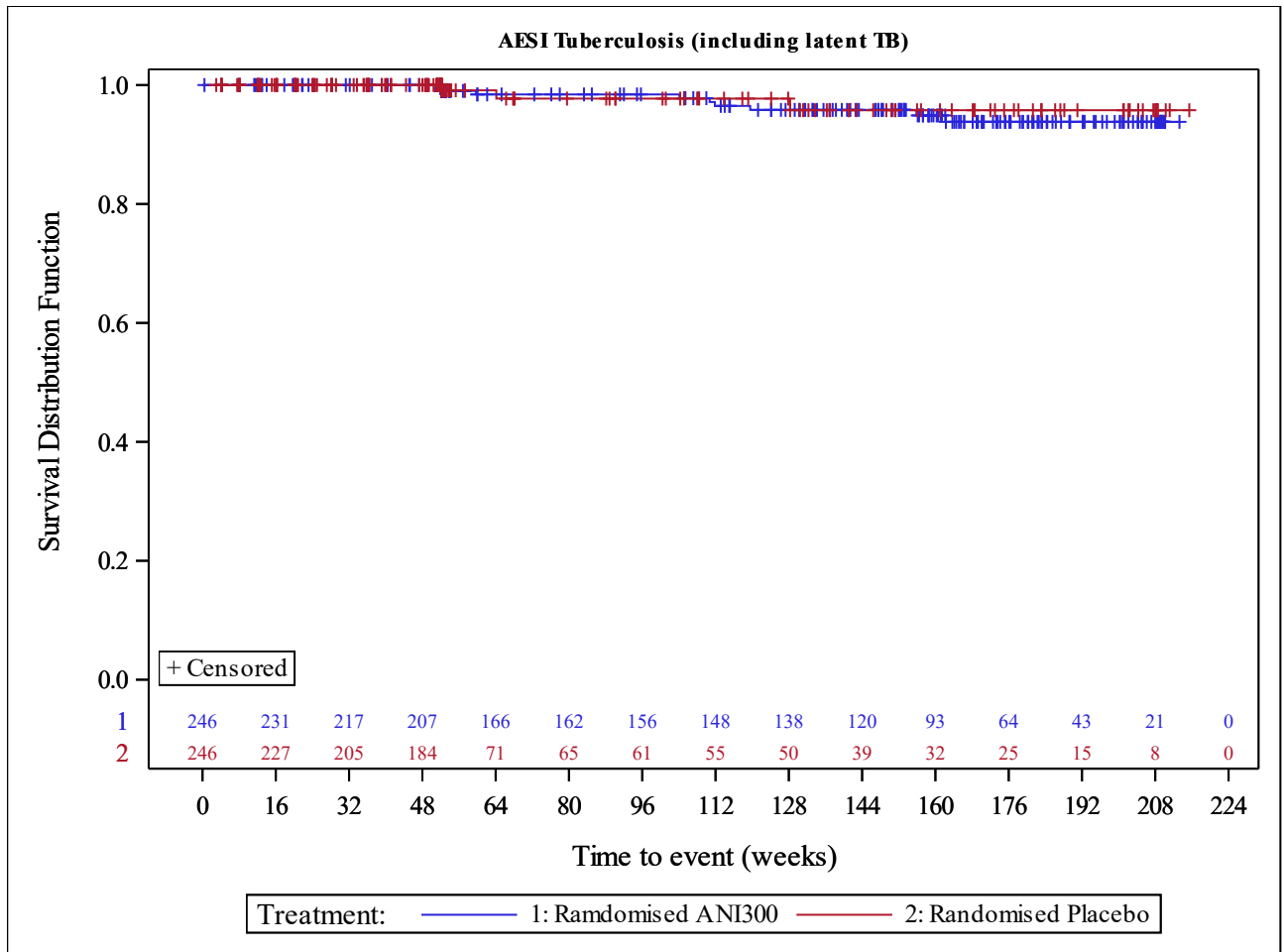


Abbildung 4-169: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Tuberkulose (inklusive latente TB) (TULIP SLE LTE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente)

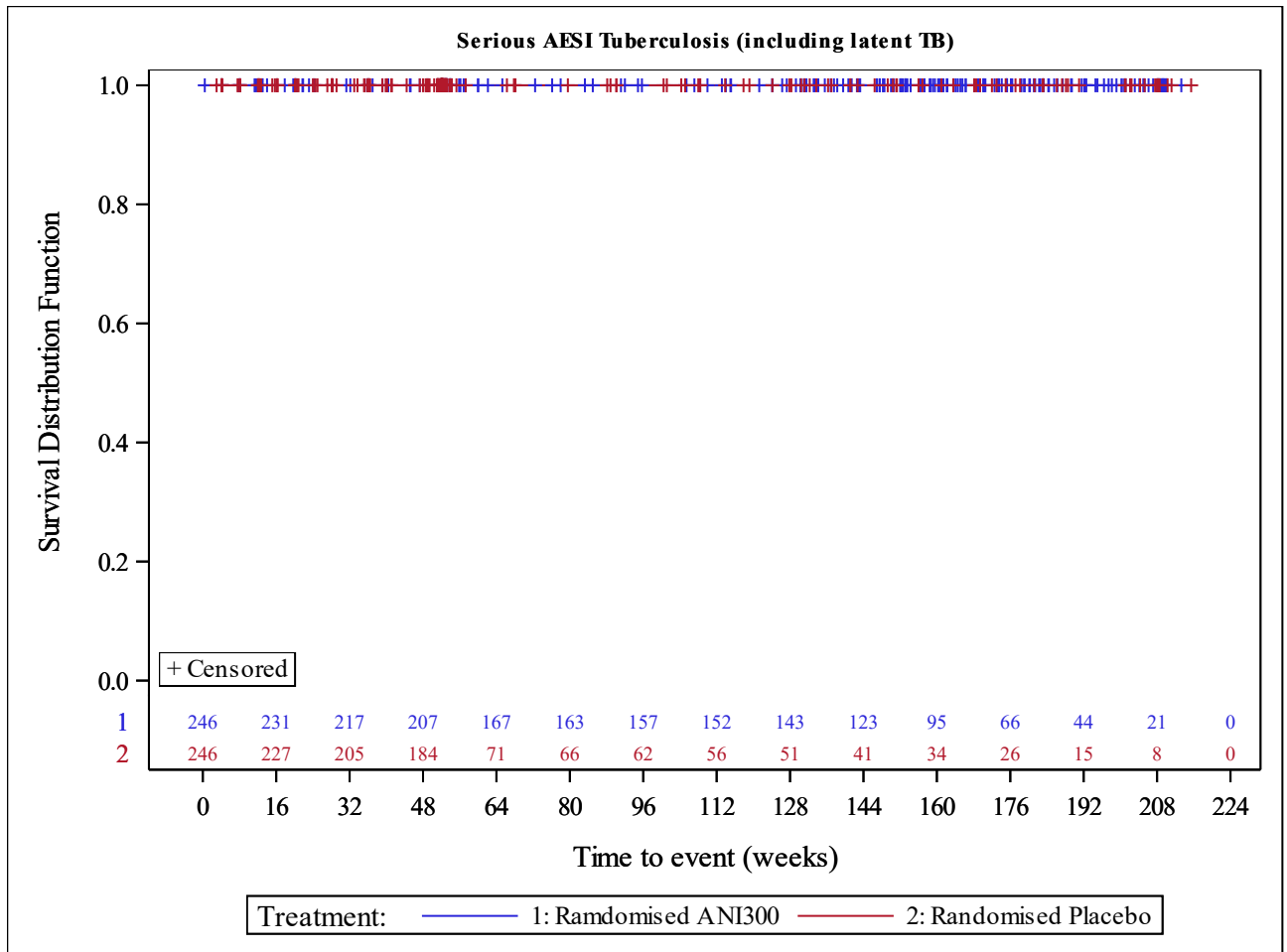


Abbildung 4-170: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt schwerwiegende Tuberkulose (inklusive latente TB) (TULIP SLE LTE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente)



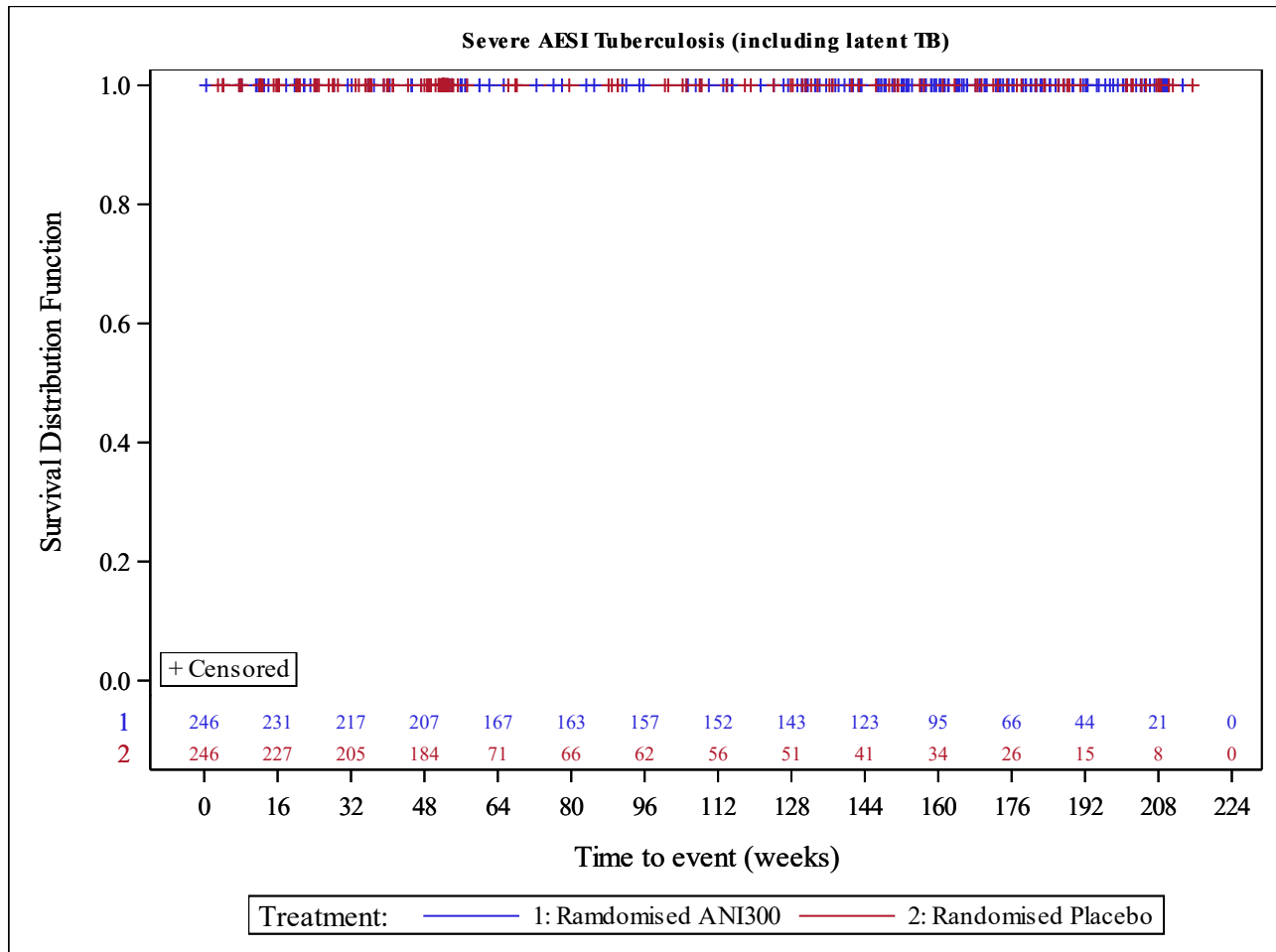


Abbildung 4-171: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt schwere Tuberkulose (inklusive latente TB) (TULIP SLE LTE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente)

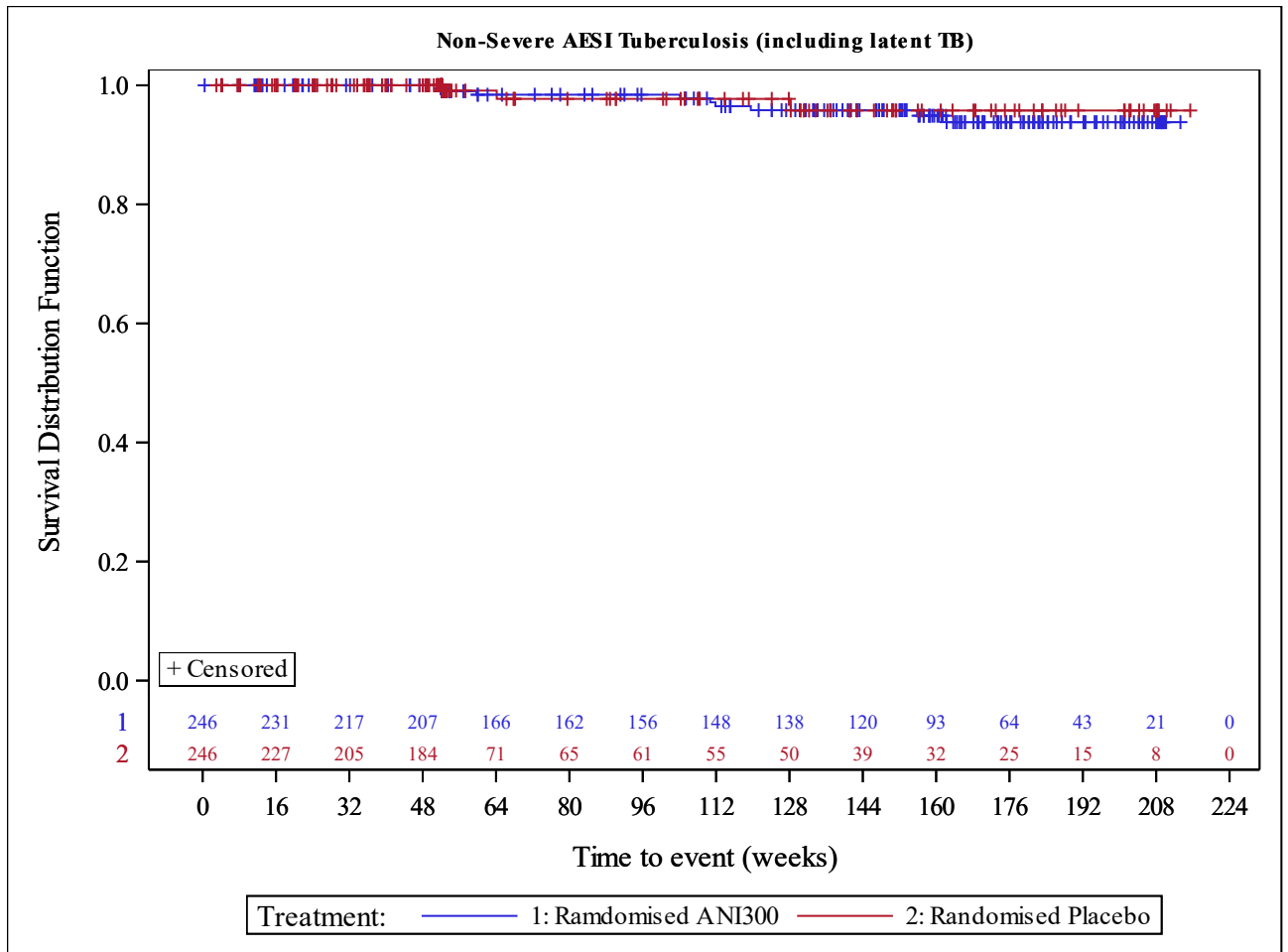


Abbildung 4-172: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt nicht schwere Tuberkulose (inklusive latente TB) (TULIP SLE LTE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente)

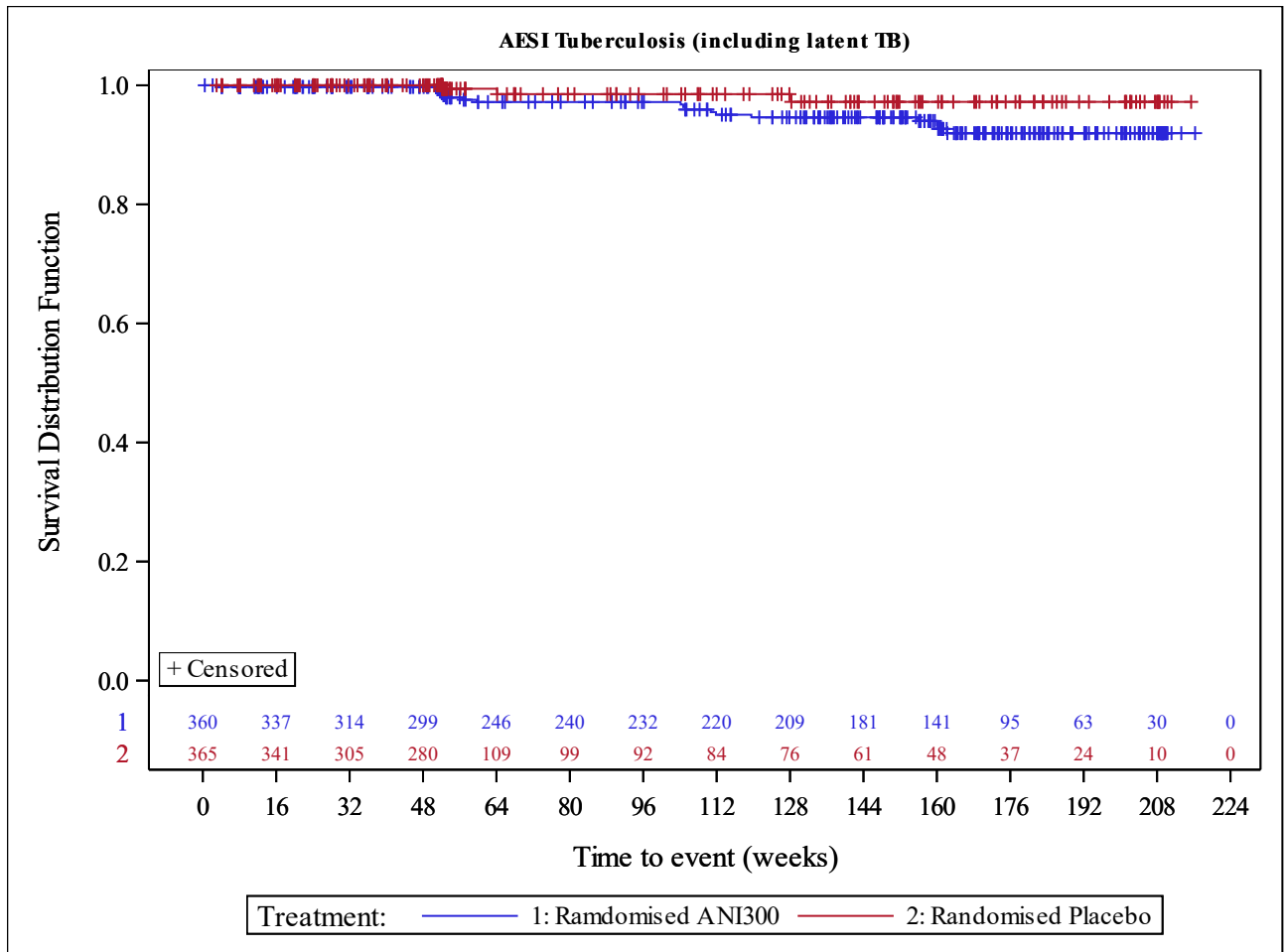


Abbildung 4-173: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Tuberkulose (inklusive latente TB) (TULIP SLE LTE, ITT-Population)

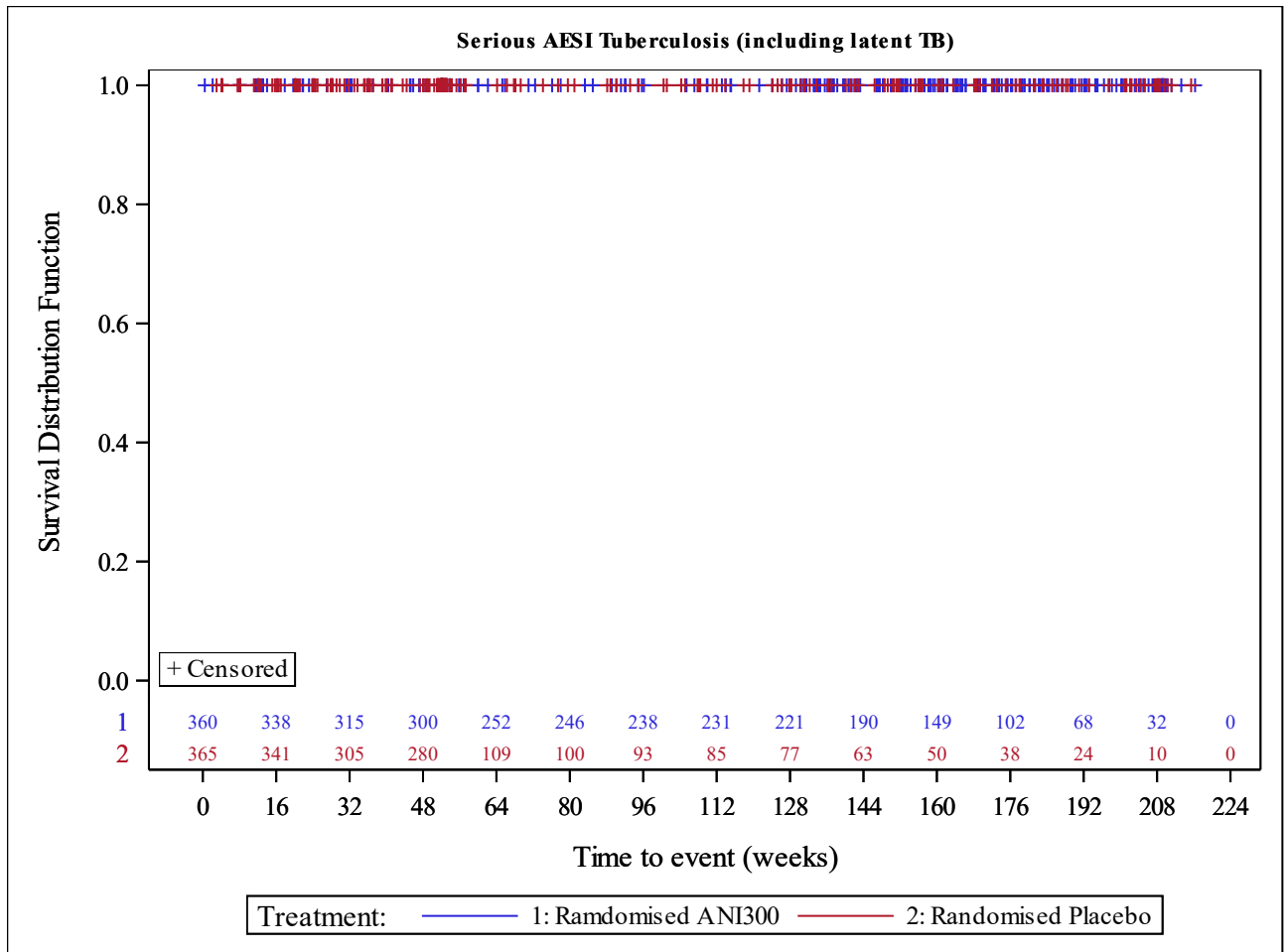


Abbildung 4-174: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt schwerwiegende Tuberkulose (inklusive latente TB) (TULIP SLE LTE, ITT-Population)

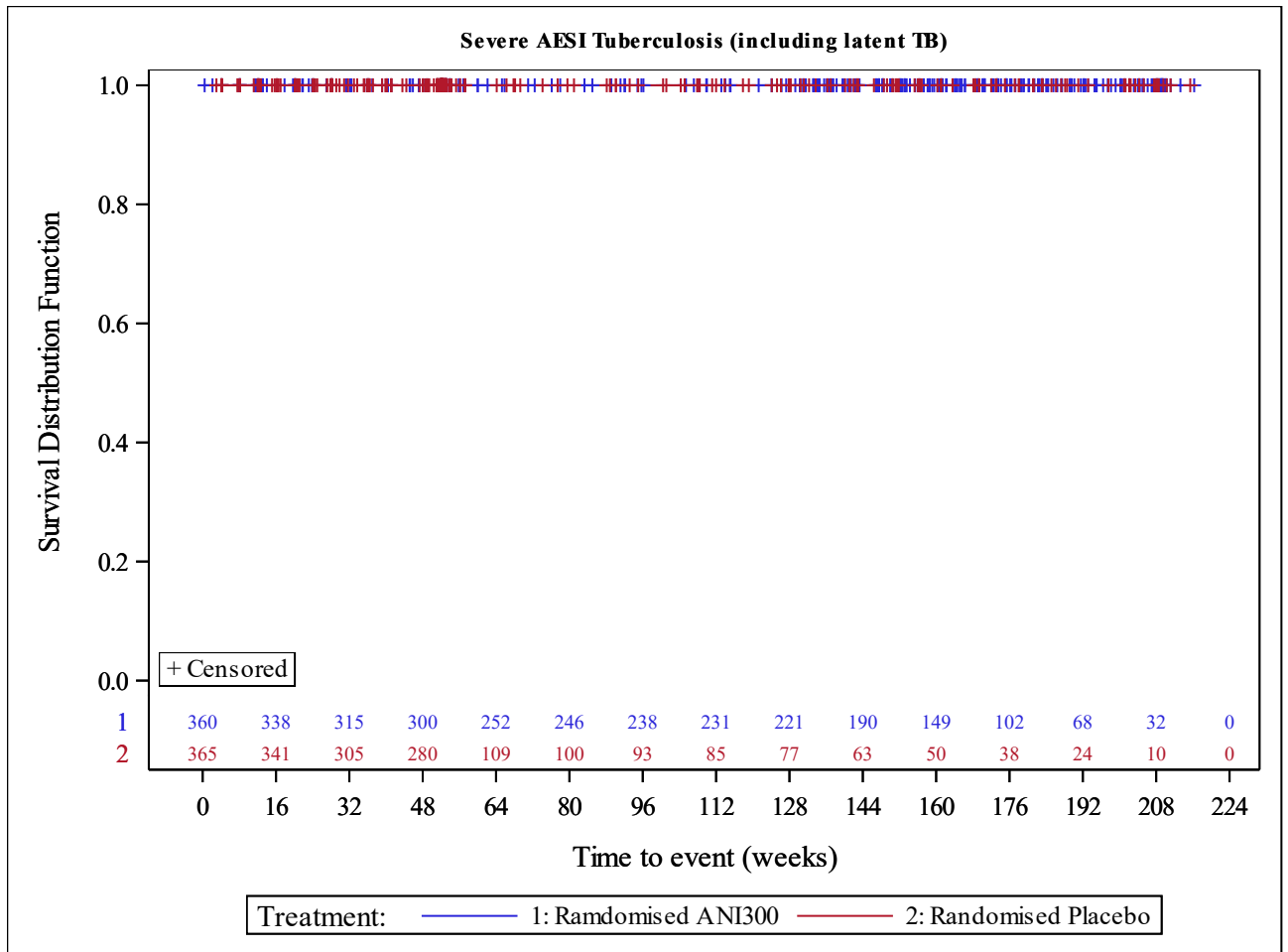


Abbildung 4-175: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt schwere Tuberkulose (inklusive latente TB) (TULIP SLE LTE, ITT-Population)

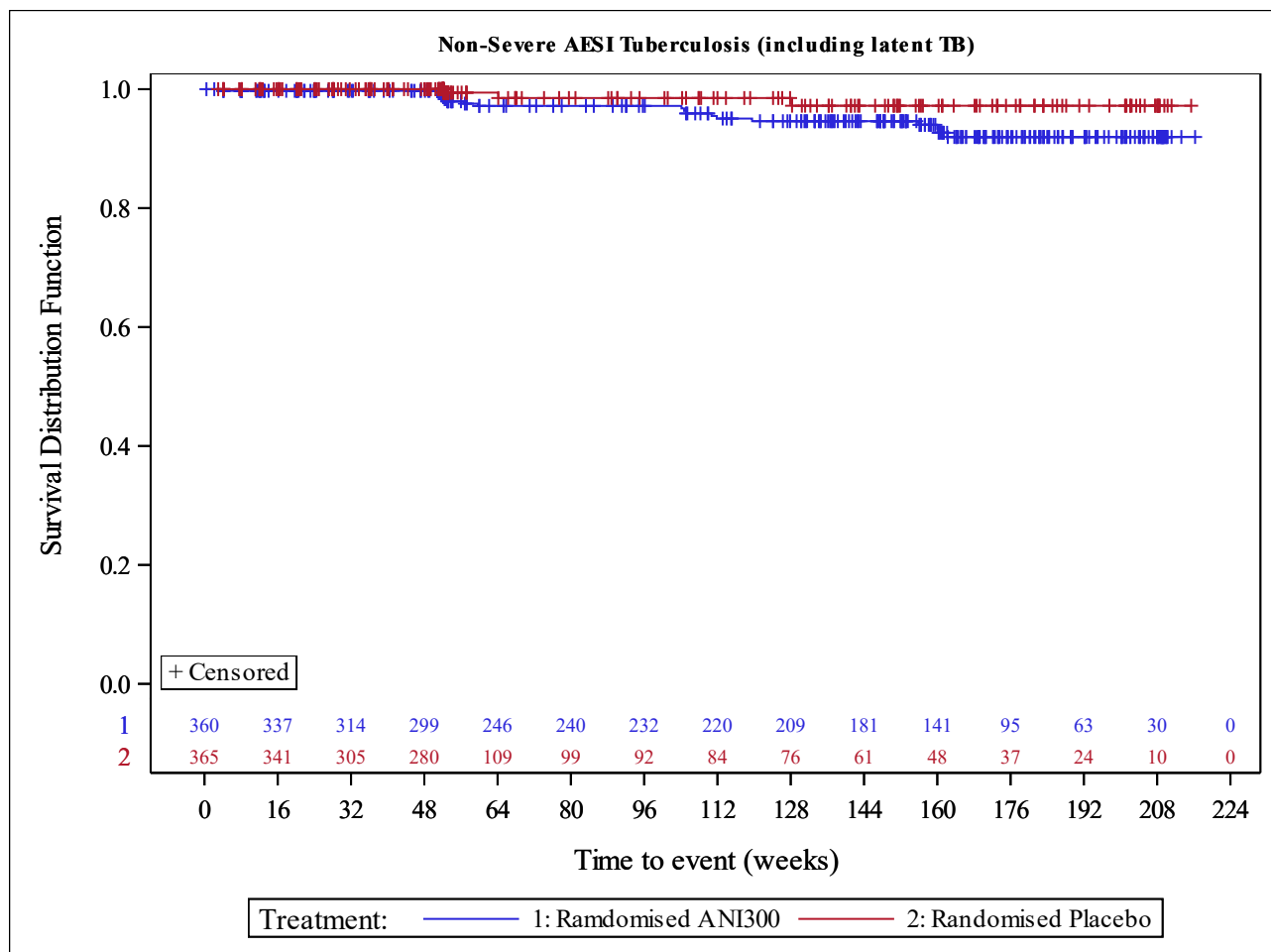


Abbildung 4-176: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt nicht schwere Tuberkulose (inklusive latente TB) (TULIP SLE LTE, ITT-Population)

Tabelle 4-192: Ergebnisse für Herpes Zoster aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, TULIP-1, TULIP-2, MUSE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente)

Studie	Anifrolumab-Arm		zVT-Arm		Behandlungseffekt	
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI]; p-Wert RD [95%-KI]; p-Wert	CMH [95%-KI] p-Wert
<b>UE von speziellem Interesse – Herpes Zoster</b>						
TULIP-1+ TULIP-2+ MUSE	315	18 (5,7)	321	6 (1,9)	3,04 [1,22; 7,59], 0,0171 3,17 [1,24; 8,15], 0,0163 3,88 [0,91; 6,84], 0,0103	N.B. [N.B.; N.B.] N.B.

Studie	Anifrolumab-Arm		zVT-Arm		Behandlungseffekt	
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI]; p-Wert RD [95%-KI]; p-Wert	CMH [95%-KI] p-Wert
TULIP-1	127	5 (3,9)	125	2 (1,6)	2,46 [0,49; 12,45], 0,2763 2,52 [0,48; 13,24], 0,2747 2,34 [-1,70; 6,37], 0,2563	2,42 [-4,69; 9,52] 0,5046
TULIP-2	119	8 (6,7)	121	2 (1,7)	4,07 [0,88; 18,76], 0,0721 4,29 [0,89; 20,63], 0,0693 <b>5,07 [0,03; 10,11], 0,0487</b>	5,22 [-2,71; 13,15] 0,1971
MUSE	69	5 (7,2)	75	2 (2,7)	2,72 [0,54; 13,55], 0,2227 2,85 [0,53; 15,21], 0,2198 4,58 [-2,54; 11,70], 0,2075	N.B. [N.B.; N.B.] N.B.
<b>SUE von speziellem Interesse – Herpes Zoster</b>						
TULIP-1+ TULIP-2+ MUSE	315	1 (0,3)	321	0 (0,0)	3,26 [0,13; 78,65], 0,4673 3,31 [0,13; 82,53], 0,4663 0,33 [-0,30; 0,96], 0,3089	N.B. [N.B.; N.B.] N.B.
TULIP-1	127	0 (0,0)	125	0 (0,0)	N.B. [N.B.; N.B.], N.B. N.B. [N.B.; N.B.], N.B. N.B. [N.B.; N.B.], N.B.	0,00 [-6,17; 6,17] 1,0000
TULIP-2	119	0 (0,0)	121	0 (0,0)	N.B. [N.B.; N.B.], N.B. N.B. [N.B.; N.B.], N.B. N.B. [N.B.; N.B.], N.B.	0,00 [-6,50; 6,50] 1,0000
MUSE	69	1 (1,4)	75	0 (0,0)	3,26 [0,13; 78,65], 0,4673 3,31 [0,13; 82,53], 0,4663 1,45 [-1,37; 4,27], 0,3138	N.B. [N.B.; N.B.] N.B.
<b>Schwere UE von speziellem Interesse – Herpes Zoster</b>						
TULIP-1+ TULIP-2+ MUSE	315	1 (0,3)	321	0 (0,0)	3,26 [0,13; 78,65], 0,4673 3,31 [0,13; 82,53], 0,4663 0,33 [-0,30; 0,96], 0,3089	N.B. [N.B.; N.B.] N.B.
TULIP-1	127	0 (0,0)	125	0 (0,0)	N.B. [N.B.; N.B.], N.B. N.B. [N.B.; N.B.], N.B. N.B. [N.B.; N.B.], N.B.	0,00 [-6,17; 6,17] 1,0000
TULIP-2	119	0 (0,0)	121	0 (0,0)	N.B. [N.B.; N.B.], N.B. N.B. [N.B.; N.B.], N.B. N.B. [N.B.; N.B.], N.B.	0,00 [-6,50; 6,50] 1,0000
MUSE	69	1 (1,4)	75	0 (0,0)	3,26 [0,13; 78,65], 0,4673 3,31 [0,13; 82,53], 0,4663 1,45 [-1,37; 4,27], 0,3138	N.B. [N.B.; N.B.] N.B.
<b>Nicht schwere UE von speziellem Interesse – Herpes Zoster</b>						
TULIP-1+ TULIP-2+ MUSE	315	17 (5,4)	321	6 (1,9)	<b>2,85 [1,13; 7,18], 0,0266</b> <b>2,96 [1,14; 7,67], 0,0256</b> <b>3,55 [0,65; 6,45], 0,0166</b>	N.B. [N.B.; N.B.] N.B.
TULIP-1	127	5 (3,9)	125	2 (1,6)	2,46 [0,49; 12,45], 0,2763 2,52 [0,48; 13,24], 0,2747 2,34 [-1,70; 6,37], 0,2563	2,42 [-4,69; 9,52] 0,5046

Studie	Anifrolumab-Arm		zVT-Arm		Behandlungseffekt	
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI]; p-Wert RD [95%-KI]; p-Wert	CMH [95%-KI] p-Wert
TULIP-2	119	8 (6,7)	121	2 (1,7)	4,07 [0,88; 18,76], 0,0721 4,29 [0,89; 20,63], 0,0693 <b>5,07 [0,03; 10,11], 0,0487</b>	5,22 [-2,71; 13,15] 0,1971
MUSE	69	4 (5,8)	75	2 (2,7)	2,17 [0,41; 11,50], 0,3608 2,25 [0,40; 12,67], 0,3592 3,13 [-3,48; 9,74], 0,3533	N.B. [N.B.; N.B.] N.B.

CMH: Cochran-Mantel Haenszel; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; N.B.: Nicht berechenbar; OR: *Odds Ratio*; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SUE: Schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschtes Ereignis; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.

Tabelle 4-193: Ergebnisse für Herpes Zoster aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, TULIP-1, TULIP-2, MUSE, ITT-Population)

Studie	Anifrolumab-Arm		zVT-Arm		Behandlungseffekt	
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI]; p-Wert RD [95%-KI]; p-Wert	CMH [95%-KI] p-Wert
<b>UE von speziellem Interesse – Herpes Zoster</b>						
TULIP-1+ TULIP-2+ MUSE	459	28 (6,1)	467	7 (1,5)	<b>3,88 [1,70; 8,89], 0,0013</b> <b>4,08 [1,75; 9,53], 0,0012</b> <b>4,60 [2,15; 7,05], 0,0002</b>	N.B. [N.B.; N.B.] N.B.
TULIP-1	180	10 (5,6)	184	3 (1,6)	3,41 [0,95; 12,18], 0,0592 3,55 [0,96; 13,11], 0,0575 <b>3,93 [0,11; 7,74], 0,0437</b>	3,95 [-1,67; 9,58] 0,1685
TULIP-2	180	13 (7,2)	182	2 (1,1)	<b>6,57 [1,50; 28,71], 0,0123</b> <b>7,01 [1,56; 31,51], 0,0112</b> <b>6,12 [2,05; 10,20], 0,0032</b>	<b>6,10 [0,32; 11,88]</b> <b>0,0387</b>
MUSE	99	5 (5,1)	101	2 (2,0)	2,55 [0,51; 12,84], 0,2562 2,63 [0,50; 13,90], 0,2541 3,07 [-2,03; 8,17], 0,2378	N.B. [N.B.; N.B.] N.B.
<b>SUE von speziellem Interesse – Herpes Zoster</b>						
TULIP-1+ TULIP-2+ MUSE	459	2 (0,4)	467	0 (0,0)	3,05 [0,32; 29,10], 0,3333 3,07 [0,32; 29,71], 0,3327 0,44 [-0,17; 1,04], 0,1566	N.B. [N.B.; N.B.] N.B.
TULIP-1	180	0 (0,0)	184	0 (0,0)	N.B. [N.B.; N.B.], N.B. N.B. [N.B.; N.B.], N.B. N.B. [N.B.; N.B.], N.B.	0,00 [-4,42; 4,42] 1,0000
TULIP-2	180	1 (0,6)	182	0 (0,0)	3,03 [0,12; 73,97], 0,4959 3,05 [0,12; 75,37], 0,4956 0,56 [-0,53; 1,64], 0,3160	0,53 [-4,00; 5,07] 0,8175



Studie	Anifrolumab-Arm		zVT-Arm		Behandlungseffekt	
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI]; p-Wert RD [95%-KI]; p-Wert	CMH [95%-KI] p-Wert
MUSE	99	1 (1,0)	101	0 (0,0)	3,06 [0,13; 74,23], 0,4918 3,09 [0,12; 76,80], 0,4911 1,01 [-0,96; 2,98], 0,3149	N.B. [N.B.; N.B.] N.B.
<b>Schwere UE von speziellem Interesse – Herpes Zoster</b>						
TULIP-1+ TULIP-2+ MUSE	459	2 (0,4)	467	0 (0,0)	3,06 [0,32; 29,26], 0,3309 3,09 [0,32; 29,88], 0,3303 0,44 [-0,17; 1,04], 0,1560	N.B. [N.B.; N.B.] N.B.
TULIP-1	180	1 (0,6)	184	0 (0,0)	3,07 [0,13; 74,78], 0,4917 3,08 [0,12; 76,19], 0,4913 0,56 [-0,53; 1,64], 0,3160	0,58 [-3,95; 5,11] 0,8023
TULIP-2	180	0 (0,0)	182	0 (0,0)	N.B. [N.B.; N.B.], N.B. N.B. [N.B.; N.B.], N.B. N.B. [N.B.; N.B.], N.B.	0,00 [-4,43; 4,43] 1,0000
MUSE	99	1 (1,0)	101	0 (0,0)	3,06 [0,13; 74,23], 0,4918 3,09 [0,12; 76,80], 0,4911 1,01 [-0,96; 2,98], 0,3149	N.B. [N.B.; N.B.] N.B.
<b>Nicht schwere UE von speziellem Interesse – Herpes Zoster</b>						
TULIP-1+ TULIP-2+ MUSE	459	26 (5,7)	467	7 (1,5)	<b>3,54 [1,53; 8,21], 0,0031</b> <b>3,70 [1,57; 8,75], 0,0029</b> <b>4,16 [1,78; 6,55], 0,0006</b>	N.B. [N.B.; N.B.] N.B.
TULIP-1	180	9 (5,0)	184	3 (1,6)	3,07 [0,84; 11,14], 0,0887 3,18 [0,85; 11,93], 0,0870 3,37 [-0,30; 7,04], 0,0721	3,37 [-2,17; 8,91] 0,2326
TULIP-2	180	13 (7,2)	182	2 (1,1)	<b>6,57 [1,50; 28,71], 0,0123</b> <b>7,01 [1,56; 31,51], 0,0112</b> <b>6,12 [2,05; 10,20], 0,0032</b>	<b>6,10 [0,32; 11,88]</b> <b>0,0387</b>
MUSE	99	4 (4,0)	101	2 (2,0)	2,04 [0,38; 10,89], 0,4039 2,08 [0,37; 11,65], 0,4028 2,06 [-2,68; 6,80], 0,3938	N.B. [N.B.; N.B.] N.B.
<b>UE von speziellem Interesse, die zum Abbruch der Behandlung führten – Herpes Zoster</b>						
TULIP-1+ TULIP-2+ MUSE	459	2 (0,4)	467	0 (0,0)	5,11 [0,25; 105,71], 0,2912 5,17 [0,25; 108,40], 0,2901 0,44 [-0,17; 1,04], 0,1559	N.B. [N.B.; N.B.] N.B.
TULIP-1	180	2 (1,1)	184	0 (0,0)	5,11 [0,25; 105,71], 0,2912 5,17 [0,25; 108,40], 0,2901 1,11 [-0,42; 2,64], 0,1550	1,11 [-3,53; 5,75] 0,6395
TULIP-2	180	0 (0,0)	182	0 (0,0)	N.B. [N.B.; N.B.], N.B. N.B. [N.B.; N.B.], N.B. N.B. [N.B.; N.B.], N.B.	0,00 [-4,43; 4,43] 1,0000
MUSE	99	0 (0,0)	101	0 (0,0)	N.B. [N.B.; N.B.], N.B. N.B. [N.B.; N.B.], N.B. N.B. [N.B.; N.B.], N.B.	N.B. [N.B.; N.B.] N.B.

Studie	Anifrolumab-Arm		zVT-Arm		Behandlungseffekt	
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI]; p-Wert RD [95%-KI]; p-Wert	CMH [95%-KI] p-Wert
CMH: Cochran-Mantel Haenszel; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; N.B.: Nicht berechenbar; OR: <i>Odds Ratio</i> ; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SUE: Schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschtes Ereignis; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.						

Tabelle 4-194: Ergebnisse für Herpes Zoster aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP SLE LTE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente)

Anifrolumab-Arm			zVT-Arm			Behandlungseffekt
N	n (%)	Median (Wochen) [95%-KI]	N	n (%)	Median (Wochen) [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
<b>UE von speziellem Interesse – Herpes Zoster</b>						
246	26 (10,6)	N.E. [N.B.; N.B.]	246	7 (2,8)	N.E. [N.B.; N.B.]	2,45 [1,05; 5,73] 0,0328
<b>SUE von speziellem Interesse – Herpes Zoster</b>						
246	5 (2,0)	N.E. [N.B.; N.B.]	246	0 (0,0)	N.E. [N.B.; N.B.]	N.B. [N.B.; N.B.] N.B.
<b>Schwere UE von speziellem Interesse – Herpes Zoster</b>						
246	3 (1,2)	N.E. [N.B.; N.B.]	246	0 (0,0)	N.E. [N.B.; N.B.]	N.B. [N.B.; N.B.] N.B.
<b>Nicht schwere UE von speziellem Interesse – Herpes Zoster</b>						
246	23 (9,3)	N.E. [N.B.; N.B.]	246	7 (2,8)	N.E. [N.B.; N.B.]	2,27 [0,96; 5,36] 0,0558
HR: <i>Hazard Ratio</i> ; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; N.B.: Nicht berechenbar; N.E.: Nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SUE: Schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschtes Ereignis; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.						

Tabelle 4-195: Ergebnisse für Herpes Zoster aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP SLE LTE, ITT-Population)

Anifrolumab-Arm			zVT-Arm			Behandlungs- effekt
N	n (%)	Median (Wochen) [95%-KI]	N	n (%)	Median (Wochen) [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
<b>UE von speziellem Interesse – Herpes Zoster</b>						
360	42 (11,7)	N.E. [N.B.; N.B.]	365	11 (3,0)	N.E. [N.B.; N.B.]	<b>2,63</b> <b>[1,34; 5,17]</b> <b>0,0036</b>
<b>SUE von speziellem Interesse – Herpes Zoster</b>						
360	8 (2,2)	N.E. [N.B.; N.B.]	365	0 (0,0)	N.E. [N.B.; N.B.]	N.B. [N.B.; N.B.] N.B.
<b>Schwere UE von speziellem Interesse – Herpes Zoster</b>						
360	5 (1,4)	N.E. [N.B.; N.B.]	365	0 (0,0)	N.E. [N.B.; N.B.]	N.B. [N.B.; N.B.] N.B.
<b>Nicht schwere UE von speziellem Interesse – Herpes Zoster</b>						
360	37 (10,3)	N.E. [N.B.; N.B.]	365	11 (3,0)	N.E. [N.B.; N.B.]	<b>2,38</b> <b>[1,20; 4,72]</b> <b>0,0107</b>
HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; N.B.: Nicht berechenbar; N.E.: Nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SUE: Schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschtes Ereignis; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.						

Für das UE von speziellem Interesse Herpes Zoster zeigte sich in der Meta-Analyse für die Population, die in Deutschland zugelassene Medikamente erhielt ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Anifrolumab (RR: 3,04, 95%-KI [1,22; 7,59], p=0,0171). Bei den schweren und schwerwiegenden UE des Herpes Zoster trat jeweils nur ein Ereignis unter Anifrolumab auf. Dies zeigt, dass das Auftreten von Herpes Zoster beinahe ausschließlich mit milden Verläufen verknüpft ist.

In der ITT-Population zeigt sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Anifrolumab (RR: 3,88, 95%-KI [1,70; 8,89], p=0,0013). Auch hier sind die schweren und schwerwiegenden UE des Herpes Zoster jeweils nicht statistisch signifikant.

In der Studie TULIP SLE LTE zeigt sich in der Population der mit in Deutschland zugelassenen Medikamenten behandelten Patienten ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Anifrolumab für das UE von speziellem Interesse Herpes Zoster (HR: 2,45, 95%-KI [1,05; 5,73], p=0,0328). Dieser Unterschied ist jedoch nicht klinisch relevant. In der ITT-Population

zeigt sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Anifrolumab (HR: 2,63, 95%-KI [1,34; 5,17], p=0,0036).

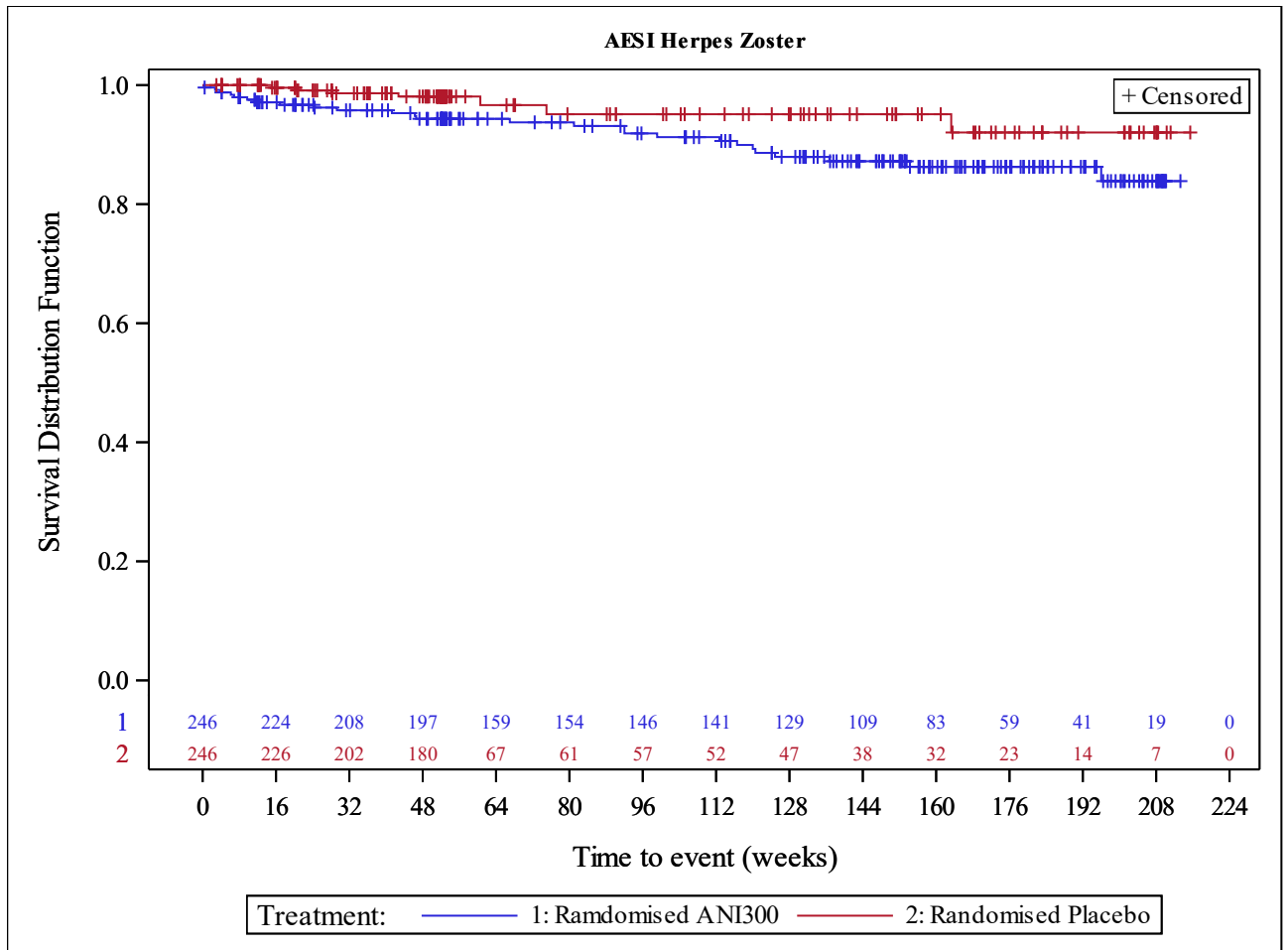


Abbildung 4-177: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Herpes Zoster (TULIP SLE LTE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente)

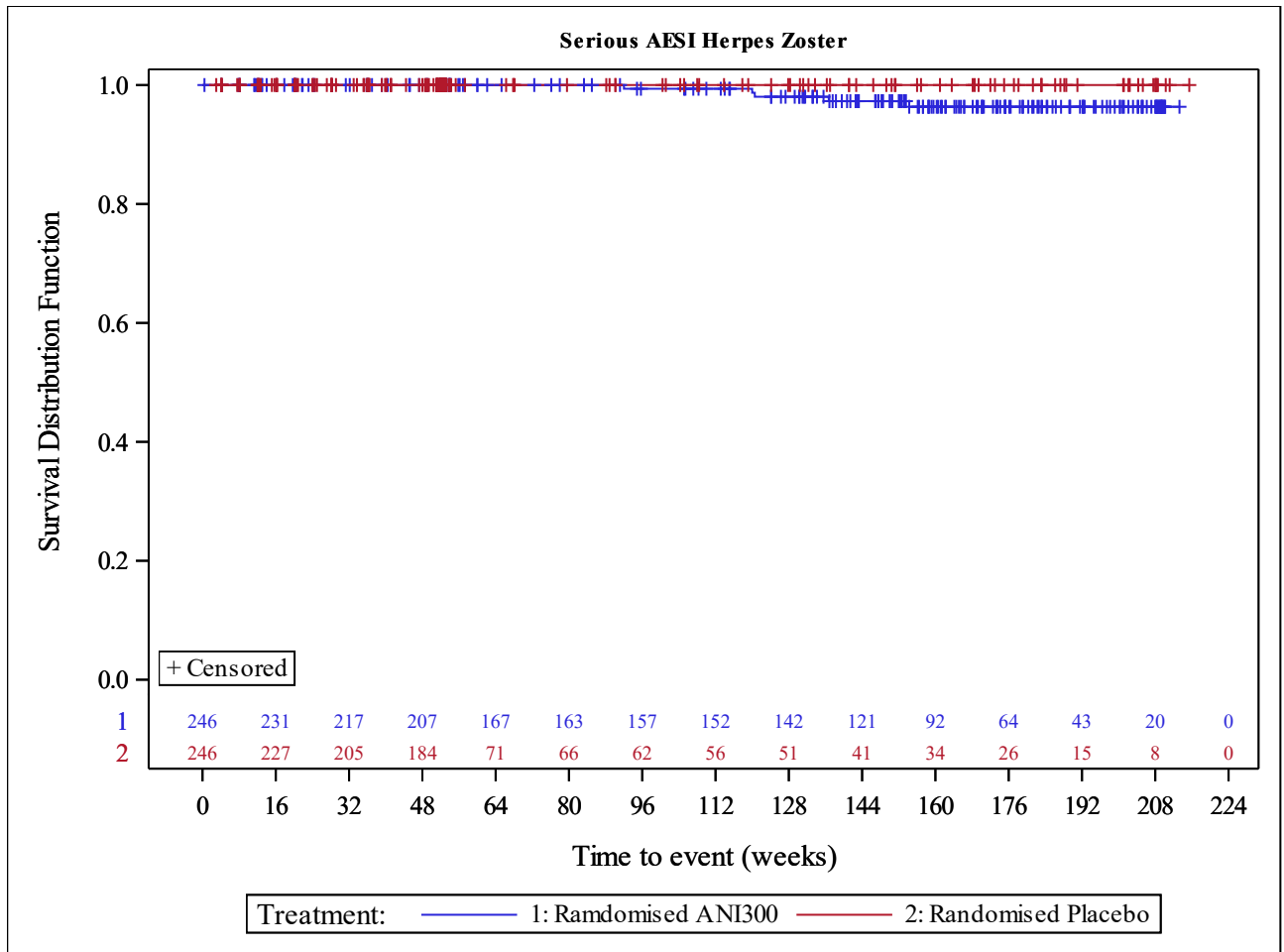


Abbildung 4-178: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt schwerwiegender Herpes Zoster (TULIP SLE LTE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente)

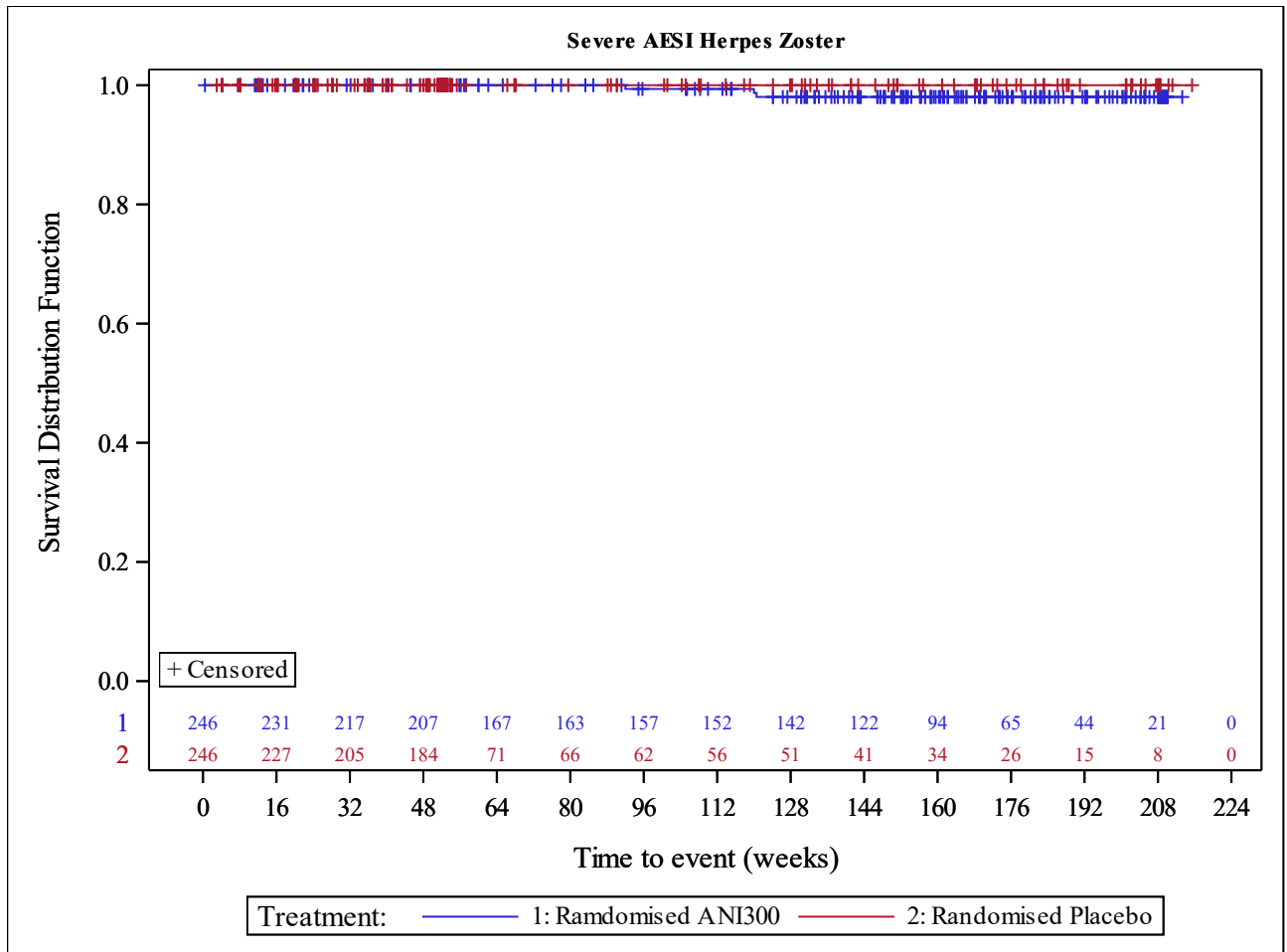


Abbildung 4-179: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt schwerer Herpes Zoster (TULIP SLE LTE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente)

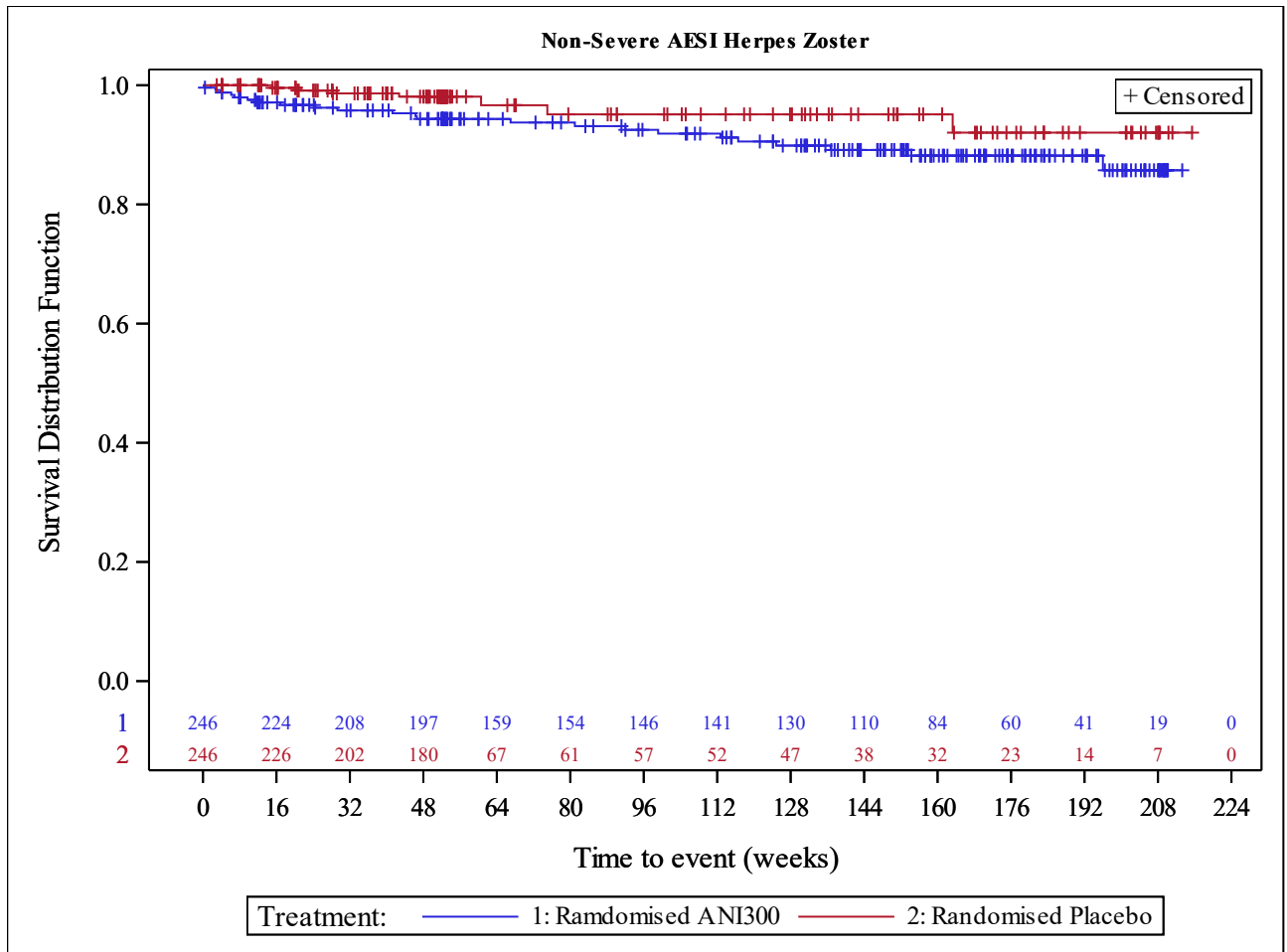


Abbildung 4-180: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt nicht schwerer Herpes Zoster (TULIP SLE LTE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente)

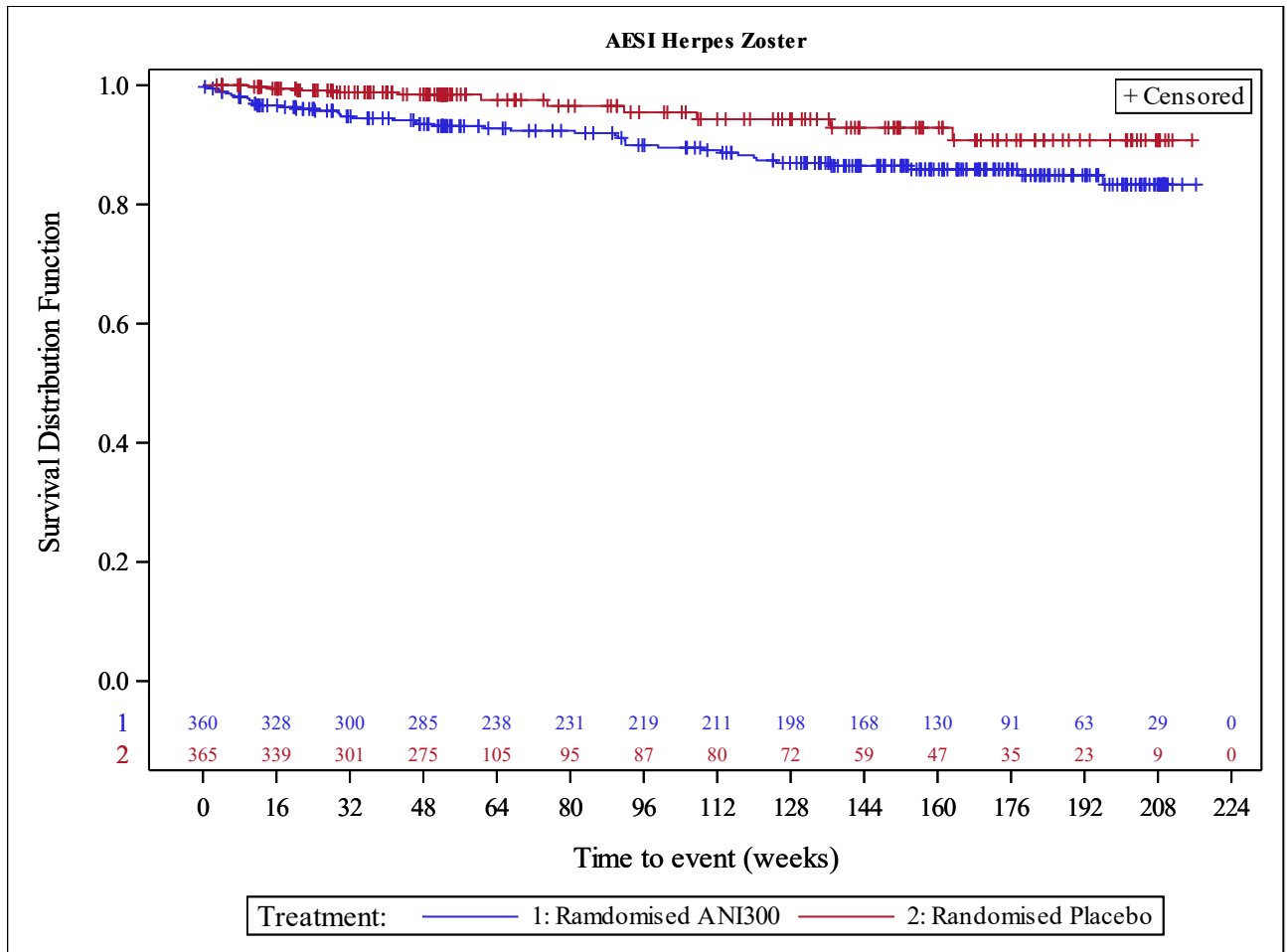


Abbildung 4-181: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Herpes Zoster (TULIP SLE LTE, ITT-Population)



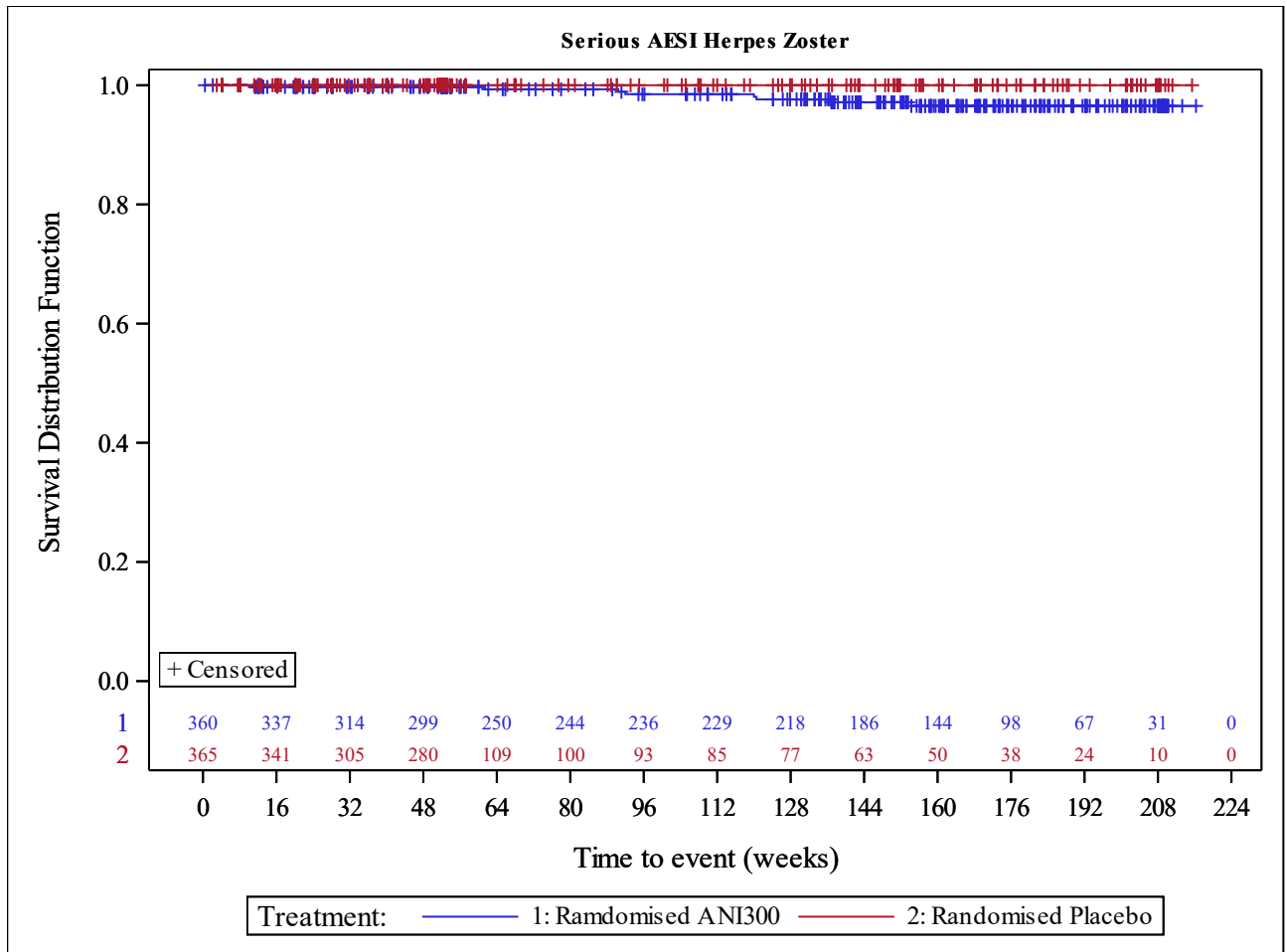


Abbildung 4-182: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt schwerwiegender Herpes Zoster (TULIP SLE LTE, ITT-Population)

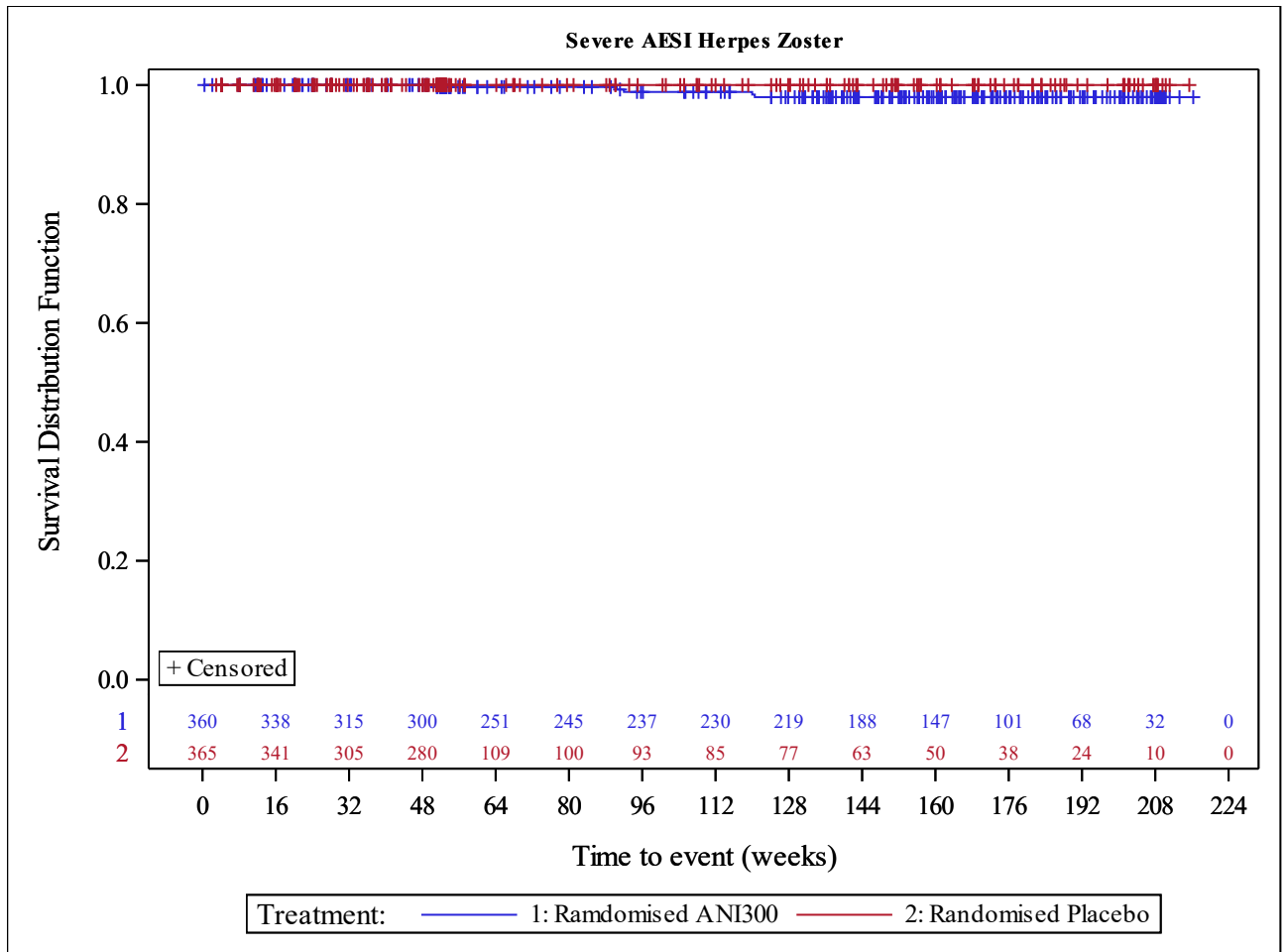


Abbildung 4-183: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt schwerer Herpes Zoster (TULIP SLE LTE, ITT-Population)

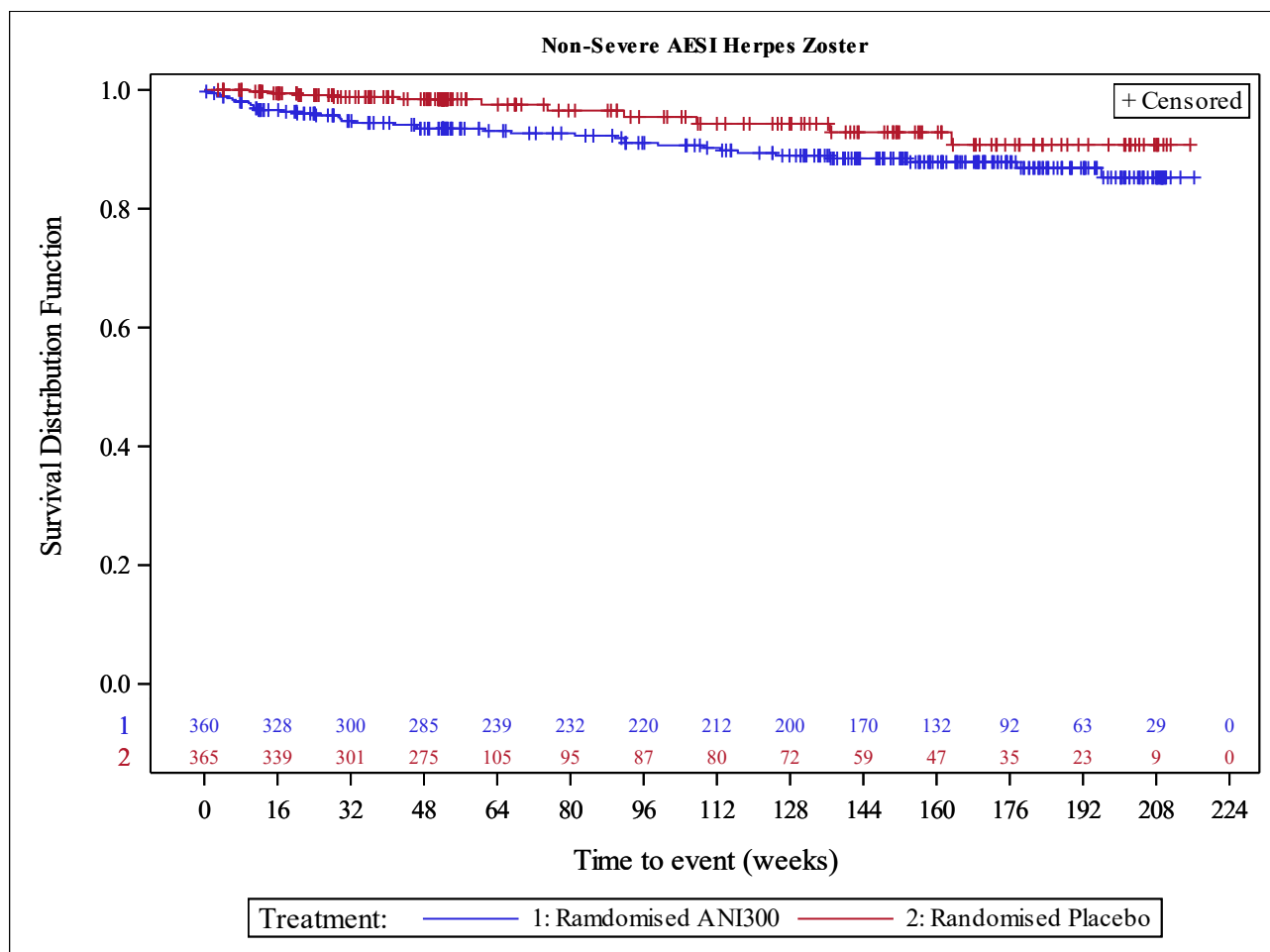


Abbildung 4-184: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt nicht schwerer Herpes Zoster (TULIP SLE LTE, ITT-Population)

Tabelle 4-196: Ergebnisse für Bösartiger Tumor aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, TULIP-1, TULIP-2, MUSE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente)

Studie	Anifrolumab-Arm		zVT-Arm		Behandlungseffekt	
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI]; p-Wert RD [95%-KI]; p-Wert	CMH [95%-KI] p-Wert
<b>UE von speziellem Interesse – Bösartiger Tumor</b>						
TULIP-1+ TULIP-2+ MUSE	315	2 (0,6)	321	2 (0,6)	1,02 [0,18; 5,87], 0,9779 1,02 [0,18; 5,95], 0,9788 0,01 [-1,23; 1,25], 0,9864	N.B. [N.B.; N.B.] N.B.

Studie	Anifrolumab-Arm		zVT-Arm		Behandlungseffekt	
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI]; p-Wert RD [95%-KI]; p-Wert	CMH [95%-KI] p-Wert
TULIP-1	127	1 (0,8)	125	1 (0,8)	0,98 [0,06; 15,56], 0,9910 0,98 [0,06; 15,91], 0,9910 -0,01 [-2,20; 2,18], 0,9910	-0,08 [-6,49; 6,33] 0,9804
TULIP-2	119	0 (0,0)	121	1 (0,8)	0,34 [0,01; 8,24], 0,5062 0,34 [0,01; 8,33], 0,5057 -0,83 [-2,44; 0,79], 0,3153	-0,88 [-7,55; 5,80] 0,7968
MUSE	69	1 (1,4)	75	0 (0,0)	3,26 [0,13; 78,65], 0,4673 3,31 [0,13; 82,53], 0,4663 1,45 [-1,37; 4,27], 0,3138	N.B. [N.B.; N.B.] N.B.
<b>SUE von speziellem Interesse – Bösartiger Tumor</b>						
TULIP-1+ TULIP-2+ MUSE	315	2 (0,6)	321	1 (0,3)	1,48 [0,24; 9,35], 0,6742 1,49 [0,23; 9,51], 0,6743 0,33 [-0,75; 1,40], 0,5495	N.B. [N.B.; N.B.] N.B.
TULIP-1	127	1 (0,8)	125	0 (0,0)	2,95 [0,12; 71,81], 0,5060 2,98 [0,12; 73,76], 0,5055 0,79 [-0,75; 2,32], 0,3154	0,69 [-5,57; 6,95] 0,8289
TULIP-2	119	0 (0,0)	121	1 (0,8)	0,34 [0,01; 8,24], 0,5062 0,34 [0,01; 8,33], 0,5057 -0,83 [-2,44; 0,79], 0,3153	-0,88 [-7,55; 5,80] 0,7968
MUSE	69	1 (1,4)	75	0 (0,0)	3,26 [0,13; 78,65], 0,4673 3,31 [0,13; 82,53], 0,4663 1,45 [-1,37; 4,27], 0,3138	N.B. [N.B.; N.B.] N.B.
<b>Schwere UE von speziellem Interesse – Bösartiger Tumor</b>						
TULIP-1+ TULIP-2+ MUSE	315	1 (0,3)	321	0 (0,0)	3,26 [0,13; 78,65], 0,4673 3,31 [0,13; 82,53], 0,4663 0,33 [-0,30; 0,96], 0,3089	N.B. [N.B.; N.B.] N.B.
TULIP-1	127	0 (0,0)	125	0 (0,0)	N.B. [N.B.; N.B.], N.B. N.B. [N.B.; N.B.], N.B. N.B. [N.B.; N.B.], N.B.	0,00 [-6,17; 6,17] 1,0000
TULIP-2	119	0 (0,0)	121	0 (0,0)	N.B. [N.B.; N.B.], N.B. N.B. [N.B.; N.B.], N.B. N.B. [N.B.; N.B.], N.B.	0,00 [-6,50; 6,50] 1,0000
MUSE	69	1 (1,4)	75	0 (0,0)	3,26 [0,13; 78,65], 0,4673 3,31 [0,13; 82,53], 0,4663 1,45 [-1,37; 4,27], 0,3138	N.B. [N.B.; N.B.] N.B.
<b>Nicht schwere UE von speziellem Interesse – Bösartiger Tumor</b>						
TULIP-1+ TULIP-2+ MUSE	315	1 (0,3)	321	2 (0,6)	0,62 [0,08; 5,03], 0,6574 0,62 [0,08; 5,08], 0,6567 -0,32 [-1,38; 0,74], 0,5583	N.B. [N.B.; N.B.] N.B.
TULIP-1	127	1 (0,8)	125	1 (0,8)	0,98 [0,06; 15,56], 0,9910 0,98 [0,06; 15,91], 0,9910 -0,01 [-2,20; 2,18], 0,9910	-0,08 [-6,49; 6,33] 0,9804

Studie	Anifrolumab-Arm		zVT-Arm		Behandlungseffekt	
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI]; p-Wert RD [95%-KI]; p-Wert	CMH [95%-KI] p-Wert
TULIP-2	119	0 (0,0)	121	1 (0,8)	0,34 [0,01; 8,24], 0,5062 0,34 [0,01; 8,33], 0,5057 -0,83 [-2,44; 0,79], 0,3153	-0,88 [-7,55; 5,80] 0,7968
MUSE	69	0 (0,0)	75	0 (0,0)	N.B. [N.B.; N.B.], N.B. N.B. [N.B.; N.B.], N.B. N.B. [N.B.; N.B.], N.B.	N.B. [N.B.; N.B.] N.B.

CMH: Cochran-Mantel Haenszel; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; N.B.: Nicht berechenbar; OR: *Odds Ratio*; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SUE: Schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschtes Ereignis; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.

Tabelle 4-197: Ergebnisse für Bösartiger Tumor aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, TULIP-1, TULIP-2, MUSE, ITT-Population)

Studie	Anifrolumab-Arm		zVT-Arm		Behandlungseffekt	
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI]; p-Wert RD [95%-KI]; p-Wert	CMH [95%-KI] p-Wert
<b>UE von speziellem Interesse – Bösartiger Tumor</b>						
TULIP-1+ TULIP-2+ MUSE	459	4 (0,9)	467	2 (0,4)	1,77 [0,36; 8,71], 0,4839 1,77 [0,36; 8,84], 0,4842 0,44 [-0,59; 1,48], 0,4005	N.B. [N.B.; N.B.] N.B.
TULIP-1	180	3 (1,7)	184	1 (0,5)	3,07 [0,32; 29,21], 0,3298 3,10 [0,32; 30,10], 0,3289 1,12 [-1,03; 3,27], 0,3061	1,09 [-3,72; 5,90] 0,6564
TULIP-2	180	0 (0,0)	182	1 (0,5)	0,34 [0,01; 8,22], 0,5045 0,34 [0,01; 8,28], 0,5041 -0,55 [-1,62; 0,52], 0,3160	-0,57 [-5,12; 3,97] 0,8049
MUSE	99	1 (1,0)	101	0 (0,0)	3,06 [0,13; 74,23], 0,4918 3,09 [0,12; 76,80], 0,4911 1,01 [-0,96; 2,98], 0,3149	N.B. [N.B.; N.B.] N.B.
<b>SUE von speziellem Interesse – Bösartiger Tumor</b>						
TULIP-1+ TULIP-2+ MUSE	459	2 (0,4)	467	1 (0,2)	1,47 [0,23; 9,28], 0,6826 1,47 [0,23; 9,38], 0,6827 0,22 [-0,51; 0,96], 0,5549	N.B. [N.B.; N.B.] N.B.
TULIP-1	180	1 (0,6)	184	0 (0,0)	3,07 [0,13; 74,78], 0,4917 3,08 [0,12; 76,19], 0,4913 0,56 [-0,53; 1,64], 0,3160	0,50 [-3,99; 4,99] 0,8272
TULIP-2	180	0 (0,0)	182	1 (0,5)	0,34 [0,01; 8,22], 0,5045 0,34 [0,01; 8,28], 0,5041 -0,55 [-1,62; 0,52], 0,3160	-0,57 [-5,12; 3,97] 0,8049

Studie	Anifrolumab-Arm		zVT-Arm		Behandlungseffekt	
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI]; p-Wert RD [95%-KI]; p-Wert	CMH [95%-KI] p-Wert
MUSE	99	1 (1,0)	101	0 (0,0)	3,06 [0,13; 74,23], 0,4918 3,09 [0,12; 76,80], 0,4911 1,01 [-0,96; 2,98], 0,3149	N.B. [N.B.; N.B.] N.B.
<b>Schwere UE von speziellem Interesse – Bösartiger Tumor</b>						
TULIP-1+ TULIP-2+ MUSE	459	1 (0,2)	467	0 (0,0)	3,06 [0,13; 74,23], 0,4918 3,09 [0,12; 76,80], 0,4911 0,22 [-0,21; 0,64], 0,3165	N.B. [N.B.; N.B.] N.B.
TULIP-1	180	0 (0,0)	184	0 (0,0)	N.B. [N.B.; N.B.], N.B. N.B. [N.B.; N.B.], N.B. N.B. [N.B.; N.B.], N.B.	0,00 [-4,42; 4,42] 1,0000
TULIP-2	180	0 (0,0)	182	0 (0,0)	N.B. [N.B.; N.B.], N.B. N.B. [N.B.; N.B.], N.B. N.B. [N.B.; N.B.], N.B.	0,00 [-4,43; 4,43] 1,0000
MUSE	99	1 (1,0)	101	0 (0,0)	3,06 [0,13; 74,23], 0,4918 3,09 [0,12; 76,80], 0,4911 1,01 [-0,96; 2,98], 0,3149	N.B. [N.B.; N.B.] N.B.
<b>Nicht schwere UE von speziellem Interesse – Bösartiger Tumor</b>						
TULIP-1+ TULIP-2+ MUSE	459	3 (0,7)	467	2 (0,4)	1,47 [0,23; 9,28], 0,6808 1,47 [0,23; 9,42], 0,6816 0,23 [-0,72; 1,17], 0,6385	N.B. [N.B.; N.B.] N.B.
TULIP-1	180	3 (1,7)	184	1 (0,5)	3,07 [0,32; 29,21], 0,3298 3,10 [0,32; 30,10], 0,3289 1,12 [-1,03; 3,27], 0,3061	1,09 [-3,72; 5,90] 0,6564
TULIP-2	180	0 (0,0)	182	1 (0,5)	0,34 [0,01; 8,22], 0,5045 0,34 [0,01; 8,28], 0,5041 -0,55 [-1,62; 0,52], 0,3160	-0,57 [-5,12; 3,97] 0,8049
MUSE	99	0 (0,0)	101	0 (0,0)	N.B. [N.B.; N.B.], N.B. N.B. [N.B.; N.B.], N.B. N.B. [N.B.; N.B.], N.B.	N.B. [N.B.; N.B.] N.B.

CMH: Cochran-Mantel Haenszel; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; N.B.: Nicht berechenbar; OR: *Odds Ratio*; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SUE: Schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschtes Ereignis; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.

Tabelle 4-198: Ergebnisse für Bösartiger Tumor aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP SLE LTE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente)

Anifrolumab-Arm			zVT-Arm			Behandlungseffekt
N	n (%)	Median (Wochen) [95%-KI]	N	n (%)	Median (Wochen) [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
<b>UE von speziellem Interesse – Bösartiger Tumor</b>						
246	1 (0,4)	N.E. [N.B.; N.B.]	246	3 (1,2)	N.E. [N.B.; N.B.]	0,32 [0,03; 3,06] 0,2954
<b>SUE von speziellem Interesse – Bösartiger Tumor</b>						
246	1 (0,4)	N.E. [N.B.; N.B.]	246	1 (0,4)	N.E. [N.B.; N.B.]	0,99 [0,06; 15,89] 0,9964
<b>Nicht schwere UE von speziellem Interesse – Bösartiger Tumor</b>						
246	1 (0,4)	N.E. [N.B.; N.B.]	246	3 (1,2)	N.E. [N.B.; N.B.]	0,32 [0,03; 3,06] 0,2954
<b>HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; N.B.: Nicht berechenbar; N.E.: Nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SUE: Schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschtes Ereignis; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.</b>						

Tabelle 4-199: Ergebnisse für Bösartiger Tumor aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP SLE LTE, ITT-Population)

Anifrolumab-Arm			zVT-Arm			Behandlungs- effekt
N	n (%)	Median (Wochen) [95%-KI]	N	n (%)	Median (Wochen) [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
<b>UE von speziellem Interesse – Bösartiger Tumor</b>						
360	4 (1,1)	N.E. [N.B.; N.B.]	365	4 (1,1)	N.E. [N.B.; N.B.]	0,80 [0,20; 3,29] 0,7589
<b>SUE von speziellem Interesse – Bösartiger Tumor</b>						
360	1 (0,3)	N.E. [N.B.; N.B.]	365	2 (0,5)	N.E. [N.B.; N.B.]	0,36 [0,03; 4,24] 0,4034
<b>Nicht schwere UE von speziellem Interesse – Bösartiger Tumor</b>						
360	4 (1,1)	N.E. [N.B.; N.B.]	365	4 (1,1)	N.E. [N.B.; N.B.]	0,80 [0,20; 3,29] 0,7589
<b>HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; N.B.: Nicht berechenbar; N.E.: Nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SUE: Schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschtes Ereignis; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.</b>						

Es bestand bei der Meta-Analyse und TULIP SLE LTE in keiner der beiden Populationen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.



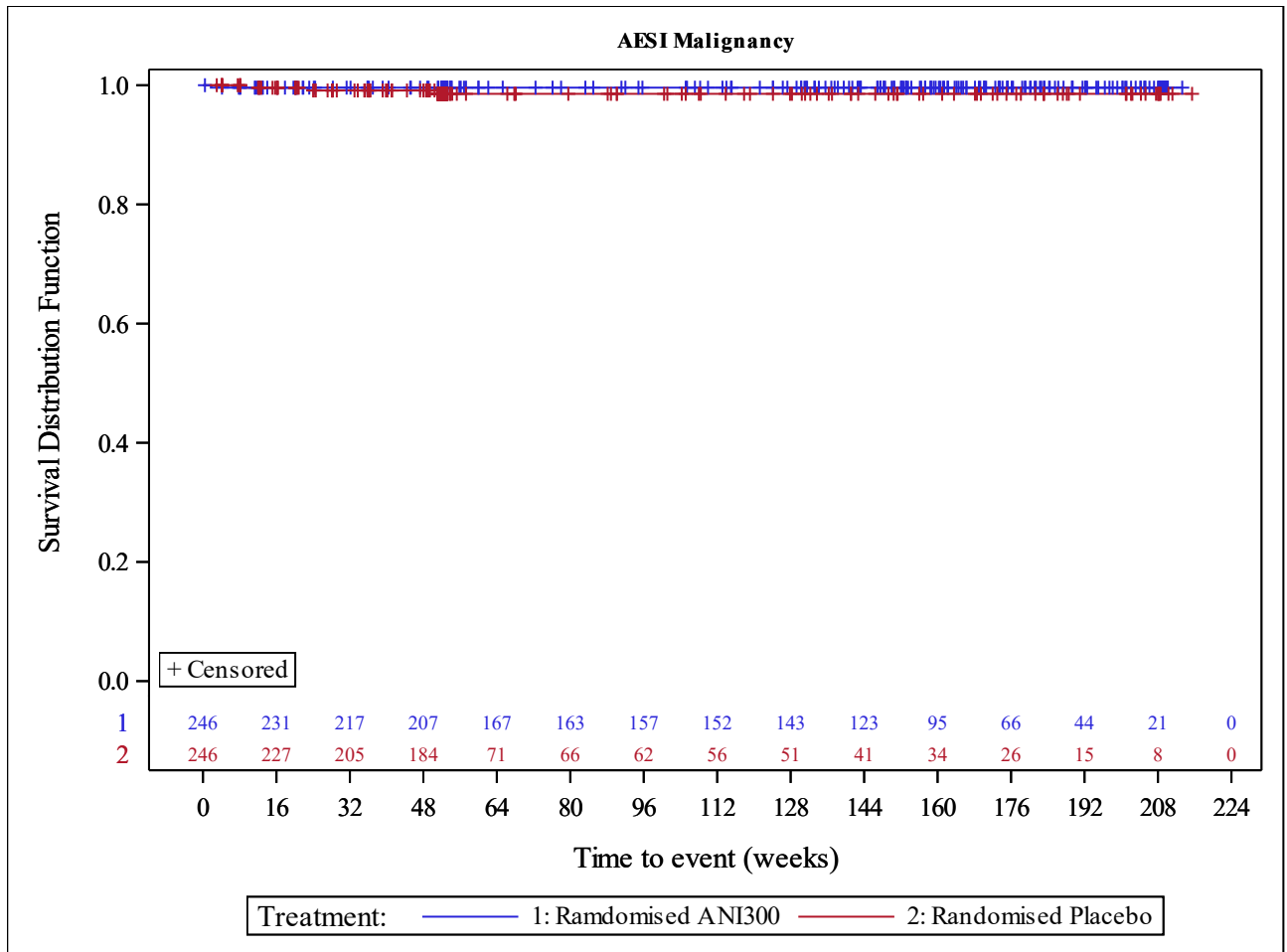


Abbildung 4-185: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt bösartiger Tumor (TULIP SLE LTE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente)

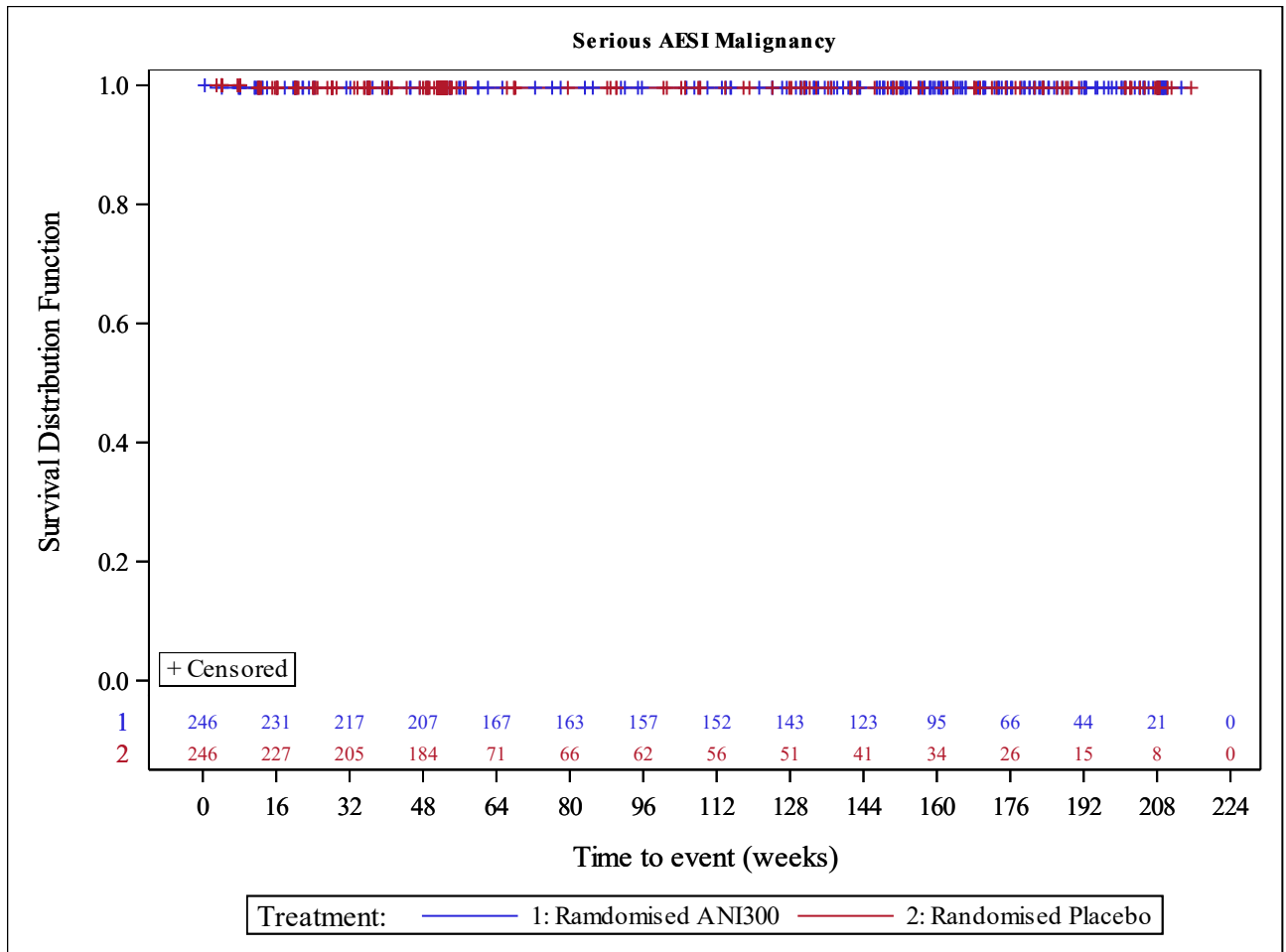


Abbildung 4-186: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt schwerwiegender, bösartiger Tumor (TULIP SLE LTE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente)

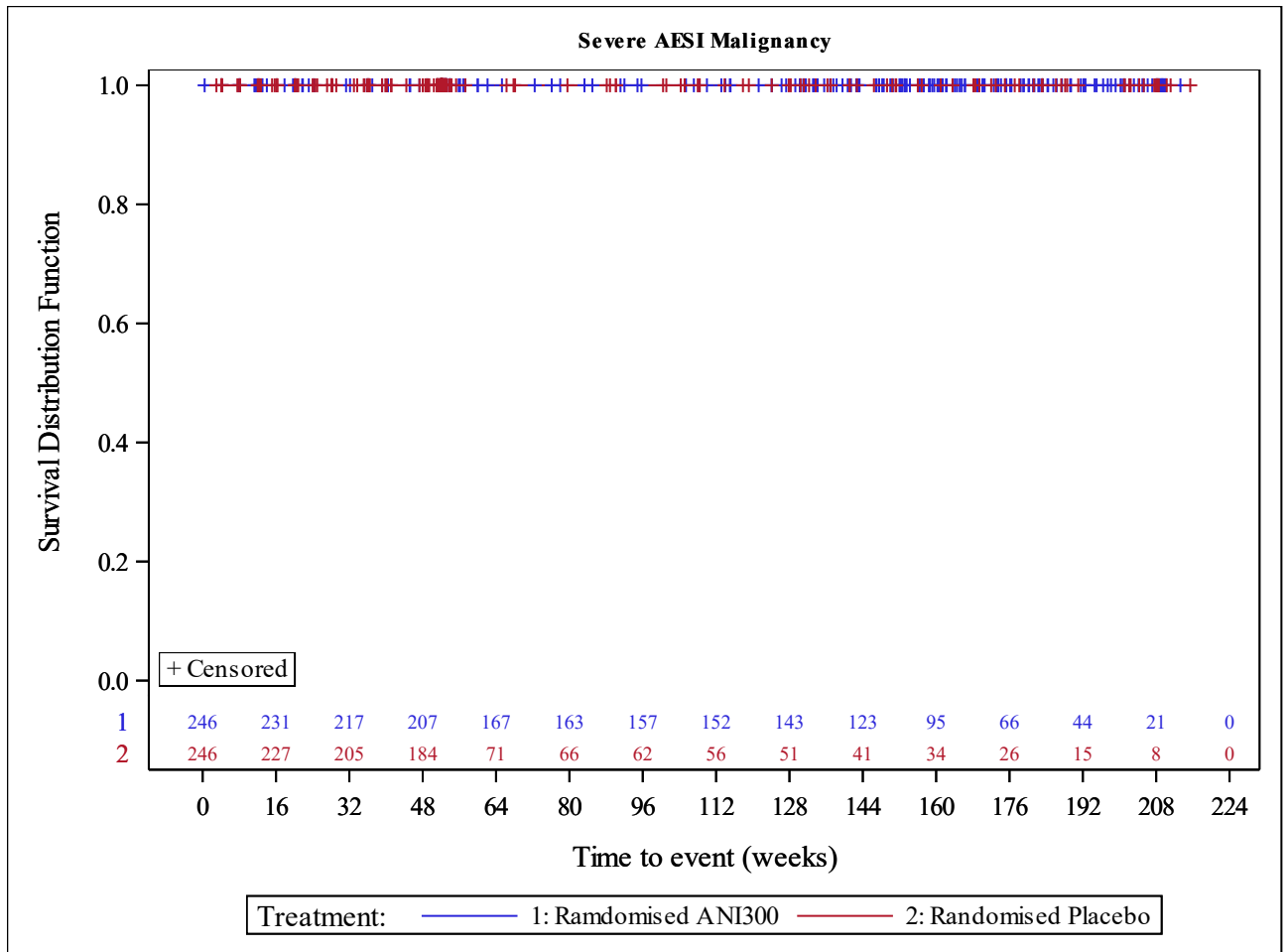


Abbildung 4-187: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt schwerer, bösartiger Tumor (TULIP SLE LTE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente)

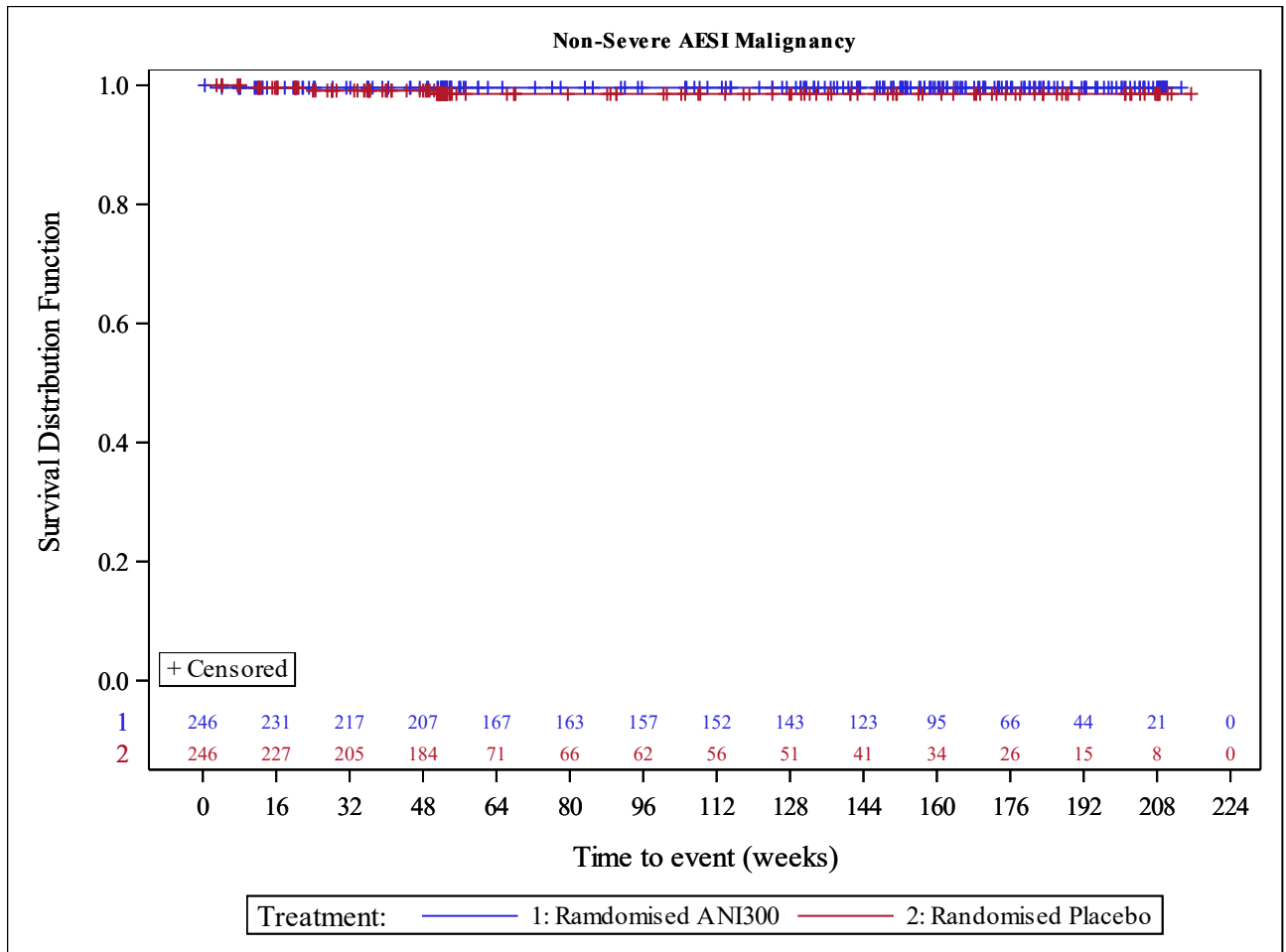


Abbildung 4-188: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt nicht schwerer, bösartiger Tumor (TULIP SLE LTE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente)

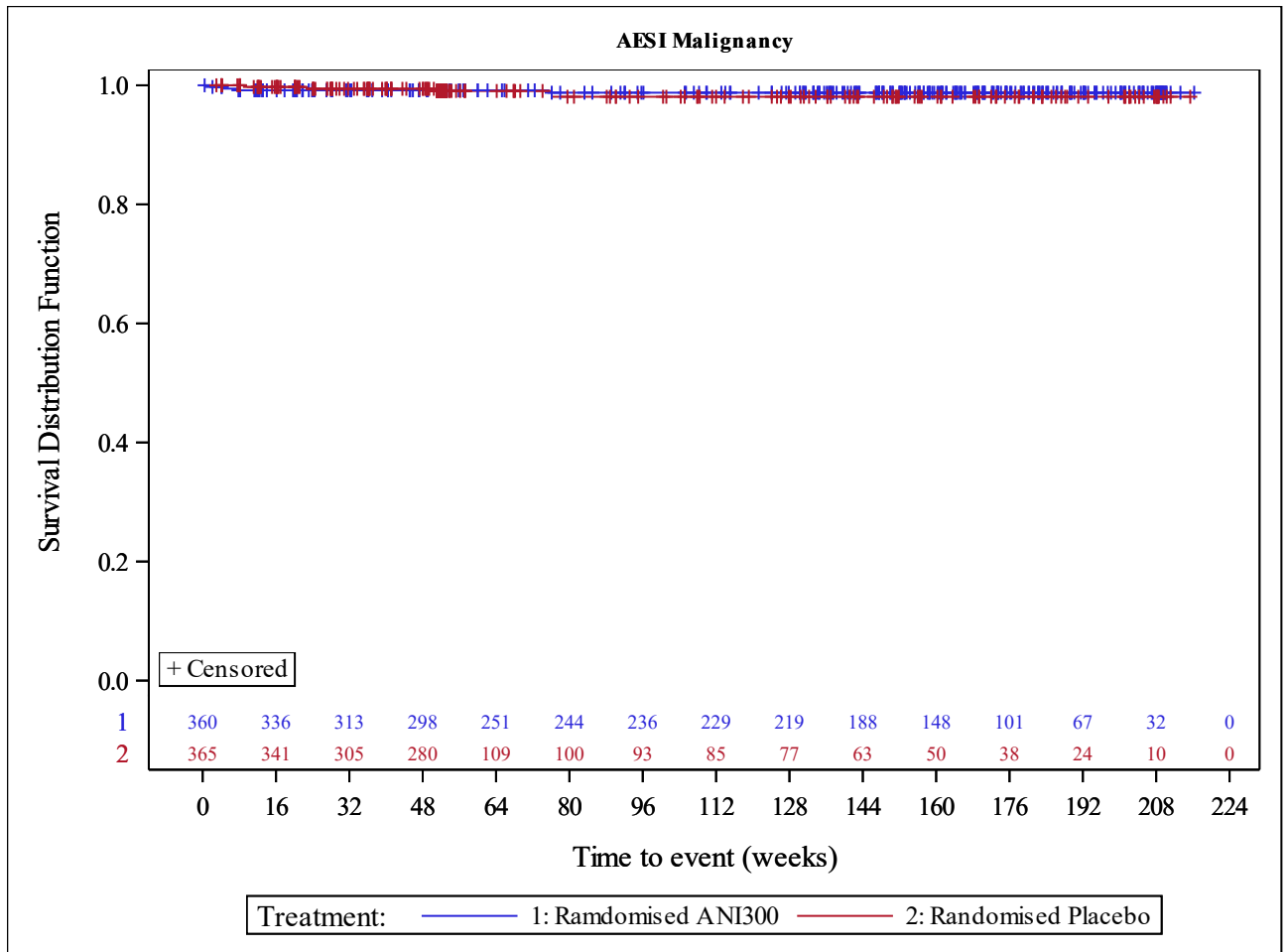


Abbildung 4-189: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt bösartiger Tumor (TULIP SLE LTE, ITT-Population)

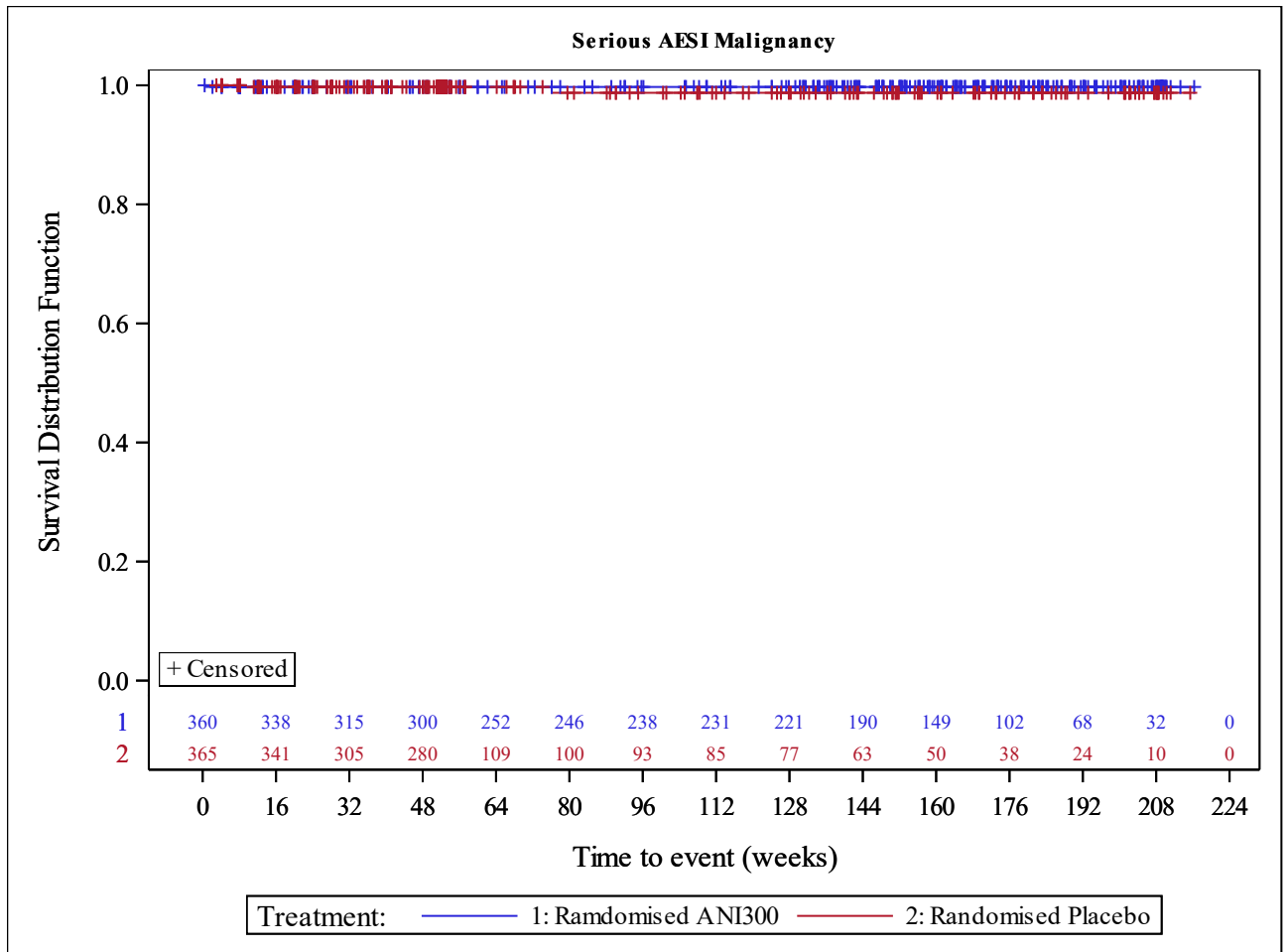


Abbildung 4-190: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt schwerwiegender, bösartiger Tumor (TULIP SLE LTE, ITT-Population)

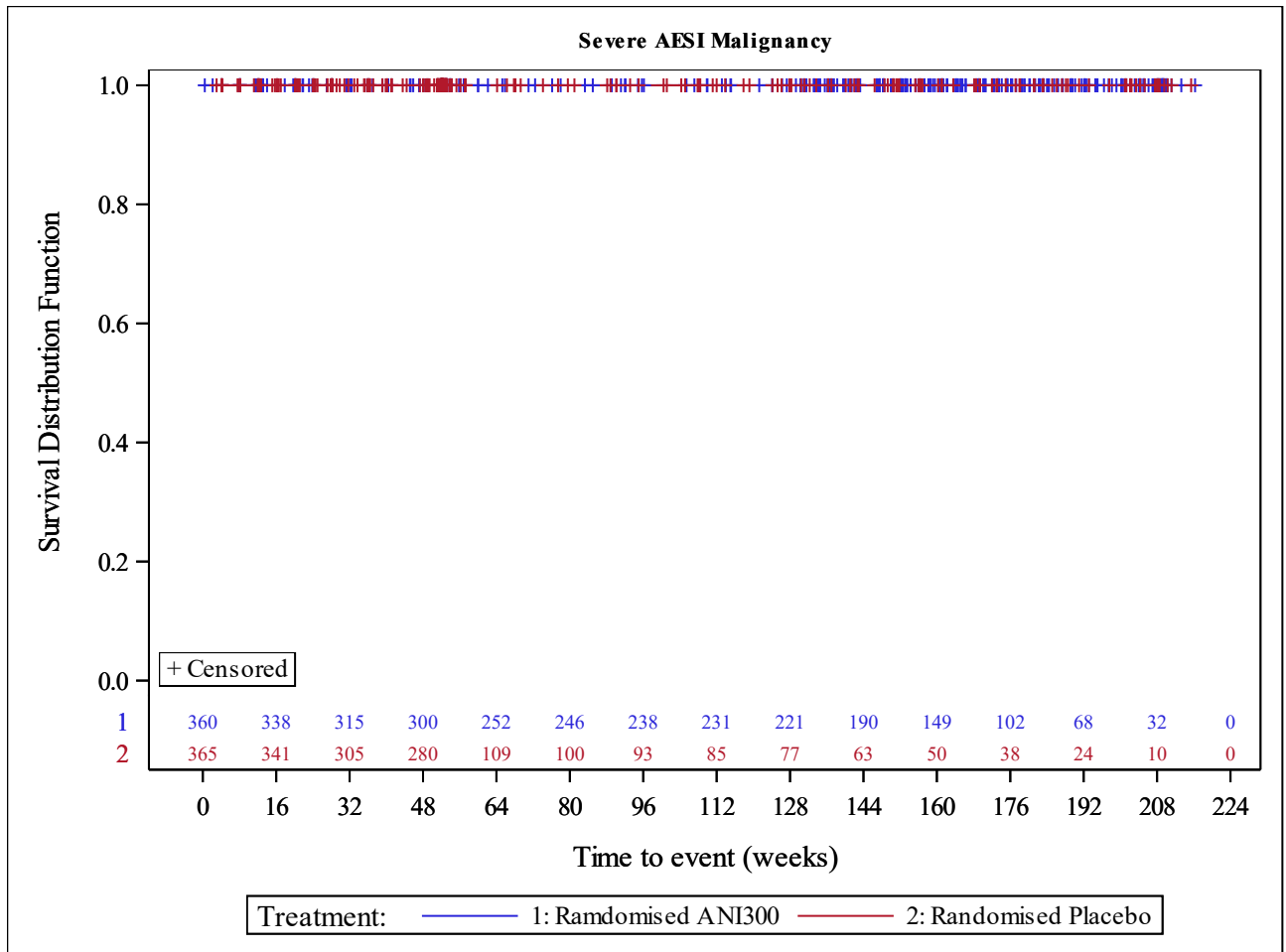


Abbildung 4-191: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt schwerer, bösartiger Tumor (TULIP SLE LTE, ITT-Population)

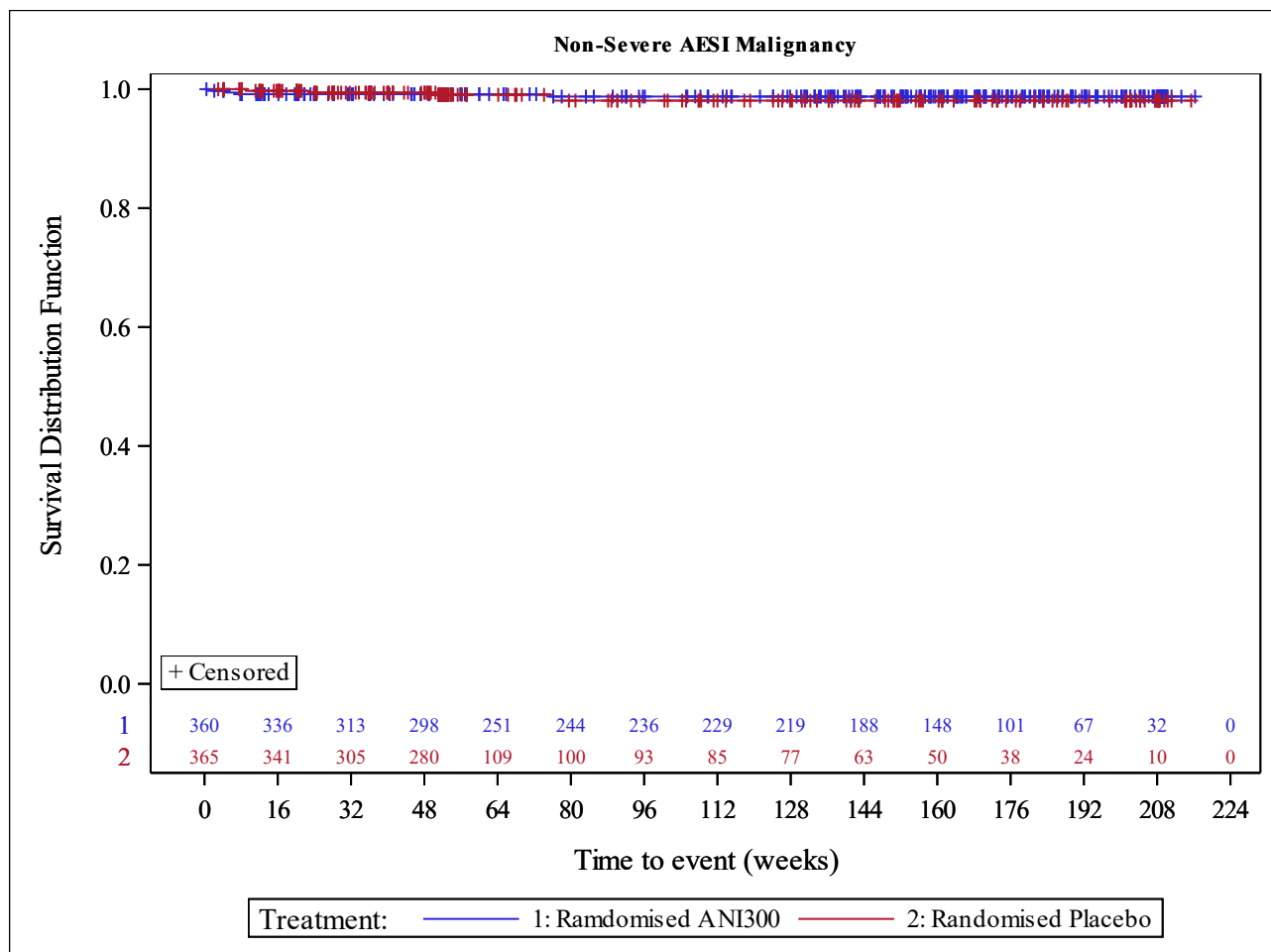


Abbildung 4-192: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt nicht schwerer, bösartiger Tumor (TULIP SLE LTE, ITT-Population)

Tabelle 4-200: Ergebnisse für Influenza aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, TULIP-1, TULIP-2, MUSE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente)

Studie	Anifrolumab-Arm		zVT-Arm		Behandlungseffekt	
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI]; p-Wert RD [95%-KI]; p-Wert	CMH [95%-KI] p-Wert
<b>UE von speziellem Interesse – Influenza</b>						
TULIP-1+ TULIP-2+ MUSE	315	7 (2,2)	321	9 (2,8)	0,81 [0,30; 2,21], 0,6818 0,81 [0,29; 2,27], 0,6816 -0,55 [-2,97; 1,88], 0,6600	N.B. [N.B.; N.B.] N.B.



Studie	Anifrolumab-Arm		zVT-Arm		Behandlungseffekt	
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI]; p-Wert RD [95%-KI]; p-Wert	CMH [95%-KI] p-Wert
TULIP-1	127	1 (0,8)	125	1 (0,8)	0,98 [0,06; 15,56], 0,9910 0,98 [0,06; 15,91], 0,9910 -0,01 [-2,20; 2,18], 0,9910	0,07 [-6,37; 6,51] 0,9832
TULIP-2	119	3 (2,5)	121	6 (5,0)	0,51 [0,13; 1,99], 0,3305 0,50 [0,12; 2,03], 0,3292 -2,44 [-7,22; 2,35], 0,3180	-2,08 [-9,53; 5,36] 0,5835
MUSE	69	3 (4,3)	75	2 (2,7)	1,63 [0,28; 9,47], 0,5860 1,66 [0,27; 10,24], 0,5856 1,68 [-4,36; 7,72], 0,5852	N.B. [N.B.; N.B.] N.B.
<b>SUE von speziellem Interesse – Influenza</b>						
TULIP-1+ TULIP-2+ MUSE	315	2 (0,6)	321	1 (0,3)	1,46 [0,16; 13,12], 0,7332 1,47 [0,16; 13,45], 0,7326 0,34 [-0,74; 1,43], 0,5340	N.B. [N.B.; N.B.] N.B.
TULIP-1	127	0 (0,0)	125	0 (0,0)	N.B. [N.B.; N.B.], N.B. N.B. [N.B.; N.B.], N.B. N.B. [N.B.; N.B.], N.B.	0,00 [-6,17; 6,17] 1,0000
TULIP-2	119	0 (0,0)	121	1 (0,8)	0,34 [0,01; 8,24], 0,5062 0,34 [0,01; 8,33], 0,5057 -0,83 [-2,44; 0,79], 0,3153	-0,71 [-7,33; 5,91] 0,8329
MUSE	69	2 (2,9)	75	0 (0,0)	5,43 [0,27; 111,12], 0,2721 5,59 [0,26; 118,57], 0,2693 2,90 [-1,06; 6,86], 0,1512	N.B. [N.B.; N.B.] N.B.
<b>Schwere UE von speziellem Interesse – Influenza</b>						
TULIP-1+ TULIP-2+ MUSE	315	1 (0,3)	321	1 (0,3)	1,05 [0,11; 10,03], 0,9641 1,05 [0,11; 10,21], 0,9653 0,02 [-0,86; 0,90], 0,9720	N.B. [N.B.; N.B.] N.B.
TULIP-1	127	0 (0,0)	125	0 (0,0)	N.B. [N.B.; N.B.], N.B. N.B. [N.B.; N.B.], N.B. N.B. [N.B.; N.B.], N.B.	0,00 [-6,17; 6,17] 1,0000
TULIP-2	119	0 (0,0)	121	1 (0,8)	0,34 [0,01; 8,24], 0,5062 0,34 [0,01; 8,33], 0,5057 -0,83 [-2,44; 0,79], 0,3153	-0,71 [-7,33; 5,91] 0,8329
MUSE	69	1 (1,4)	75	0 (0,0)	3,26 [0,13; 78,65], 0,4673 3,31 [0,13; 82,53], 0,4663 1,45 [-1,37; 4,27], 0,3138	N.B. [N.B.; N.B.] N.B.
<b>Nicht schwere UE von speziellem Interesse – Influenza</b>						
TULIP-1+ TULIP-2+ MUSE	315	7 (2,2)	321	8 (2,5)	0,91 [0,33; 2,52], 0,8522 0,90 [0,32; 2,59], 0,8516 -0,23 [-2,59; 2,12], 0,8462	N.B. [N.B.; N.B.] N.B.
TULIP-1	127	1 (0,8)	125	1 (0,8)	0,98 [0,06; 15,56], 0,9910 0,98 [0,06; 15,91], 0,9910 -0,01 [-2,20; 2,18], 0,9910	0,07 [-6,37; 6,51] 0,9832

Studie	Anifrolumab-Arm		zVT-Arm		Behandlungseffekt	
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI]; p-Wert RD [95%-KI]; p-Wert	CMH [95%-KI] p-Wert
TULIP-2	119	3 (2,5)	121	5 (4,1)	0,61 [0,15; 2,50], 0,4918 0,60 [0,14; 2,57], 0,4912 -1,61 [-6,14; 2,92], 0,4856	-1,37 [-8,74; 5,99] 0,7153
MUSE	69	3 (4,3)	75	2 (2,7)	1,63 [0,28; 9,47], 0,5860 1,66 [0,27; 10,24], 0,5856 1,68 [-4,36; 7,72], 0,5852	N.B. [N.B.; N.B.] N.B.

CMH: Cochran-Mantel Haenszel; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; N.B.: Nicht berechenbar; OR: *Odds Ratio*; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SUE: Schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschtes Ereignis; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.

Tabelle 4-201: Ergebnisse für Influenza aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, TULIP-1, TULIP-2, MUSE, ITT-Population)

Studie	Anifrolumab-Arm		zVT-Arm		Behandlungseffekt	
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI]; p-Wert RD [95%-KI]; p-Wert	CMH [95%-KI] p-Wert
<b>UE von speziellem Interesse – Influenza</b>						
TULIP-1+ TULIP-2+ MUSE	459	12 (2,6)	467	10 (2,1)	1,17 [0,49; 2,80], 0,7279 1,17 [0,48; 2,88], 0,7269 0,47 [-1,49; 2,43], 0,6383	N.B. [N.B.; N.B.] N.B.
TULIP-1	180	2 (1,1)	184	2 (1,1)	1,02 [0,15; 7,18], 0,9824 1,02 [0,14; 7,34], 0,9824 0,02 [-2,12; 2,17], 0,9824	0,03 [-4,78; 4,84] 0,9904
TULIP-2	180	4 (2,2)	182	6 (3,3)	0,67 [0,19; 2,35], 0,5357 0,67 [0,18; 2,40], 0,5354 -1,07 [-4,45; 2,30], 0,5322	-0,93 [-6,24; 4,37] 0,7306
MUSE	99	6 (6,1)	101	2 (2,0)	3,06 [0,63; 14,80], 0,1642 3,19 [0,63; 16,22], 0,1614 4,08 [-1,35; 9,51], 0,1407	N.B. [N.B.; N.B.] N.B.
<b>SUE von speziellem Interesse – Influenza</b>						
TULIP-1+ TULIP-2+ MUSE	459	2 (0,4)	467	1 (0,2)	1,41 [0,16; 12,69], 0,7580 1,42 [0,16; 12,90], 0,7579 0,22 [-0,51; 0,96], 0,5552	N.B. [N.B.; N.B.] N.B.
TULIP-1	180	0 (0,0)	184	0 (0,0)	N.B. [N.B.; N.B.], N.B. N.B. [N.B.; N.B.], N.B. N.B. [N.B.; N.B.], N.B.	0,00 [-4,42; 4,42] 1,0000
TULIP-2	180	0 (0,0)	182	1 (0,5)	0,34 [0,01; 8,22], 0,5045 0,34 [0,01; 8,28], 0,5041 -0,55 [-1,62; 0,52], 0,3160	-0,52 [-5,05; 4,01] 0,8226

Studie	Anifrolumab-Arm		zVT-Arm		Behandlungseffekt	
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI]; p-Wert RD [95%-KI]; p-Wert	CMH [95%-KI] p-Wert
MUSE	99	2 (2,0)	101	0 (0,0)	5,10 [0,25; 104,90], 0,2910 5,21 [0,25; 109,80], 0,2890 2,02 [-0,75; 4,79], 0,1531	N.B. [N.B.; N.B.] N.B.
<b>Schwere UE von speziellem Interesse – Influenza</b>						
TULIP-1+ TULIP-2+ MUSE	459	1 (0,2)	467	1 (0,2)	1,02 [0,11; 9,72], 0,9881 1,02 [0,10; 9,83], 0,9890 0,00 [-0,60; 0,60], 0,9913	N.B. [N.B.; N.B.] N.B.
TULIP-1	180	0 (0,0)	184	0 (0,0)	N.B. [N.B.; N.B.], N.B. N.B. [N.B.; N.B.], N.B. N.B. [N.B.; N.B.], N.B.	0,00 [-4,42; 4,42] 1,0000
TULIP-2	180	0 (0,0)	182	1 (0,5)	0,34 [0,01; 8,22], 0,5045 0,34 [0,01; 8,28], 0,5041 -0,55 [-1,62; 0,52], 0,3160	-0,52 [-5,05; 4,01] 0,8226
MUSE	99	1 (1,0)	101	0 (0,0)	3,06 [0,13; 74,23], 0,4918 3,09 [0,12; 76,80], 0,4911 1,01 [-0,96; 2,98], 0,3149	N.B. [N.B.; N.B.] N.B.
<b>Nicht schwere UE von speziellem Interesse – Influenza</b>						
TULIP-1+ TULIP-2+ MUSE	459	12 (2,6)	467	9 (1,9)	1,30 [0,53; 3,17], 0,5639 1,31 [0,53; 3,26], 0,5638 0,69 [-1,23; 2,60], 0,4837	N.B. [N.B.; N.B.] N.B.
TULIP-1	180	2 (1,1)	184	2 (1,1)	1,02 [0,15; 7,18], 0,9824 1,02 [0,14; 7,34], 0,9824 0,02 [-2,12; 2,17], 0,9824	0,03 [-4,78; 4,84] 0,9904
TULIP-2	180	4 (2,2)	182	5 (2,7)	0,81 [0,22; 2,96], 0,7489 0,80 [0,21; 3,05], 0,7488 -0,53 [-3,73; 2,68], 0,7482	-0,41 [-5,65; 4,82] 0,8767
MUSE	99	6 (6,1)	101	2 (2,0)	3,06 [0,63; 14,80], 0,1642 3,19 [0,63; 16,22], 0,1614 4,08 [-1,35; 9,51], 0,1407	N.B. [N.B.; N.B.] N.B.
CMH: Cochran-Mantel Haenszel; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; N.B.: Nicht berechenbar; OR: <i>Odds Ratio</i> ; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SUE: Schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschtes Ereignis; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.						

Tabelle 4-202: Ergebnisse für Influenza aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP SLE LTE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente)

Anifrolumab-Arm			zVT-Arm			Behandlungs- effekt
N	n (%)	Median (Wochen) [95%-KI]	N	n (%)	Median (Wochen) [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
<b>UE von speziellem Interesse – Influenza</b>						
246	12 (4,9)	N.E. [N.B.; N.B.]	246	9 (3,7)	N.E. [N.B.; N.B.]	0,81 [0,33; 1,97] 0,6447
<b>SUE von speziellem Interesse – Influenza</b>						
246	1 (0,4)	N.E. [N.B.; N.B.]	246	1 (0,4)	N.E. [N.B.; N.B.]	0,59 [0,03; 10,35] 0,7147
<b>Schwere UE von speziellem Interesse – Influenza</b>						
246	1 (0,4)	N.E. [N.B.; N.B.]	246	1 (0,4)	N.E. [N.B.; N.B.]	0,59 [0,03; 10,35] 0,7147
<b>Nicht schwere UE von speziellem Interesse – Influenza</b>						
246	11 (4,5)	N.E. [N.B.; N.B.]	246	9 (3,7)	N.E. [N.B.; N.B.]	0,76 [0,31; 1,87] 0,5481
HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; N.B.: Nicht berechenbar; N.E.: Nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SUE: Schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschtes Ereignis; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.						

Tabelle 4-203: Ergebnisse für Influenza aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP SLE LTE, ITT-Population)

Anifrolumab-Arm			zVT-Arm			Behandlungs- effekt
N	n (%)	Median (Wochen) [95%-KI]	N	n (%)	Median (Wochen) [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
<b>UE von speziellem Interesse – Influenza</b>						
360	20 (5,6)	N.E. [N.B.; N.B.]	365	11 (3,0)	N.E. [N.B.; N.B.]	1,08 [0,51; 2,30] 0,8411
<b>SUE von speziellem Interesse – Influenza</b>						
360	2 (0,6)	N.E. [N.B.; N.B.]	365	1 (0,3)	N.E. [N.B.; N.B.]	1,04 [0,09; 12,36] 0,9726
<b>Schwere UE von speziellem Interesse – Influenza</b>						
360	2 (0,6)	N.E. [N.B.; N.B.]	365	1 (0,3)	N.E. [N.B.; N.B.]	1,07 [0,09; 12,58] 0,9588
<b>Nicht schwere UE von speziellem Interesse – Influenza</b>						
360	19 (5,3)	N.E. [N.B.; N.B.]	365	11 (3,0)	N.E. [N.B.; N.B.]	1,04 [0,48; 2,23] 0,9214
HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; N.B.: Nicht berechenbar; N.E.: Nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SUE: Schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschtes Ereignis; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.						

Es bestand bei der Meta-Analyse und TULIP SLE LTE in keiner der beiden Populationen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

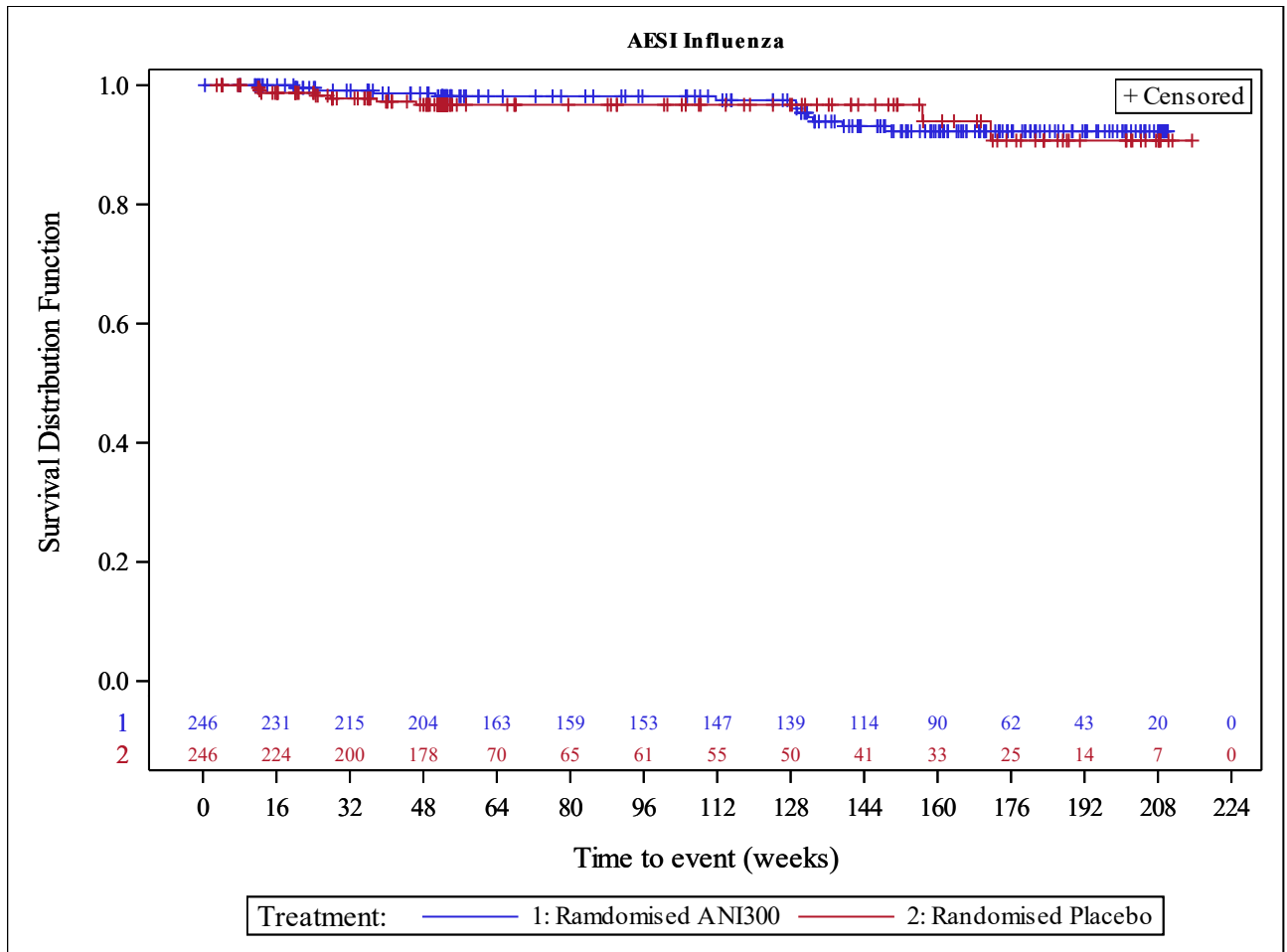


Abbildung 4-193: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Influenza (TULIP SLE LTE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente)

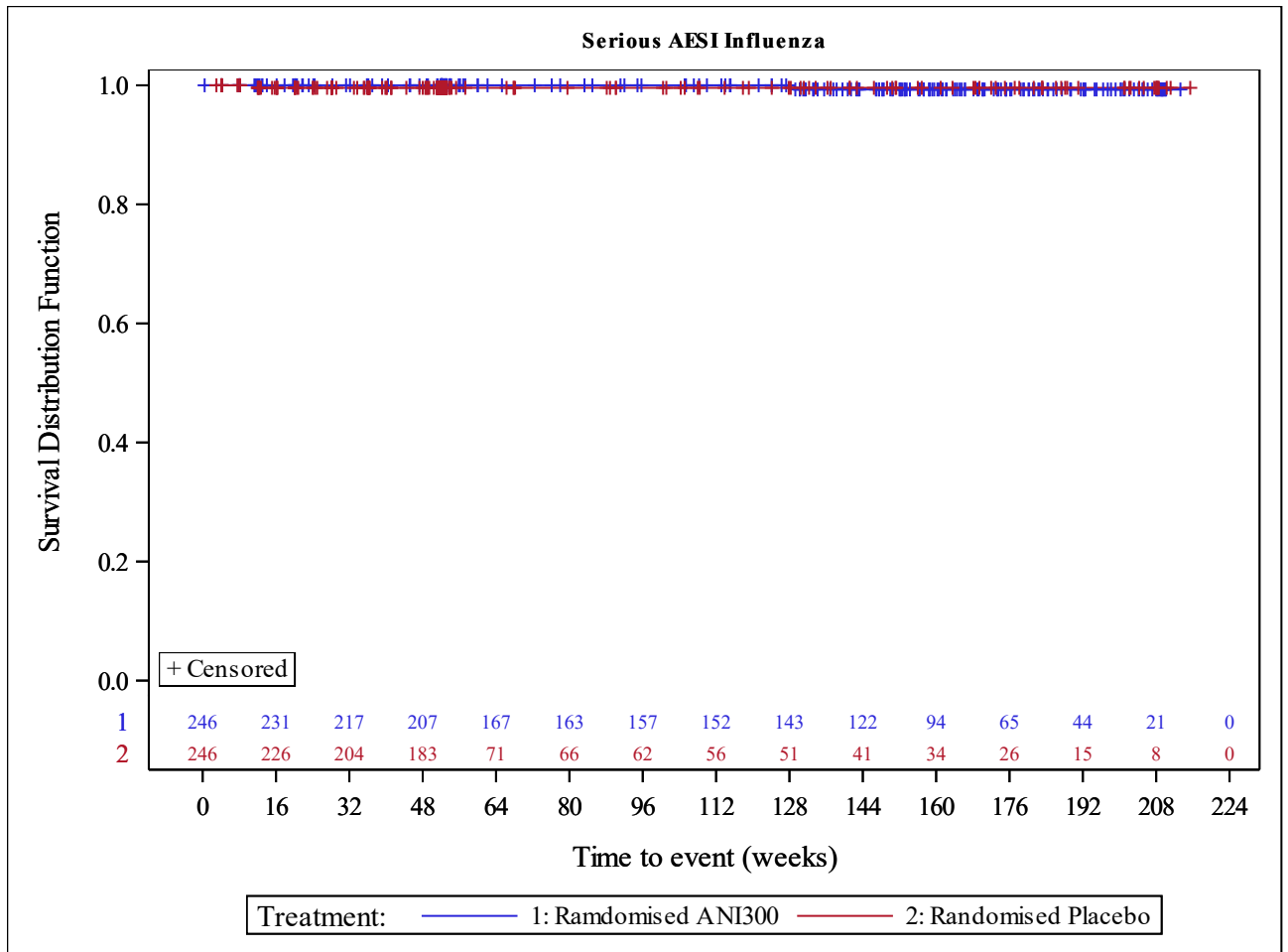


Abbildung 4-194: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt schwerwiegende Influenza (TULIP SLE LTE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente)

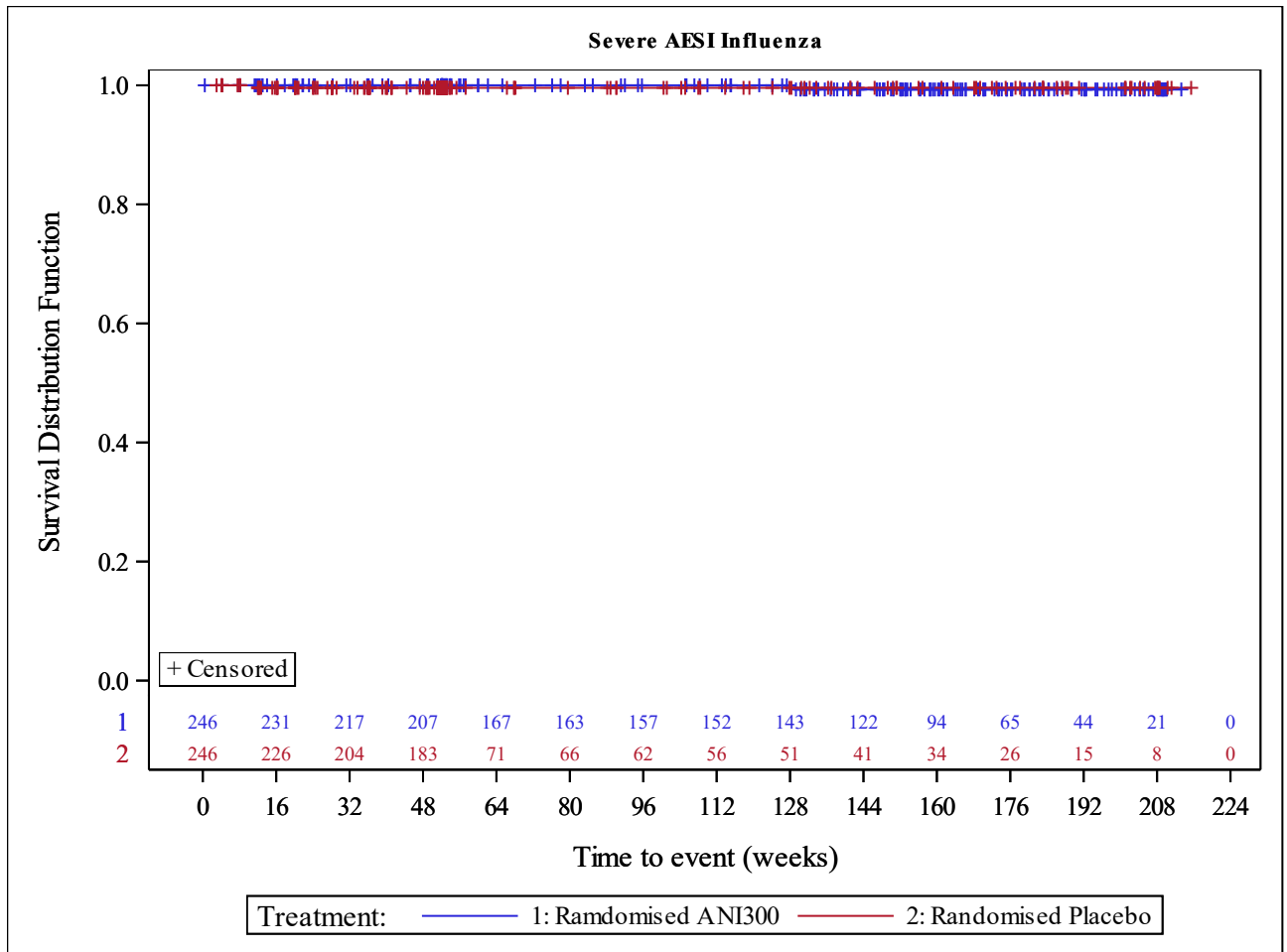


Abbildung 4-195: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt schwere Influenza (TULIP SLE LTE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente)



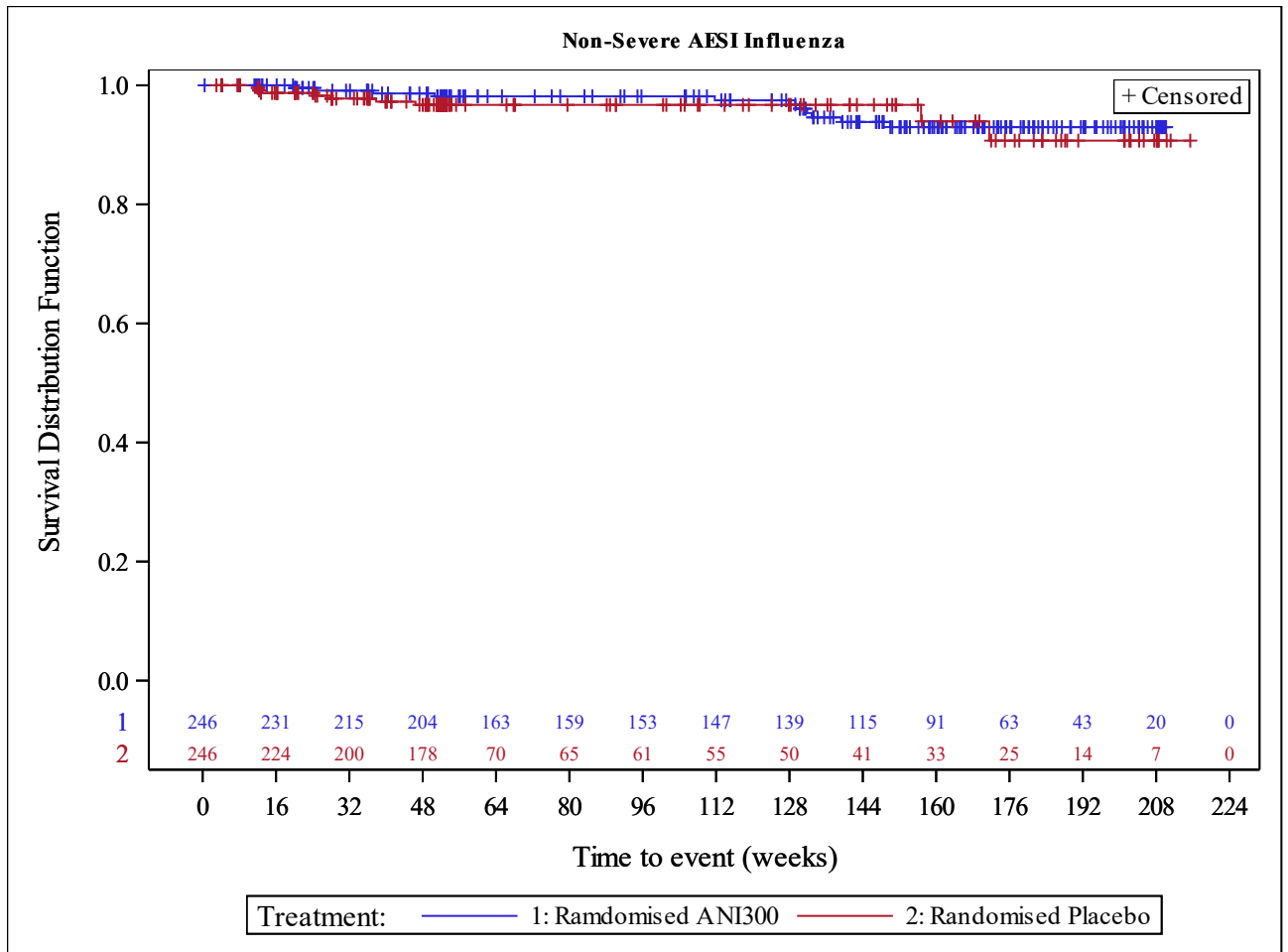


Abbildung 4-196: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt nicht schwere Influenza (TULIP SLE LTE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente)

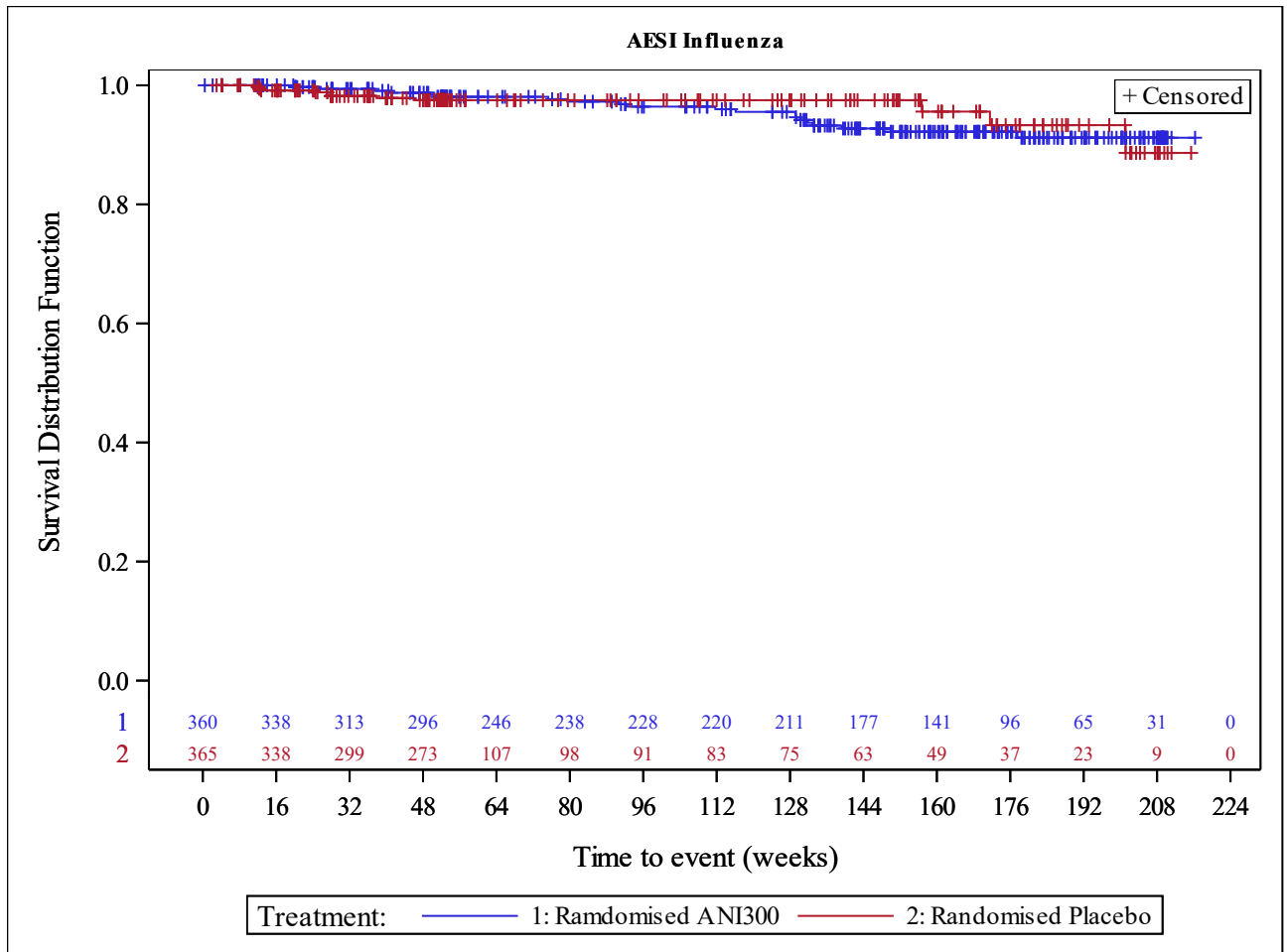


Abbildung 4-197: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Influenza (TULIP SLE LTE, ITT-Population)

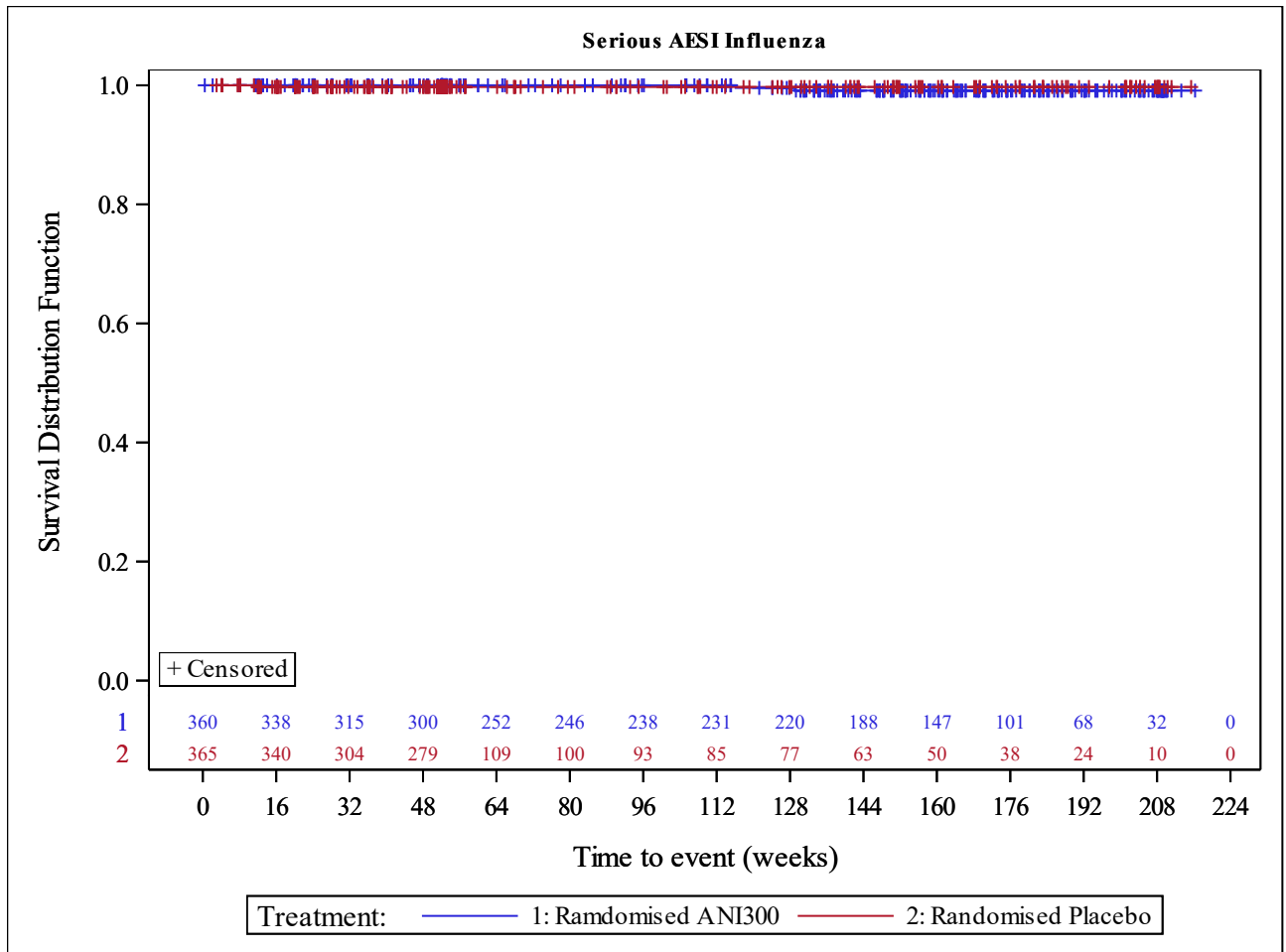


Abbildung 4-198: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt schwerwiegende Influenza (TULIP SLE LTE, ITT-Population)

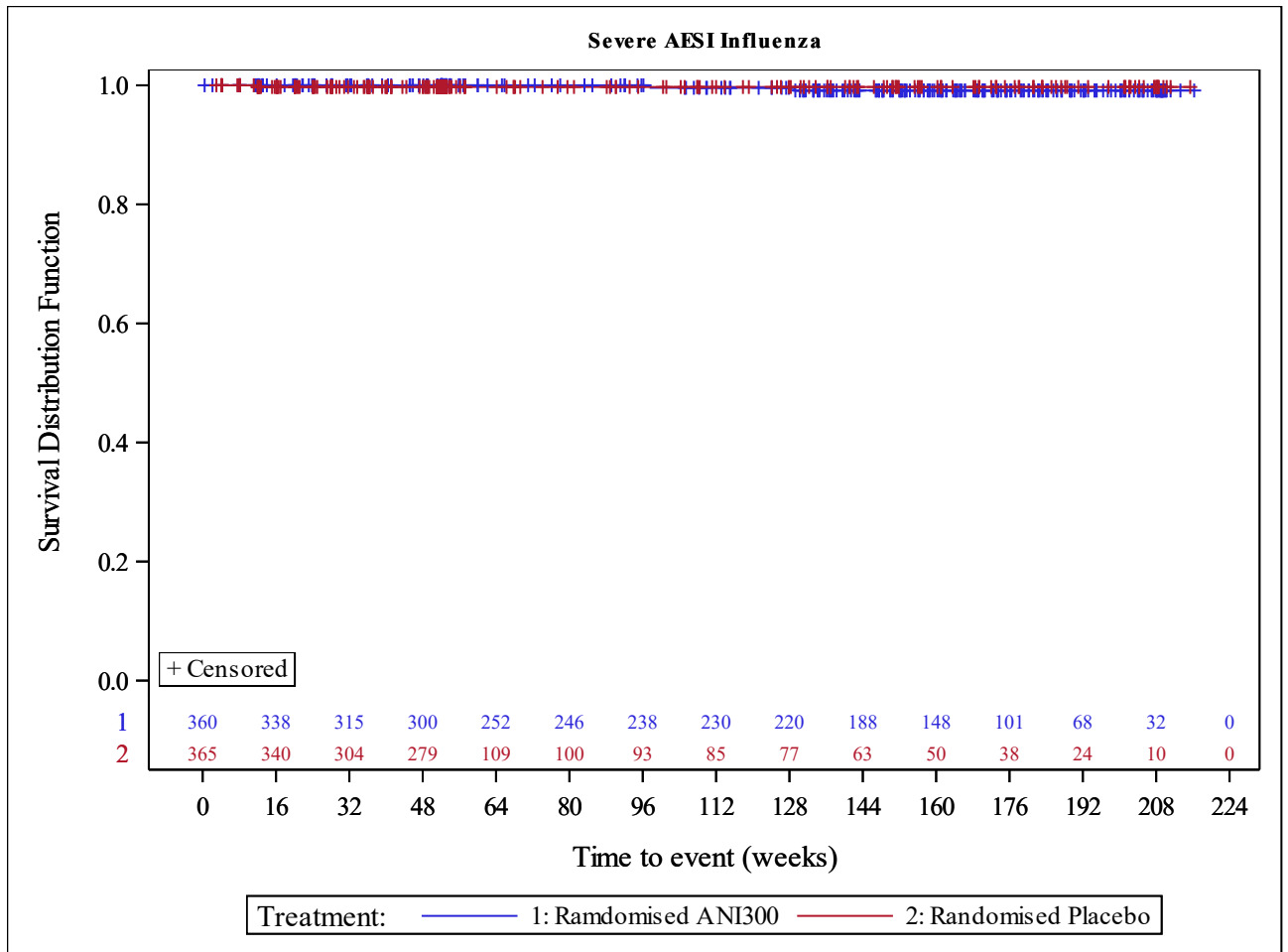


Abbildung 4-199: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt schwere Influenza (TULIP SLE LTE, ITT-Population)

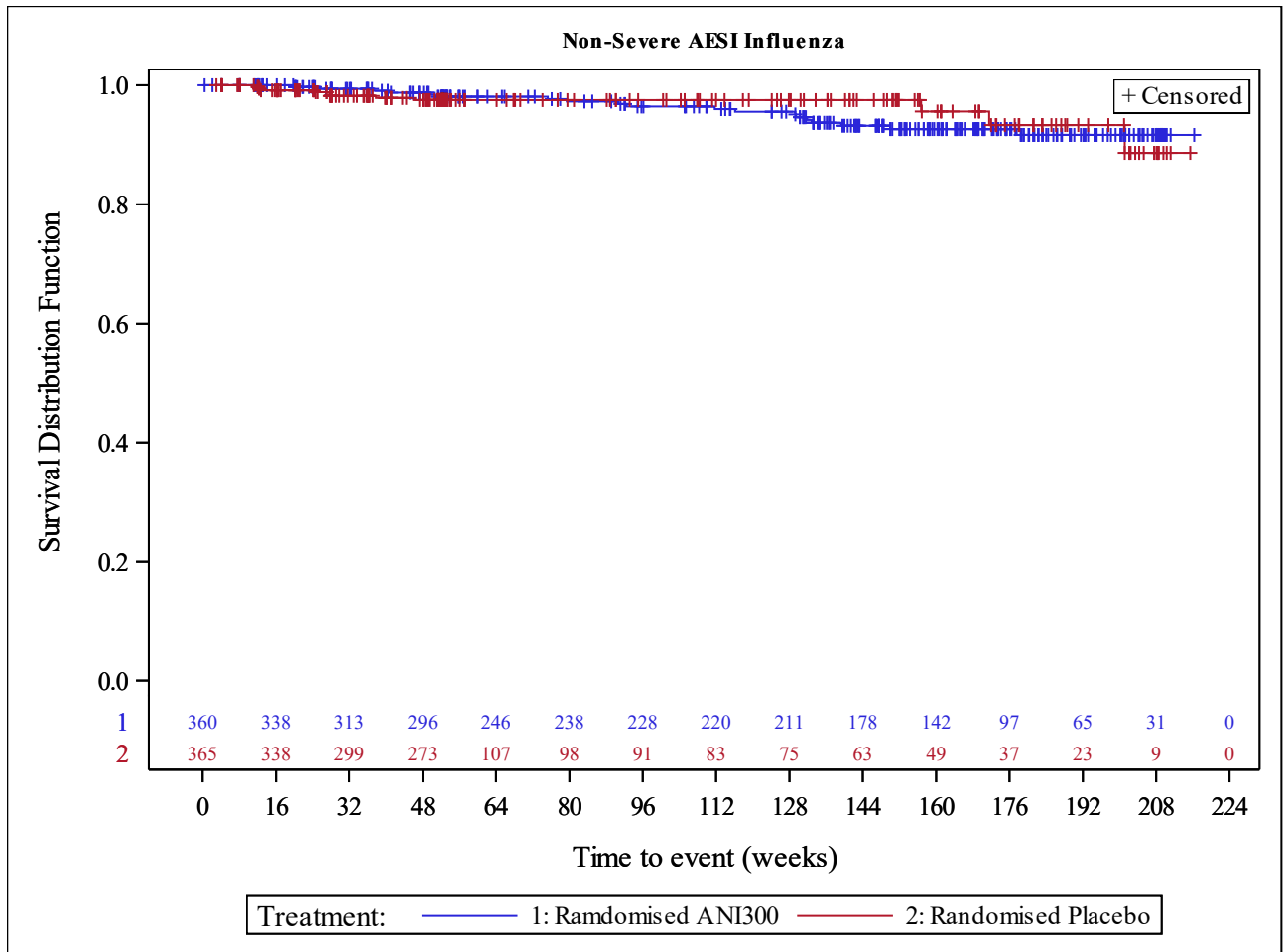


Abbildung 4-200: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt nicht schwere Influenza (TULIP SLE LTE, ITT-Population)

Tabelle 4-204: Ergebnisse für Hypersensitivität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP-1+TULIP-2, TULIP-1, TULIP-2, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente)

Studie	Anifrolumab-Arm		zVT-Arm		Behandlungseffekt	
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI]; p-Wert RD [95%-KI]; p-Wert	CMH [95%-KI] p-Wert
<b>UE von speziellem Interesse – Hypersensitivität</b>						
TULIP-1+ TULIP-2	246	10 (4,1)	246	3 (1,2)	3,25 [0,90; 11,78], 0,0730 3,36 [0,90; 12,52], 0,0713 <b>2,82 [0,01; 5,64], 0,0493</b>	2,87 [-2,14; 7,87] 0,2614
TULIP-1	127	8 (6,3)	125	2 (1,6)	3,94 [0,85; 18,18], 0,0791 4,13 [0,86; 19,87], 0,0764 4,70 [-0,06; 9,46], 0,0532	4,87 [-2,41; 12,15] 0,1899
TULIP-2	119	2 (1,7)	121	1 (0,8)	2,03 [0,19; 22,13], 0,5600 2,05 [0,18; 22,93], 0,5597 0,85 [-1,96; 3,67], 0,5523	0,75 [-6,09; 7,59] 0,8302
<b>SUE von speziellem Interesse – Hypersensitivität</b>						
TULIP-1+ TULIP-2	246	1 (0,4)	246	0 (0,0)	3,05 [0,13; 74,13], 0,4933 3,08 [0,12; 76,26], 0,4928 0,41 [-0,39; 1,21], 0,3143	0,39 [-4,14; 4,92] 0,8647
TULIP-1	127	0 (0,0)	125	0 (0,0)	N.B. [N.B.; N.B.], N.B. N.B. [N.B.; N.B.], N.B. N.B. [N.B.; N.B.], N.B.	0,00 [-6,17; 6,17] 1,0000
TULIP-2	119	1 (0,8)	121	0 (0,0)	3,05 [0,13; 74,13], 0,4933 3,08 [0,12; 76,26], 0,4928 0,84 [-0,80; 2,48], 0,3153	0,81 [-5,84; 7,47] 0,8112
<b>Nicht schwere UE von speziellem Interesse – Hypersensitivität</b>						
TULIP-1+ TULIP-2	246	10 (4,1)	246	3 (1,2)	3,25 [0,90; 11,78], 0,0730 3,36 [0,90; 12,52], 0,0713 <b>2,82 [0,01; 5,64], 0,0493</b>	2,87 [-2,14; 7,87] 0,2614
TULIP-1	127	8 (6,3)	125	2 (1,6)	3,94 [0,85; 18,18], 0,0791 4,13 [0,86; 19,87], 0,0764 4,70 [-0,06; 9,46], 0,0532	4,87 [-2,41; 12,15] 0,1899
TULIP-2	119	2 (1,7)	121	1 (0,8)	2,03 [0,19; 22,13], 0,5600 2,05 [0,18; 22,93], 0,5597 0,85 [-1,96; 3,67], 0,5523	0,75 [-6,09; 7,59] 0,8302
CMH: Cochran-Mantel Haenszel; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; N.B.: Nicht berechenbar; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SUE: Schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschtes Ereignis; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.						

Tabelle 4-205: Ergebnisse für Hypersensitivität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP-1+TULIP-2, TULIP-1, TULIP-2, ITT-Population)

Studie	Anifrolumab-Arm		zVT-Arm		Behandlungseffekt	
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI]; p-Wert RD [95%-KI]; p-Wert	CMH [95%-KI] p-Wert
<b>UE von speziellem Interesse – Hypersensitivität</b>						
TULIP-1+ TULIP-2	360	13 (3,6)	366	3 (0,8)	<b>4,22 [1,19; 14,97], 0,0258</b> <b>4,37 [1,21; 15,81], 0,0247</b> <b>2,80 [0,66; 4,93], 0,0102</b>	2,85 [-0,77; 6,48] 0,1223
TULIP-1	180	11 (6,1)	184	2 (1,1)	<b>5,62 [1,26; 25,01], 0,0234</b> <b>5,92 [1,29; 27,11], 0,0219</b> <b>5,02 [1,22; 8,83], 0,0097</b>	5,14 [-0,36; 10,64] 0,0668
TULIP-2	180	2 (1,1)	182	1 (0,5)	2,02 [0,18; 22,10], 0,5639 2,03 [0,18; 22,63], 0,5636 0,56 [-1,31; 2,43], 0,5562	0,56 [-4,15; 5,26] 0,8173
<b>SUE von speziellem Interesse – Hypersensitivität</b>						
TULIP-1+ TULIP-2	360	1 (0,3)	366	0 (0,0)	3,03 [0,12; 73,97], 0,4959 3,05 [0,12; 75,37], 0,4956 0,28 [-0,27; 0,82], 0,3173	0,27 [-2,90; 3,43] 0,8691
TULIP-1	180	0 (0,0)	184	0 (0,0)	N.B. [N.B.; N.B.], N.B. N.B. [N.B.; N.B.], N.B. N.B. [N.B.; N.B.], N.B.	0,00 [-4,42; 4,42] 1,0000
TULIP-2	180	1 (0,6)	182	0 (0,0)	3,03 [0,12; 73,97], 0,4959 3,05 [0,12; 75,37], 0,4956 0,56 [-0,53; 1,64], 0,3160	0,53 [-4,00; 5,07] 0,8175
<b>Nicht schwere UE von speziellem Interesse – Hypersensitivität</b>						
TULIP-1+ TULIP-2	360	13 (3,6)	366	3 (0,8)	<b>4,22 [1,19; 14,97], 0,0258</b> <b>4,37 [1,21; 15,81], 0,0247</b> <b>2,80 [0,66; 4,93], 0,0102</b>	2,85 [-0,77; 6,48] 0,1223
TULIP-1	180	11 (6,1)	184	2 (1,1)	<b>5,62 [1,26; 25,01], 0,0234</b> <b>5,92 [1,29; 27,11], 0,0219</b> <b>5,02 [1,22; 8,83], 0,0097</b>	5,14 [-0,36; 10,64] 0,0668
TULIP-2	180	2 (1,1)	182	1 (0,5)	2,02 [0,18; 22,10], 0,5639 2,03 [0,18; 22,63], 0,5636 0,56 [-1,31; 2,43], 0,5562	0,56 [-4,15; 5,26] 0,8173
CMH: Cochran-Mantel Haenszel; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; N.B.: Nicht berechenbar; OR: <i>Odds Ratio</i> ; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SUE: Schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschtes Ereignis; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.						

Für die Population, die in Deutschland zugelassene Medikamente erhielt, zeigt sich in der Meta-Analyse für Hypersensitivität kein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Anifrolumab.

Für die ITT-Population der Meta-Analyse beträgt das RR für Hypersensitivität und für nicht schwere Hypersensitivität 4,22 (95%-KI: 1,19; 14,97; p=0,0258). Der Unterschied ist statistisch signifikant zuungunsten von Anifrolumab.

Tabelle 4-206: Ergebnisse für Anaphylaxie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP-1+TULIP-2, TULIP-1, TULIP-2, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente)

Studie	Anifrolumab-Arm		zVT-Arm		Behandlungseffekt	
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI]; p-Wert RD [95%-KI]; p-Wert	CMH [95%-KI] p-Wert
<b>UE von speziellem Interesse – Anaphylaxie</b>						
TULIP-1+ TULIP-2	246	0 (0,0)	246	0 (0,0)	N.B. [N.B.; N.B.], N.B. N.B. [N.B.; N.B.], N.B. N.B. [N.B.; N.B.], N.B.	0,00 [-4,48; 4,48] 1,0000
TULIP-1	127	0 (0,0)	125	0 (0,0)	N.B. [N.B.; N.B.], N.B. N.B. [N.B.; N.B.], N.B. N.B. [N.B.; N.B.], N.B.	0,00 [-6,17; 6,17] 1,0000
TULIP-2	119	0 (0,0)	121	0 (0,0)	N.B. [N.B.; N.B.], N.B. N.B. [N.B.; N.B.], N.B. N.B. [N.B.; N.B.], N.B.	0,00 [-6,50; 6,50] 1,0000

CMH: Cochran-Mantel Haenszel; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; N.B.: Nicht berechenbar; OR: *Odds Ratio*; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschtes Ereignis; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.



Tabelle 4-207: Ergebnisse für Anaphylaxie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP-1+TULIP-2, TULIP-1, TULIP-2, ITT-Population)

Studie	Anifrolumab-Arm		zVT-Arm		Behandlungseffekt	
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI]; p-Wert RD [95%-KI]; p-Wert	CMH [95%-KI] p-Wert
<b>UE von speziellem Interesse – Anaphylaxie</b>						
TULIP-1+ TULIP-2	360	0 (0,0)	366	0 (0,0)	N.B. [N.B.; N.B.], N.B. N.B. [N.B.; N.B.], N.B. N.B. [N.B.; N.B.], N.B.	0,00 [-3,13; 3,13] 1,0000
TULIP-1	180	0 (0,0)	184	0 (0,0)	N.B. [N.B.; N.B.], N.B. N.B. [N.B.; N.B.], N.B. N.B. [N.B.; N.B.], N.B.	0,00 [-4,42; 4,42] 1,0000
TULIP-2	180	0 (0,0)	182	0 (0,0)	N.B. [N.B.; N.B.], N.B. N.B. [N.B.; N.B.], N.B. N.B. [N.B.; N.B.], N.B.	0,00 [-4,43; 4,43] 1,0000
CMH: Cochran-Mantel Haenszel; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; N.B.: Nicht berechenbar; OR: <i>Odds Ratio</i> ; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschtes Ereignis; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.						

Tabelle 4-208: Ergebnisse für Anaphylaxie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP SLE LTE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente)

Anifrolumab-Arm			zVT-Arm			Behandlungseffekt
N	n (%)	Median (Wochen) [95%-KI]	N	n (%)	Median (Wochen) [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
<b>UE von speziellem Interesse – Anaphylaxie</b>						
246	0 (0,0)	N.E. [N.B.; N.B.]	246	0 (0,0)	N.E. [N.B.; N.B.]	N.B. [N.B.; N.B.] N.B.
HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; N.B.: Nicht berechenbar; N.E.: Nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; UE: Unerwünschtes Ereignis; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.						

Tabelle 4-209: Ergebnisse für Anaphylaxie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP SLE LTE, ITT-Population)

Anifrolumab-Arm			zVT-Arm			Behandlungseffekt
N	n (%)	Median (Wochen) [95%-KI]	N	n (%)	Median (Wochen) [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
<b>UE von speziellem Interesse – Anaphylaxie</b>						
360	0 (0,0)	N.E. [N.B.; N.B.]	365	0 (0,0)	N.E. [N.B.; N.B.]	N.B. [N.B.; N.B.] N.B.
<b>HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; N.B.: Nicht berechenbar; N.E.: Nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; UE: Unerwünschtes Ereignis; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.</b>						

Es traten keine unerwünschten Ereignisse von Anaphylaxie auf.

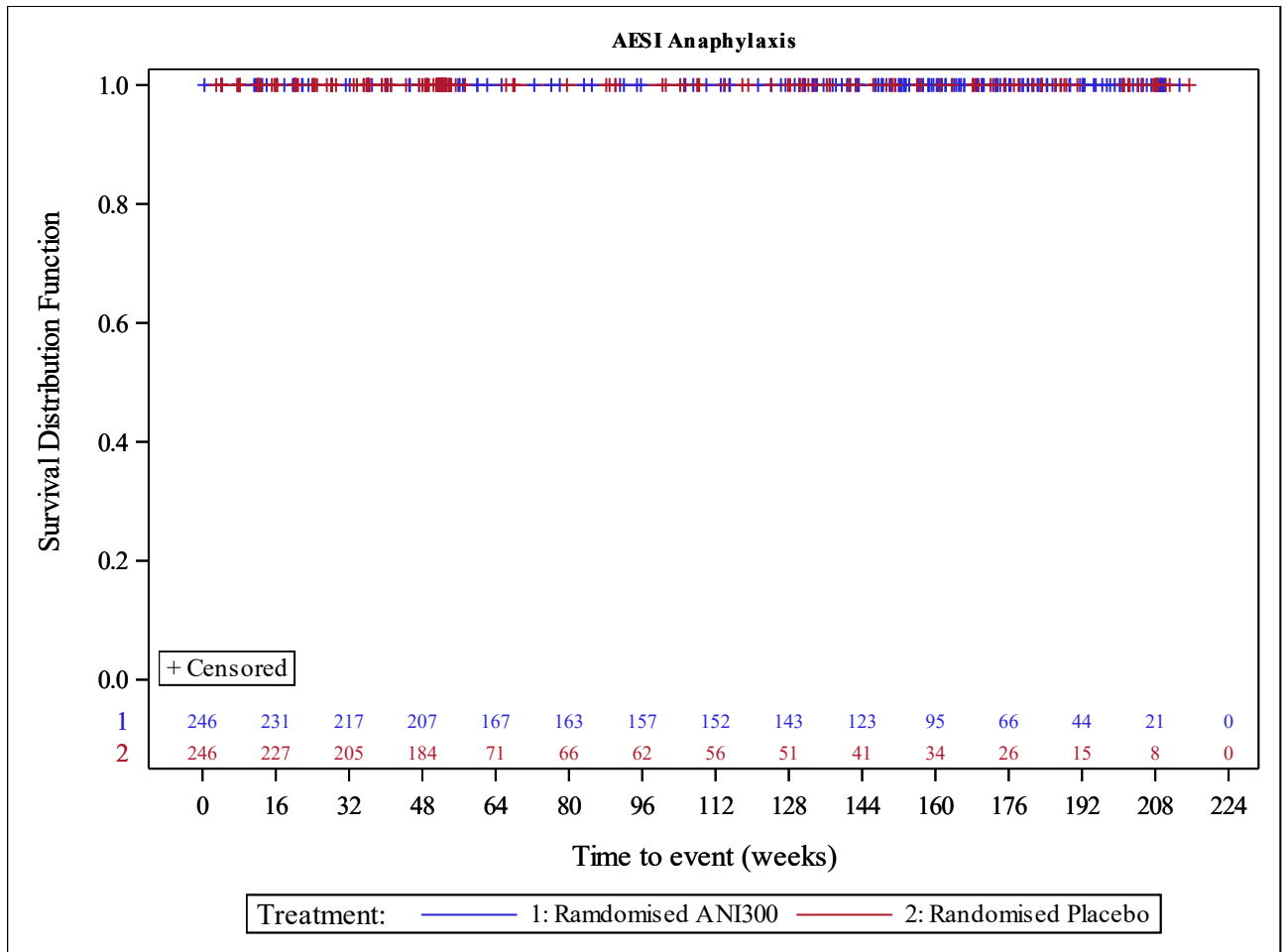


Abbildung 4-201: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Anaphylaxie (TULIP SLE LTE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente)

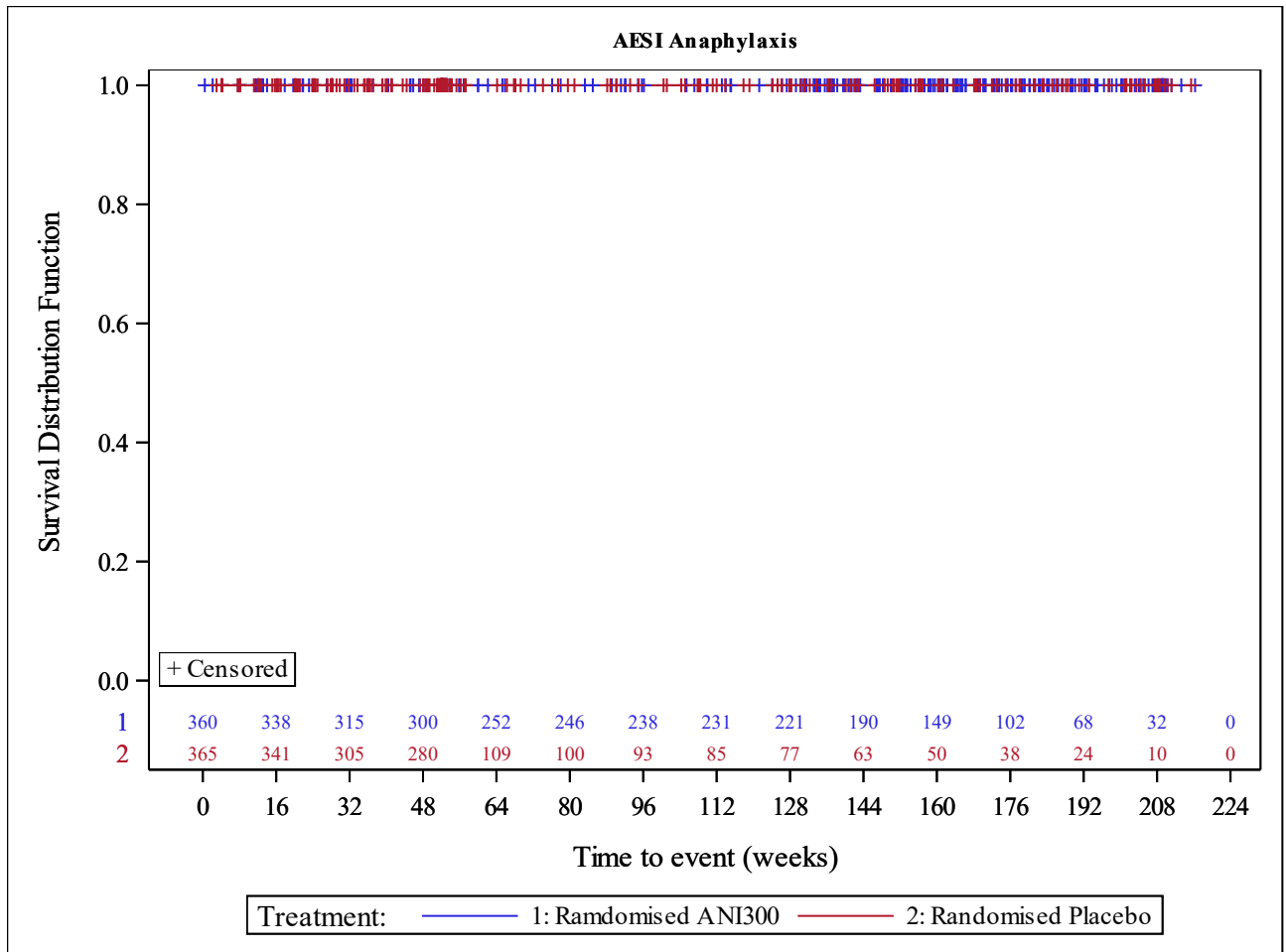


Abbildung 4-202: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Anaphylaxie (TULIP SLE LTE, ITT-Population)

Tabelle 4-210: Ergebnisse für Vaskulitis aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, TULIP-1, TULIP-2, MUSE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente)

Studie	Anifrolumab-Arm		zVT-Arm		Behandlungseffekt	
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI]; p-Wert RD [95%-KI]; p-Wert	CMH [95%-KI] p-Wert
<b>UE von speziellem Interesse – Vaskulitis</b>						
TULIP-1+ TULIP-2+ MUSE	315	0 (0,0)	321	3 (0,9)	0,16 [0,01; 2,95], 0,2149 0,15 [0,01; 2,94], 0,2108 -0,90 [-1,94; 0,13], 0,0871	N.B. [N.B.; N.B.] N.B.

Studie	Anifrolumab-Arm		zVT-Arm		Behandlungseffekt	
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI]; p-Wert RD [95%-KI]; p-Wert	CMH [95%-KI] p-Wert
TULIP-1	127	0 (0,0)	125	0 (0,0)	N.B. [N.B.; N.B.], N.B. N.B. [N.B.; N.B.], N.B. N.B. [N.B.; N.B.], N.B.	0,00 [-6,17; 6,17] 1,0000
TULIP-2	119	0 (0,0)	121	0 (0,0)	N.B. [N.B.; N.B.], N.B. N.B. [N.B.; N.B.], N.B. N.B. [N.B.; N.B.], N.B.	0,00 [-6,50; 6,50] 1,0000
MUSE	69	0 (0,0)	75	3 (4,0)	0,16 [0,01; 2,95], 0,2149 0,15 [0,01; 2,94], 0,2108 -4,00 [-8,43; 0,43], 0,0771	N.B. [N.B.; N.B.] N.B.
<b>SUE von speziellem Interesse – Vaskulitis</b>						
TULIP-1+ TULIP-2+ MUSE	315	0 (0,0)	321	2 (0,6)	0,22 [0,01; 4,44], 0,3214 0,21 [0,01; 4,48], 0,3188 -0,60 [-1,45; 0,24], 0,1630	N.B. [N.B.; N.B.] N.B.
TULIP-1	127	0 (0,0)	125	0 (0,0)	N.B. [N.B.; N.B.], N.B. N.B. [N.B.; N.B.], N.B. N.B. [N.B.; N.B.], N.B.	0,00 [-6,17; 6,17] 1,0000
TULIP-2	119	0 (0,0)	121	0 (0,0)	N.B. [N.B.; N.B.], N.B. N.B. [N.B.; N.B.], N.B. N.B. [N.B.; N.B.], N.B.	0,00 [-6,50; 6,50] 1,0000
MUSE	69	0 (0,0)	75	2 (2,7)	0,22 [0,01; 4,44], 0,3214 0,21 [0,01; 4,48], 0,3188 -2,67 [-6,31; 0,98], 0,1517	N.B. [N.B.; N.B.] N.B.
<b>Nicht schwere UE von speziellem Interesse – Vaskulitis</b>						
TULIP-1+ TULIP-2+ MUSE	315	0 (0,0)	321	3 (0,9)	0,16 [0,01; 2,95], 0,2149 0,15 [0,01; 2,94], 0,2108 -0,90 [-1,94; 0,13], 0,0871	N.B. [N.B.; N.B.] N.B.
TULIP-1	127	0 (0,0)	125	0 (0,0)	N.B. [N.B.; N.B.], N.B. N.B. [N.B.; N.B.], N.B. N.B. [N.B.; N.B.], N.B.	0,00 [-6,17; 6,17] 1,0000
TULIP-2	119	0 (0,0)	121	0 (0,0)	N.B. [N.B.; N.B.], N.B. N.B. [N.B.; N.B.], N.B. N.B. [N.B.; N.B.], N.B.	0,00 [-6,50; 6,50] 1,0000
MUSE	69	0 (0,0)	75	3 (4,0)	0,16 [0,01; 2,95], 0,2149 0,15 [0,01; 2,94], 0,2108 -4,00 [-8,43; 0,43], 0,0771	N.B. [N.B.; N.B.] N.B.
CMH: Cochran-Mantel Haenszel; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; N.B.: Nicht berechenbar; OR: <i>Odds Ratio</i> ; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SUE: Schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschtes Ereignis; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.						

Tabelle 4-211: Ergebnisse für Vaskulitis aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, TULIP-1, TULIP-2, MUSE, ITT-Population)

Studie	Anifrolumab-Arm		zVT-Arm		Behandlungseffekt	
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI]; p-Wert RD [95%-KI]; p-Wert	CMH [95%-KI] p-Wert
<b>UE von speziellem Interesse – Vaskulitis</b>						
TULIP-1+ TULIP-2+ MUSE	459	0 (0,0)	467	3 (0,6)	0,15 [0,01; 2,78], 0,2007 0,14 [0,01; 2,77], 0,1977 -0,64 [-1,37; 0,08], 0,0825	N.B. [N.B.; N.B.] N.B.
TULIP-1	180	0 (0,0)	184	0 (0,0)	N.B. [N.B.; N.B.], N.B. N.B. [N.B.; N.B.], N.B. N.B. [N.B.; N.B.], N.B.	0,00 [-4,42; 4,42] 1,0000
TULIP-2	180	0 (0,0)	182	0 (0,0)	N.B. [N.B.; N.B.], N.B. N.B. [N.B.; N.B.], N.B. N.B. [N.B.; N.B.], N.B.	0,00 [-4,43; 4,43] 1,0000
MUSE	99	0 (0,0)	101	3 (3,0)	0,15 [0,01; 2,78], 0,2007 0,14 [0,01; 2,77], 0,1977 -2,97 [-6,28; 0,34], 0,0787	N.B. [N.B.; N.B.] N.B.
<b>SUE von speziellem Interesse – Vaskulitis</b>						
TULIP-1+ TULIP-2+ MUSE	459	0 (0,0)	467	2 (0,4)	0,20 [0,01; 4,20], 0,3028 0,20 [0,01; 4,22], 0,3009 -0,43 [-1,02; 0,16], 0,1567	N.B. [N.B.; N.B.] N.B.
TULIP-1	180	0 (0,0)	184	0 (0,0)	N.B. [N.B.; N.B.], N.B. N.B. [N.B.; N.B.], N.B. N.B. [N.B.; N.B.], N.B.	0,00 [-4,42; 4,42] 1,0000
TULIP-2	180	0 (0,0)	182	0 (0,0)	N.B. [N.B.; N.B.], N.B. N.B. [N.B.; N.B.], N.B. N.B. [N.B.; N.B.], N.B.	0,00 [-4,43; 4,43] 1,0000
MUSE	99	0 (0,0)	101	2 (2,0)	0,20 [0,01; 4,20], 0,3028 0,20 [0,01; 4,22], 0,3009 -1,98 [-4,70; 0,74], 0,1532	N.B. [N.B.; N.B.] N.B.
<b>Nicht schwere UE von speziellem Interesse – Vaskulitis</b>						
TULIP-1+ TULIP-2+ MUSE	459	0 (0,0)	467	3 (0,6)	0,15 [0,01; 2,78], 0,2007 0,14 [0,01; 2,77], 0,1977 -0,64 [-1,37; 0,08], 0,0825	N.B. [N.B.; N.B.] N.B.
TULIP-1	180	0 (0,0)	184	0 (0,0)	N.B. [N.B.; N.B.], N.B. N.B. [N.B.; N.B.], N.B. N.B. [N.B.; N.B.], N.B.	0,00 [-4,42; 4,42] 1,0000
TULIP-2	180	0 (0,0)	182	0 (0,0)	N.B. [N.B.; N.B.], N.B. N.B. [N.B.; N.B.], N.B. N.B. [N.B.; N.B.], N.B.	0,00 [-4,43; 4,43] 1,0000

Studie	Anifrolumab-Arm		zVT-Arm		Behandlungseffekt	
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI]; p-Wert RD [95%-KI]; p-Wert	CMH [95%-KI] p-Wert
MUSE	99	0 (0,0)	101	3 (3,0)	0,15 [0,01; 2,78], 0,2007 0,14 [0,01; 2,77], 0,1977 -2,97 [-6,28; 0,34], 0,0787	N.B. [N.B.; N.B.] N.B.

CMH: Cochran-Mantel Haenszel; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; N.B.: Nicht berechenbar; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SUE: Schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschtes Ereignis; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.

Tabelle 4-212: Ergebnisse für Vaskulitis aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP SLE LTE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente)

Anifrolumab-Arm			zVT-Arm			Behandlungseffekt
N	n (%)	Median (Wochen) [95%-KI]	N	n (%)	Median (Wochen) [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
<b>UE von speziellem Interesse – Vaskulitis</b>						
246	0 (0,0)	N.E. [N.B.; N.B.]	246	0 (0,0)	N.E. [N.B.; N.B.]	N.B. [N.B.; N.B.] N.B.

HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; N.B.: Nicht berechenbar; N.E.: Nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; UE: Unerwünschtes Ereignis; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.

Tabelle 4-213: Ergebnisse für Vaskulitis aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP SLE LTE, ITT-Population)

Anifrolumab-Arm			zVT-Arm			Behandlungseffekt
N	n (%)	Median (Wochen) [95%-KI]	N	n (%)	Median (Wochen) [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
<b>UE von speziellem Interesse – Vaskulitis</b>						
360	0 (0,0)	N.E. [N.B.; N.B.]	365	1 (0,3)	N.E. [N.B.; N.B.]	N.B. [N.B.; N.B.] N.B.
<b>Schwere UE von speziellem Interesse – Vaskulitis</b>						
360	0 (0,0)	N.E. [N.B.; N.B.]	365	1 (0,3)	N.E. [N.B.; N.B.]	N.B. [N.B.; N.B.] N.B.

<b>Anifrolumab-Arm</b>	<b>zVT-Arm</b>	<b>Behandlungs- effekt</b>
HR: <i>Hazard Ratio</i> ; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; N.B.: Nicht berechenbar; N.E.: Nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; UE: Unerwünschtes Ereignis; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.		

Es bestand bei der Meta-Analyse und TULIP SLE LTE in keiner der beiden Populationen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.



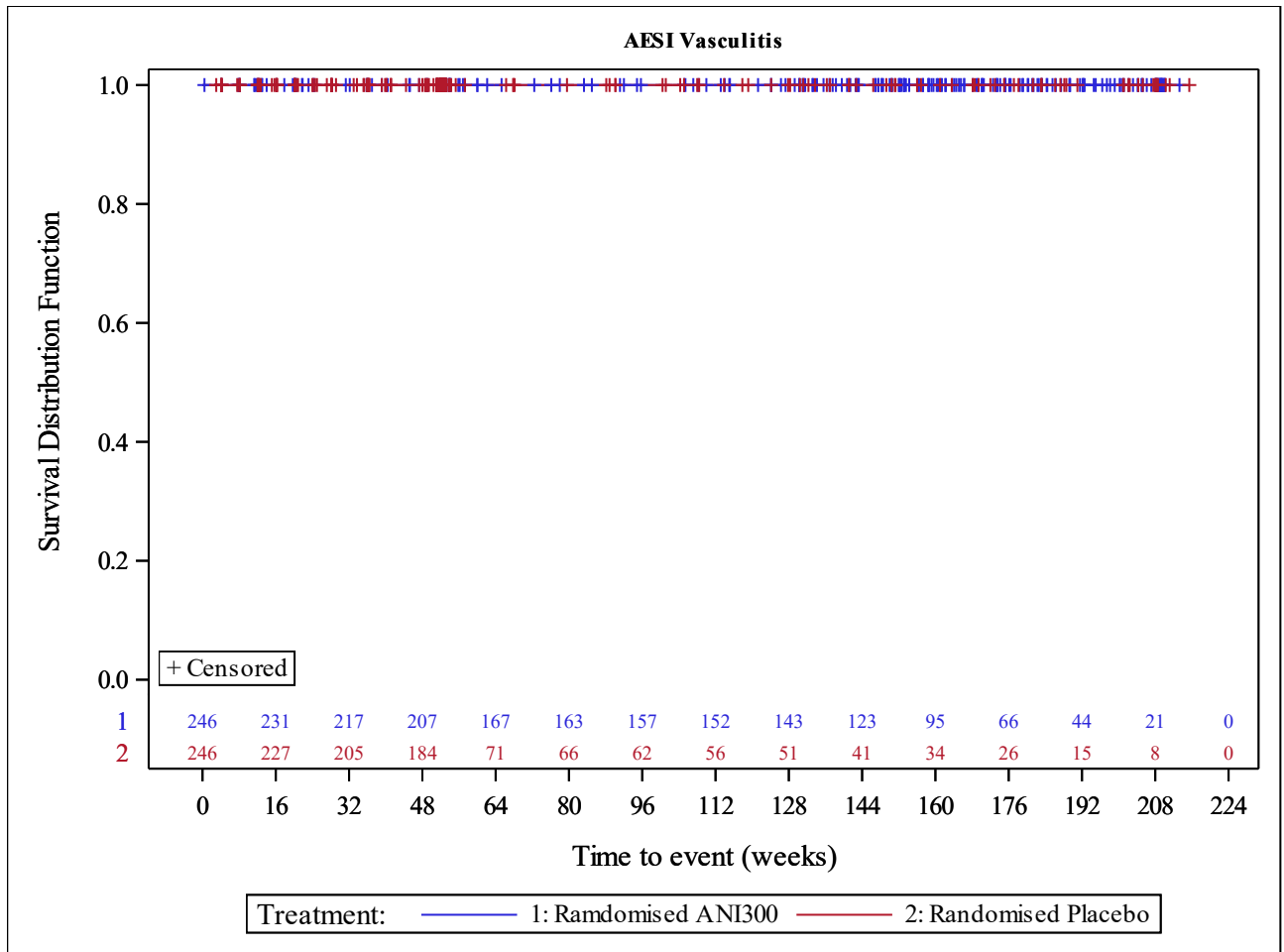


Abbildung 4-203: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Vaskulitis (TULIP SLE LTE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente)

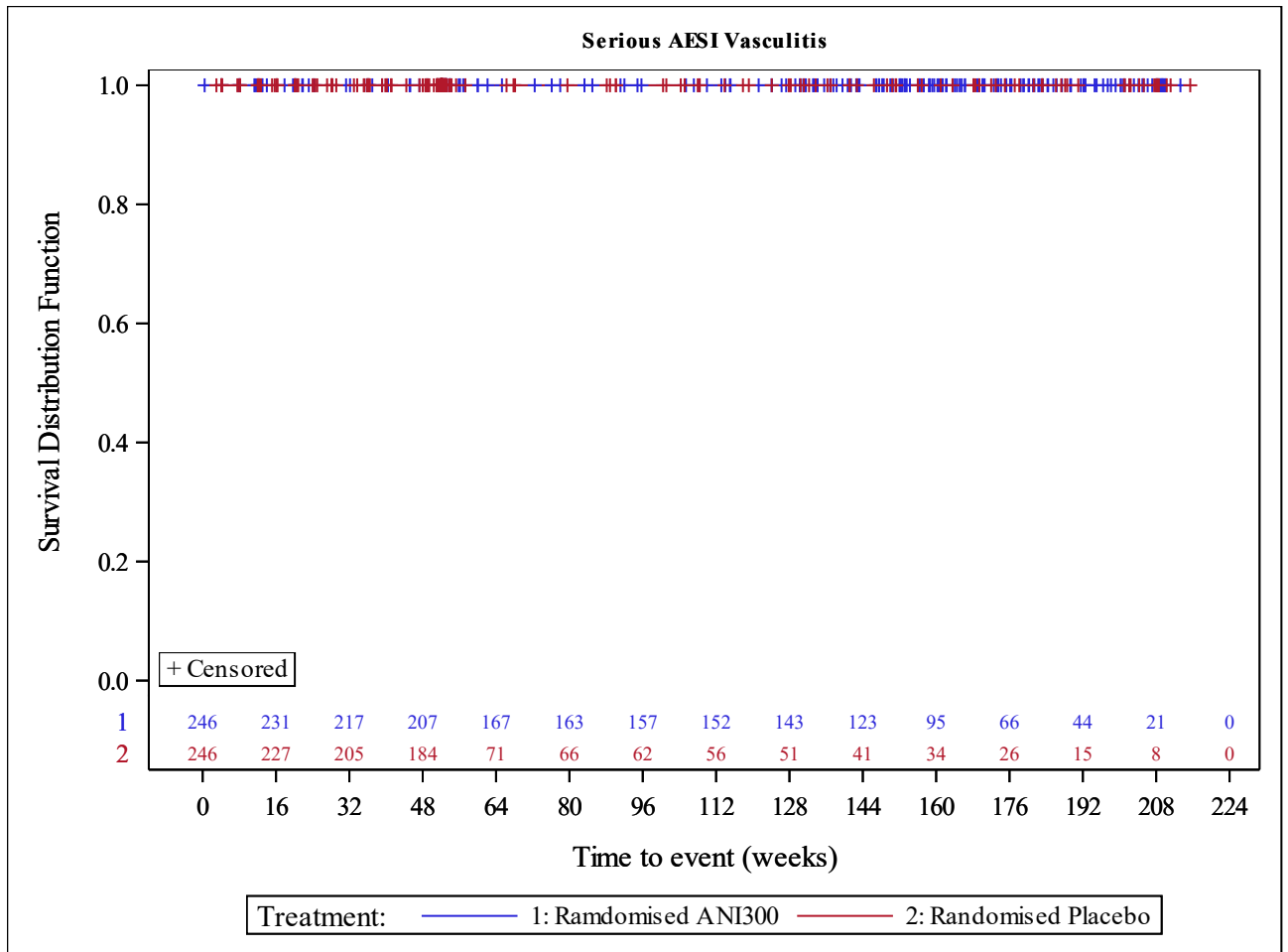


Abbildung 4-204: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt schwerwiegende Vaskulitis (TULIP SLE LTE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente)

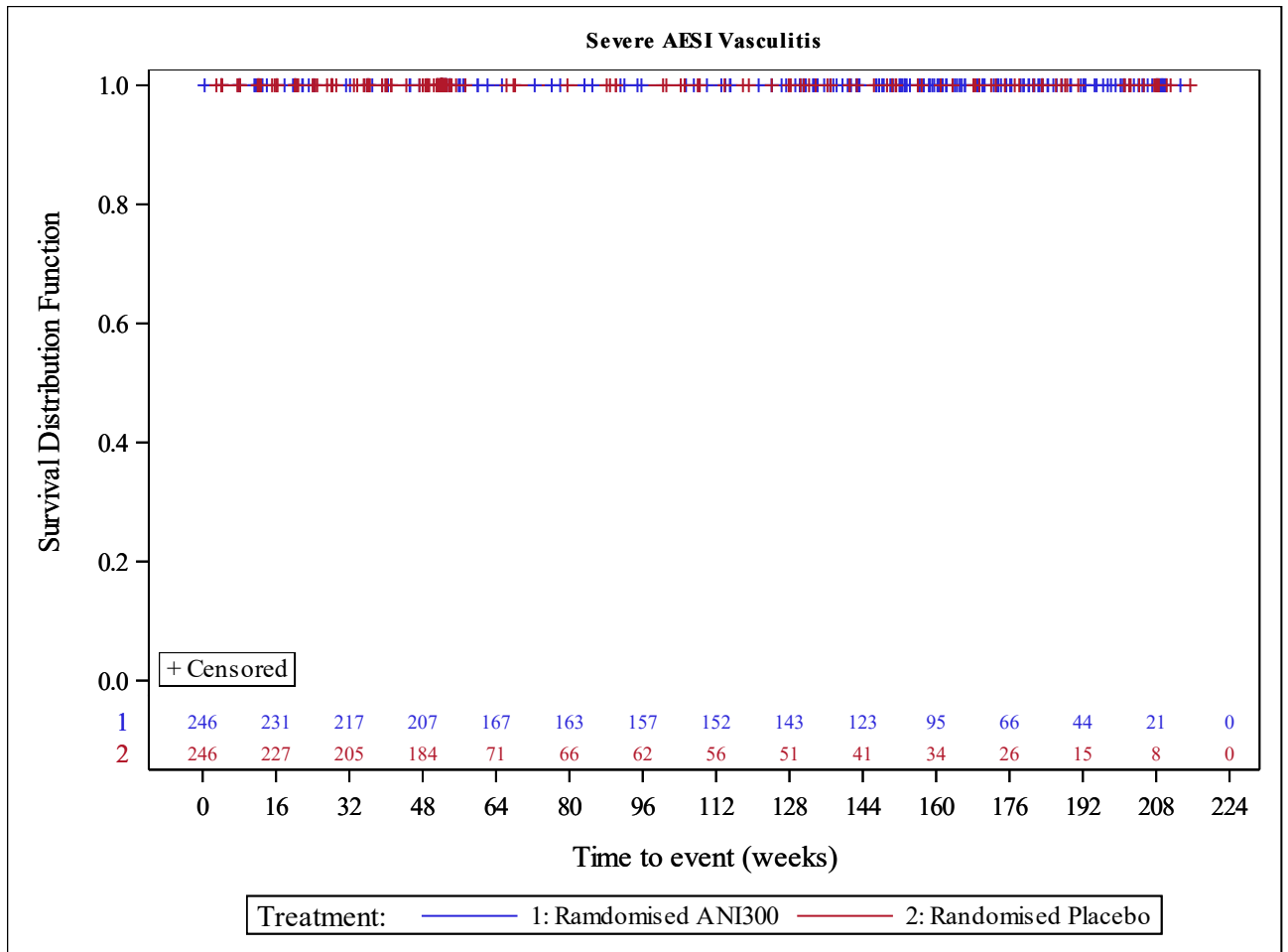


Abbildung 4-205: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt schwere Vaskulitis (TULIP SLE LTE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente)

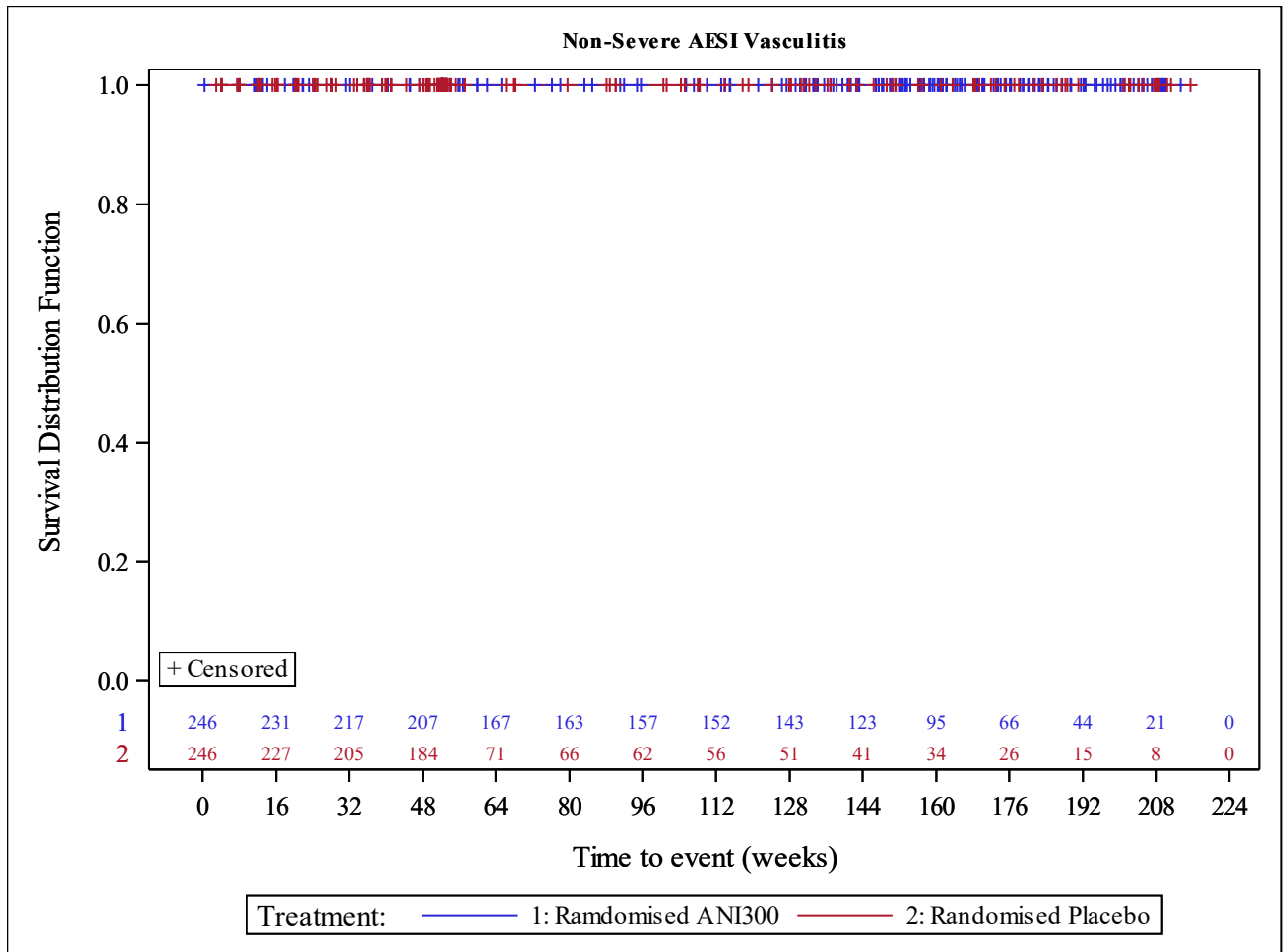


Abbildung 4-206: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt nicht schwere Vaskulitis (TULIP SLE LTE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente)

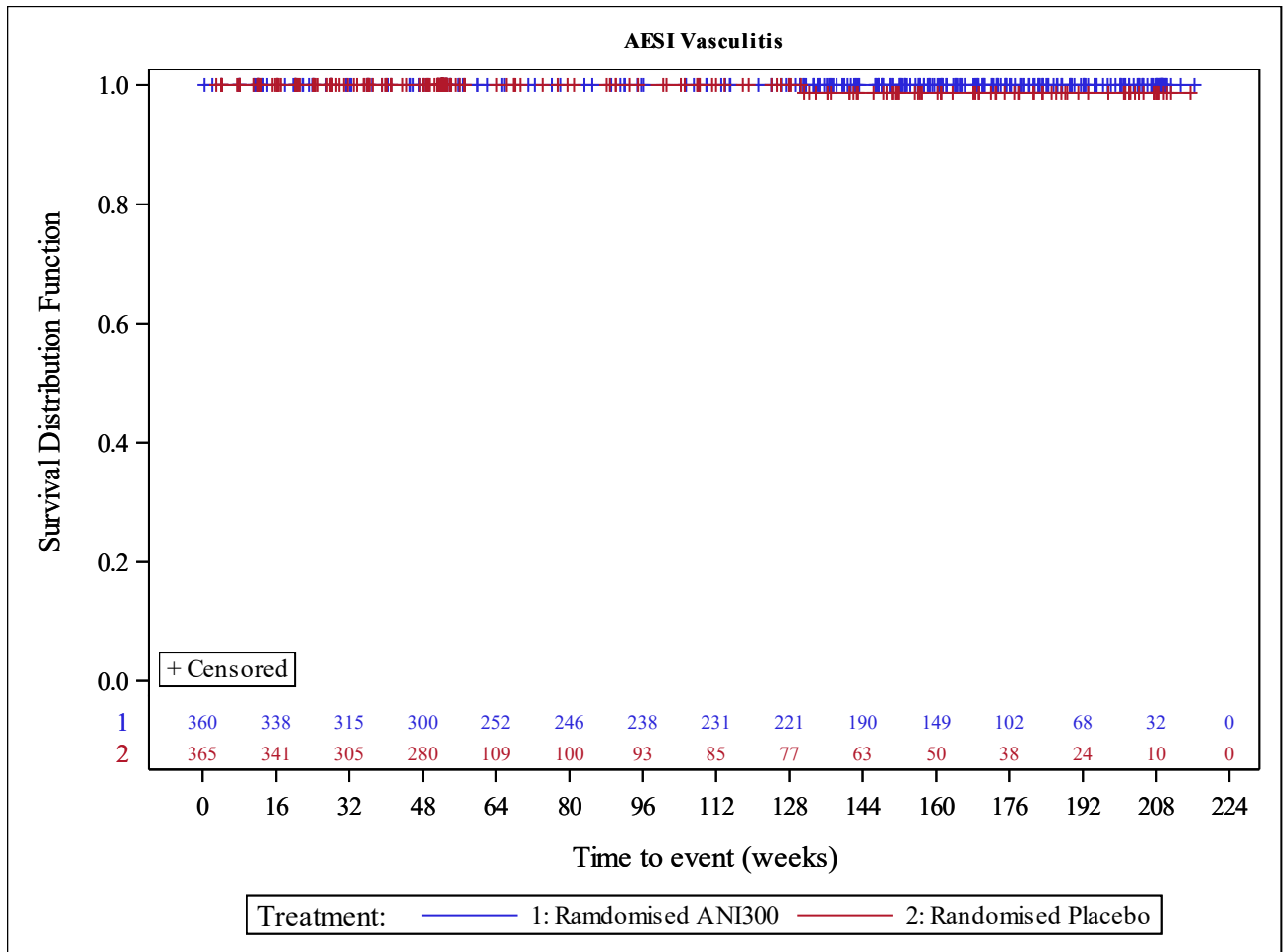


Abbildung 4-207: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Vaskulitis (TULIP SLE LTE, ITT-Population)

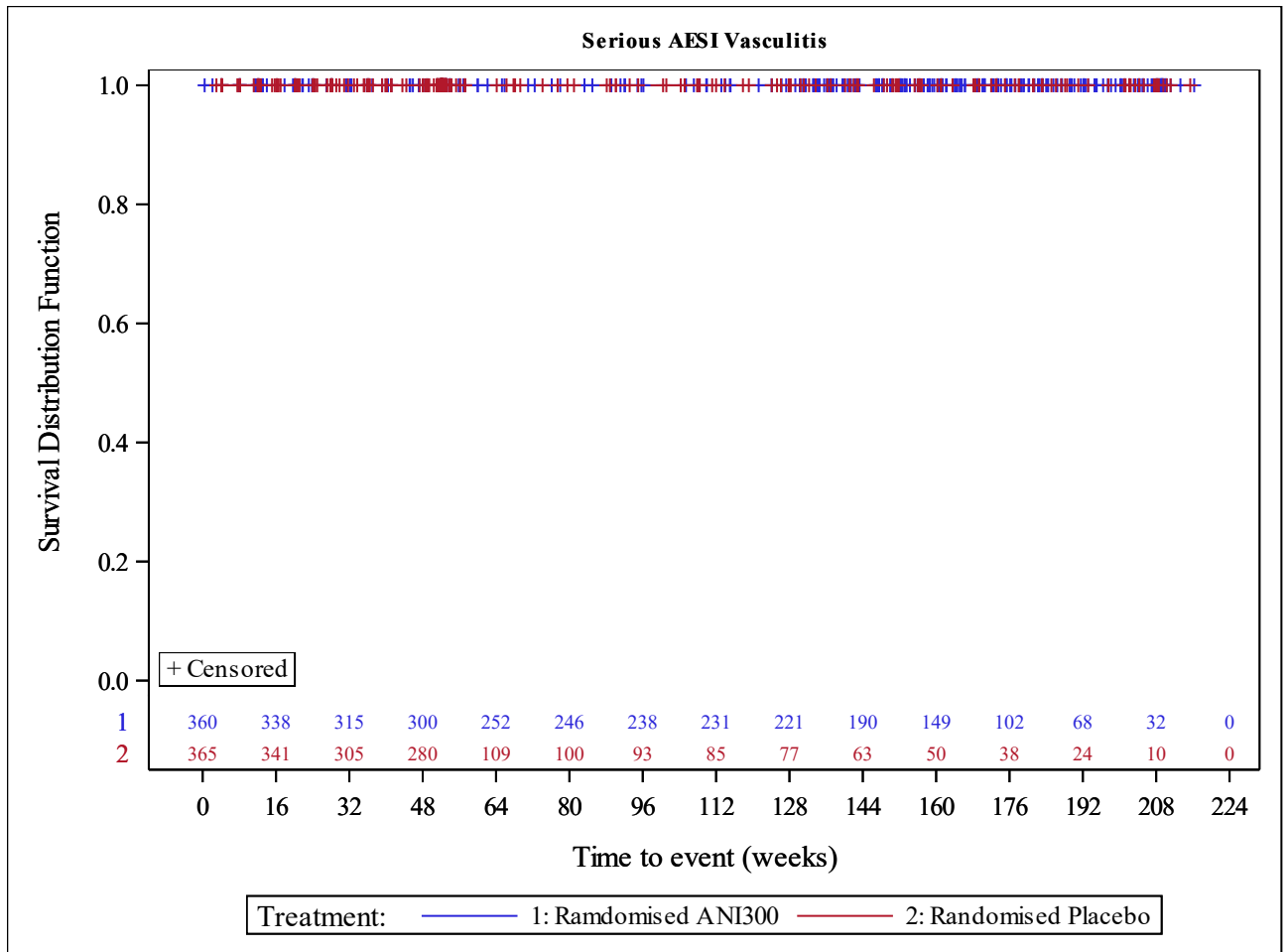


Abbildung 4-208: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt schwerwiegende Vaskulitis (TULIP SLE LTE, ITT-Population)

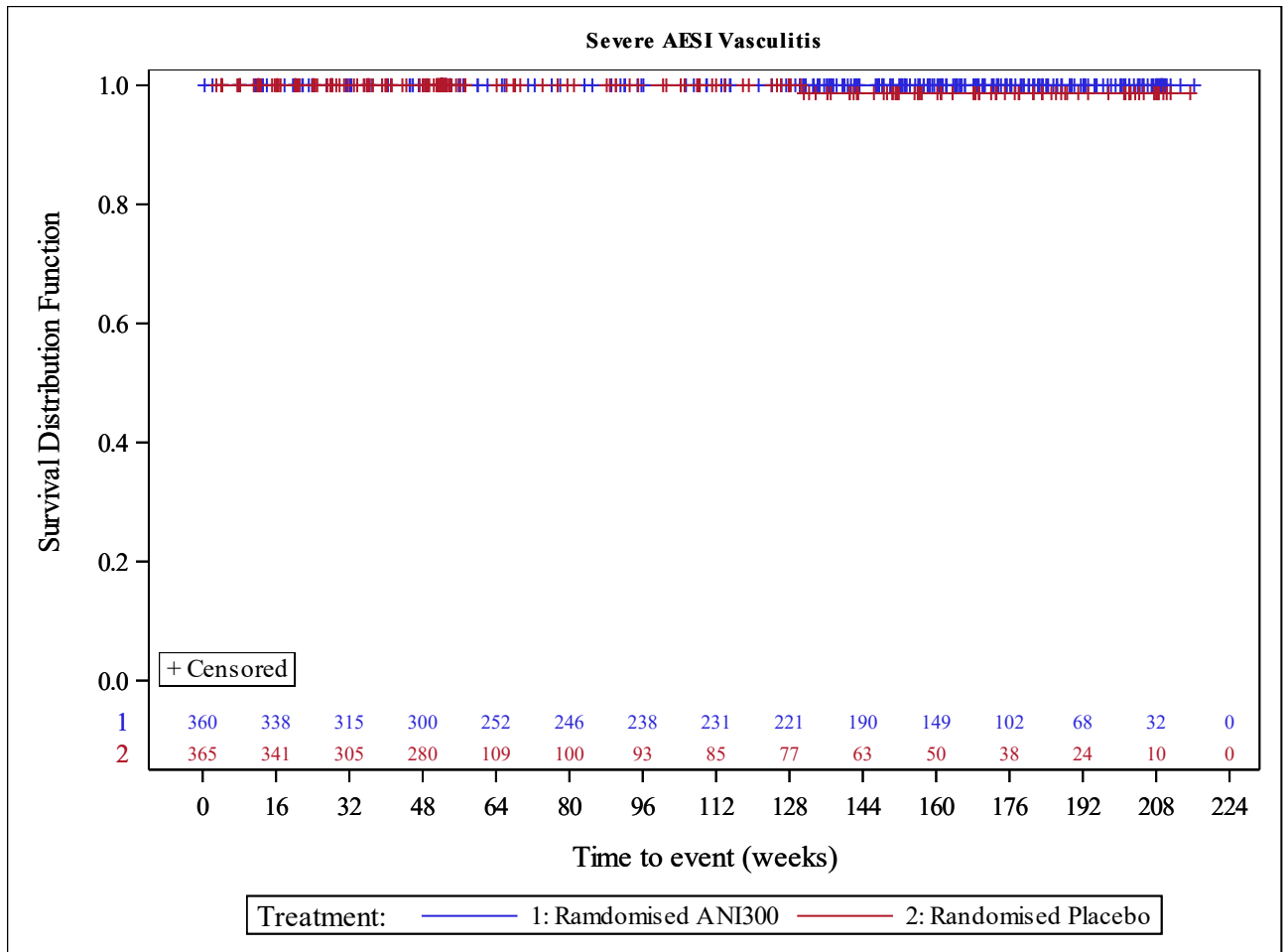


Abbildung 4-209: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt schwere Vaskulitis (TULIP SLE LTE, ITT-Population)

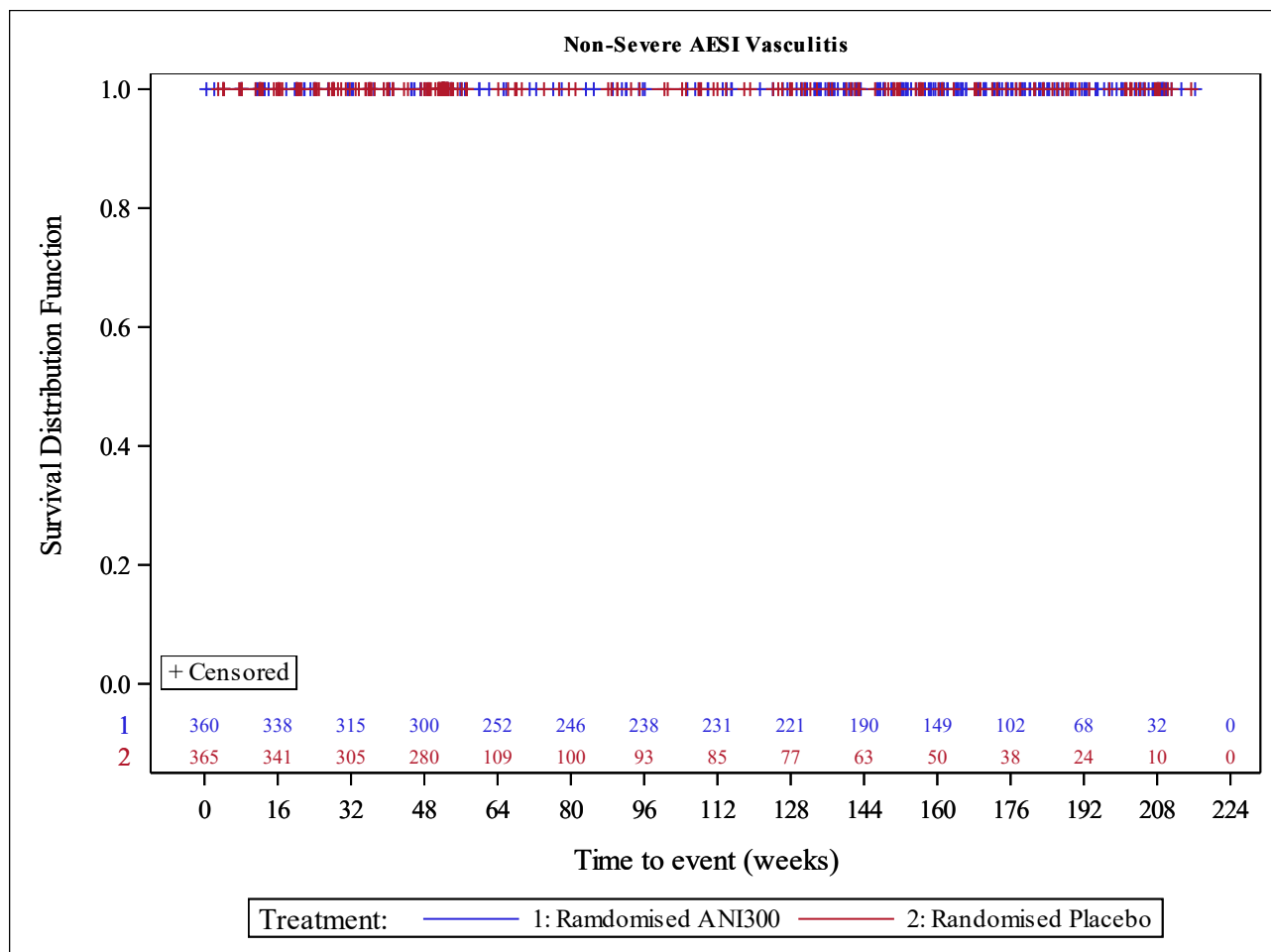


Abbildung 4-210: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt nicht schwere Vaskulitis (TULIP SLE LTE, ITT-Population)

Tabelle 4-214: Ergebnisse für Opportunistische Infektion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP-1+TULIP-2, TULIP-1, TULIP-2, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente)

Studie	Anifrolumab-Arm		zVT-Arm		Behandlungseffekt	
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI]; p-Wert RD [95%-KI]; p-Wert	CMH [95%-KI] p-Wert
<b>UE von speziellem Interesse – Opportunistische Infektion</b>						
TULIP-1+ TULIP-2	246	1 (0,4)	246	1 (0,4)	0,98 [0,06; 15,56], 0,9910 0,98 [0,06; 15,91], 0,9910 -0,01 [-1,13; 1,12], 0,9910	0,00 [-4,60; 4,59] 0,9991



Studie	Anifrolumab-Arm		zVT-Arm		Behandlungseffekt	
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI]; p-Wert RD [95%-KI]; p-Wert	CMH [95%-KI] p-Wert
TULIP-1	127	1 (0,8)	125	1 (0,8)	0,98 [0,06; 15,56], 0,9910 0,98 [0,06; 15,91], 0,9910 -0,01 [-2,20; 2,18], 0,9910	0,00 [-6,49; 6,48] 0,9988
TULIP-2	119	0 (0,0)	121	0 (0,0)	N.B. [N.B.; N.B.], N.B. N.B. [N.B.; N.B.], N.B. N.B. [N.B.; N.B.], N.B.	0,00 [-6,50; 6,50] 1,0000
<b>SUE von speziellem Interesse – Opportunistische Infektion</b>						
TULIP-1+ TULIP-2	246	0 (0,0)	246	1 (0,4)	0,33 [0,01; 7,98], 0,4937 0,33 [0,01; 8,07], 0,4932 -0,41 [-1,21; 0,39], 0,3144	-0,43 [-4,96; 4,11] 0,8540
TULIP-1	127	0 (0,0)	125	1 (0,8)	0,33 [0,01; 7,98], 0,4937 0,33 [0,01; 8,07], 0,4932 -0,80 [-2,36; 0,76], 0,3154	-0,83 [-7,15; 5,49] 0,7976
TULIP-2	119	0 (0,0)	121	0 (0,0)	N.B. [N.B.; N.B.], N.B. N.B. [N.B.; N.B.], N.B. N.B. [N.B.; N.B.], N.B.	0,00 [-6,50; 6,50] 1,0000
<b>Schwere UE von speziellem Interesse – Opportunistische Infektion</b>						
TULIP-1+ TULIP-2	246	0 (0,0)	246	1 (0,4)	0,33 [0,01; 7,98], 0,4937 0,33 [0,01; 8,07], 0,4932 -0,41 [-1,21; 0,39], 0,3144	-0,43 [-4,96; 4,11] 0,8540
TULIP-1	127	0 (0,0)	125	1 (0,8)	0,33 [0,01; 7,98], 0,4937 0,33 [0,01; 8,07], 0,4932 -0,80 [-2,36; 0,76], 0,3154	-0,83 [-7,15; 5,49] 0,7976
TULIP-2	119	0 (0,0)	121	0 (0,0)	N.B. [N.B.; N.B.], N.B. N.B. [N.B.; N.B.], N.B. N.B. [N.B.; N.B.], N.B.	0,00 [-6,50; 6,50] 1,0000
<b>Nicht schwere UE von speziellem Interesse – Opportunistische Infektion</b>						
TULIP-1+ TULIP-2	246	1 (0,4)	246	0 (0,0)	2,95 [0,12; 71,81], 0,5060 2,98 [0,12; 73,76], 0,5055 0,40 [-0,39; 1,20], 0,3183	0,42 [-4,12; 4,96] 0,8551
TULIP-1	127	1 (0,8)	125	0 (0,0)	2,95 [0,12; 71,81], 0,5060 2,98 [0,12; 73,76], 0,5055 0,79 [-0,75; 2,32], 0,3154	0,82 [-5,52; 7,16] 0,7994
TULIP-2	119	0 (0,0)	121	0 (0,0)	N.B. [N.B.; N.B.], N.B. N.B. [N.B.; N.B.], N.B. N.B. [N.B.; N.B.], N.B.	0,00 [-6,50; 6,50] 1,0000
CMH: Cochran-Mantel Haenszel; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; N.B.: Nicht berechenbar; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SUE: Schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschtes Ereignis; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.						

Tabelle 4-215: Ergebnisse für Opportunistische Infektion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP-1+TULIP-2, TULIP-1, TULIP-2, ITT-Population)

Studie	Anifrolumab-Arm		zVT-Arm		Behandlungseffekt	
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI]; p-Wert RD [95%-KI]; p-Wert	CMH [95%-KI] p-Wert
<b>UE von speziellem Interesse – Opportunistische Infektion</b>						
TULIP-1+ TULIP-2	360	1 (0,3)	366	1 (0,3)	1,02 [0,06; 16,22], 0,9876 1,02 [0,06; 16,47], 0,9876 0,01 [-0,76; 0,77], 0,9876	0,02 [-3,19; 3,22] 0,9921
TULIP-1	180	1 (0,6)	184	1 (0,5)	1,02 [0,06; 16,22], 0,9876 1,02 [0,06; 16,47], 0,9876 0,01 [-1,51; 1,53], 0,9876	0,03 [-4,59; 4,66] 0,9891
TULIP-2	180	0 (0,0)	182	0 (0,0)	N.B. [N.B.; N.B.], N.B. N.B. [N.B.; N.B.], N.B. N.B. [N.B.; N.B.], N.B.	0,00 [-4,43; 4,43] 1,0000
<b>SUE von speziellem Interesse – Opportunistische Infektion</b>						
TULIP-1+ TULIP-2	360	0 (0,0)	366	1 (0,3)	0,34 [0,01; 8,31], 0,5088 0,34 [0,01; 8,37], 0,5084 -0,27 [-0,81; 0,26], 0,3173	-0,26 [-3,42; 2,90] 0,8710
TULIP-1	180	0 (0,0)	184	1 (0,5)	0,34 [0,01; 8,31], 0,5088 0,34 [0,01; 8,37], 0,5084 -0,54 [-1,61; 0,52], 0,3160	-0,52 [-5,03; 3,99] 0,8205
TULIP-2	180	0 (0,0)	182	0 (0,0)	N.B. [N.B.; N.B.], N.B. N.B. [N.B.; N.B.], N.B. N.B. [N.B.; N.B.], N.B.	0,00 [-4,43; 4,43] 1,0000
<b>Schwere UE von speziellem Interesse – Opportunistische Infektion</b>						
TULIP-1+ TULIP-2	360	0 (0,0)	366	1 (0,3)	0,34 [0,01; 8,31], 0,5088 0,34 [0,01; 8,37], 0,5084 -0,27 [-0,81; 0,26], 0,3173	-0,26 [-3,42; 2,90] 0,8710
TULIP-1	180	0 (0,0)	184	1 (0,5)	0,34 [0,01; 8,31], 0,5088 0,34 [0,01; 8,37], 0,5084 -0,54 [-1,61; 0,52], 0,3160	-0,52 [-5,03; 3,99] 0,8205
TULIP-2	180	0 (0,0)	182	0 (0,0)	N.B. [N.B.; N.B.], N.B. N.B. [N.B.; N.B.], N.B. N.B. [N.B.; N.B.], N.B.	0,00 [-4,43; 4,43] 1,0000
<b>Nicht schwere UE von speziellem Interesse – Opportunistische Infektion</b>						
TULIP-1+ TULIP-2	360	1 (0,3)	366	0 (0,0)	3,07 [0,13; 74,78], 0,4917 3,08 [0,12; 76,19], 0,4913 0,28 [-0,27; 0,82], 0,3160	0,28 [-2,89; 3,45] 0,8634

Studie	Anifrolumab-Arm		zVT-Arm		Behandlungseffekt	
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI]; p-Wert RD [95%-KI]; p-Wert	CMH [95%-KI] p-Wert
TULIP-1	180	1 (0,6)	184	0 (0,0)	3,07 [0,13; 74,78], 0,4917 3,08 [0,12; 76,19], 0,4913 0,56 [-0,53; 1,64], 0,3160	0,55 [-3,98; 5,09] 0,8105
TULIP-2	180	0 (0,0)	182	0 (0,0)	N.B. [N.B.; N.B.], N.B. N.B. [N.B.; N.B.], N.B. N.B. [N.B.; N.B.], N.B.	0,00 [-4,43; 4,43] 1,0000

CMH: Cochran-Mantel Haenszel; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; N.B.: Nicht berechenbar; OR: *Odds Ratio*; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SUE: Schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschtes Ereignis; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.

Tabelle 4-216: Ergebnisse für Opportunistische Infektion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP SLE LTE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente)

Anifrolumab-Arm			zVT-Arm			Behandlungseffekt
N	n (%)	Median (Wochen) [95%-KI]	N	n (%)	Median (Wochen) [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
<b>UE von speziellem Interesse – Opportunistische Infektion</b>						
246	1 (0,4)	N.E. [N.B.; N.B.]	246	1 (0,4)	N.E. [N.B.; N.B.]	0,58 [0,03; 9,83] 0,7007
<b>Nicht schwere UE von speziellem Interesse – Opportunistische Infektion</b>						
246	1 (0,4)	N.E. [N.B.; N.B.]	246	1 (0,4)	N.E. [N.B.; N.B.]	0,58 [0,03; 9,83] 0,7007

**HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; N.B.: Nicht berechenbar; N.E.: Nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; UE: Unerwünschtes Ereignis; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.**

Tabelle 4-217: Ergebnisse für Opportunistische Infektion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP SLE LTE, ITT-Population)

Anifrolumab-Arm			zVT-Arm			Behandlungs- effekt
N	n (%)	Median (Wochen) [95%-KI]	N	n (%)	Median (Wochen) [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
<b>UE von speziellem Interesse – Opportunistische Infektion</b>						
360	2 (0,6)	N.E. [N.B.; N.B.]	365	1 (0,3)	N.E. [N.B.; N.B.]	1,04 [0,09; 12,07] 0,9763
<b>Nicht schwere UE von speziellem Interesse – Opportunistische Infektion</b>						
360	2 (0,6)	N.E. [N.B.; N.B.]	365	1 (0,3)	N.E. [N.B.; N.B.]	1,04 [0,09; 12,07] 0,9763
<b>HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; N.B.: Nicht berechenbar; N.E.: Nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; UE: Unerwünschtes Ereignis; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.</b>						

Es bestand bei der Meta-Analyse und TULIP SLE LTE in keiner der beiden Populationen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

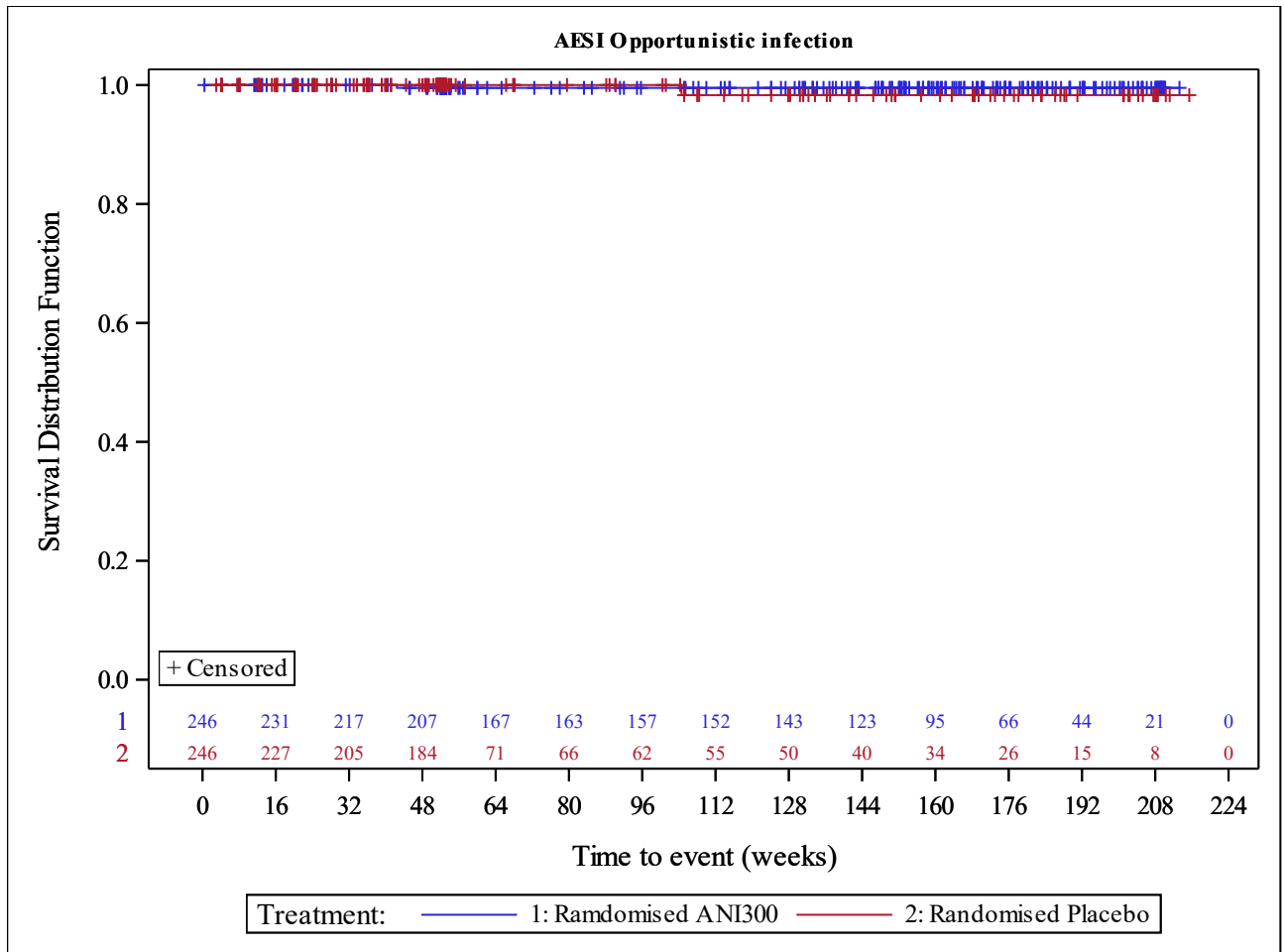


Abbildung 4-211: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt opportunistische Infektion (TULIP SLE LTE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente)

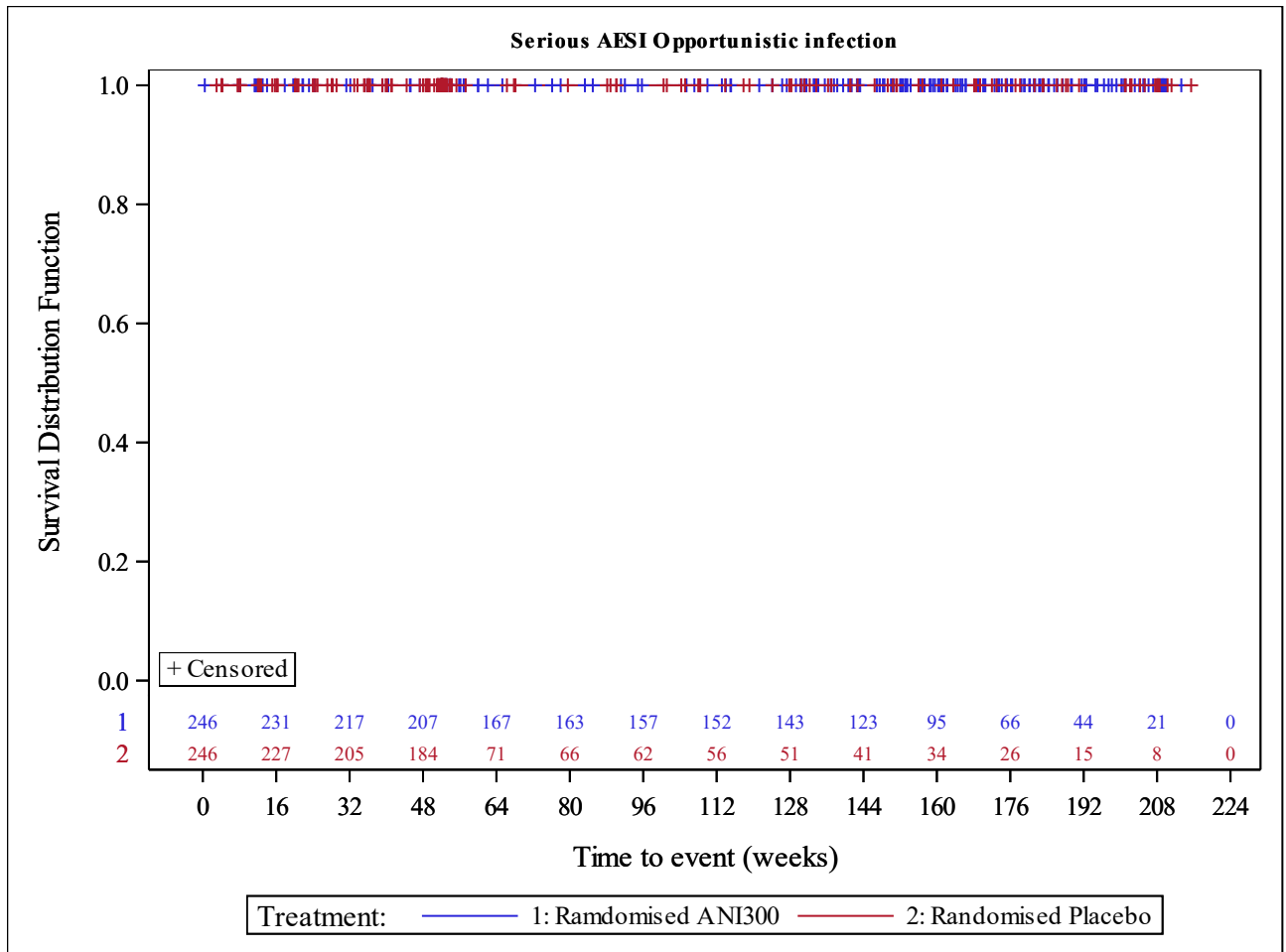


Abbildung 4-212: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt schwerwiegende opportunistische Infektion (TULIP SLE LTE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente)

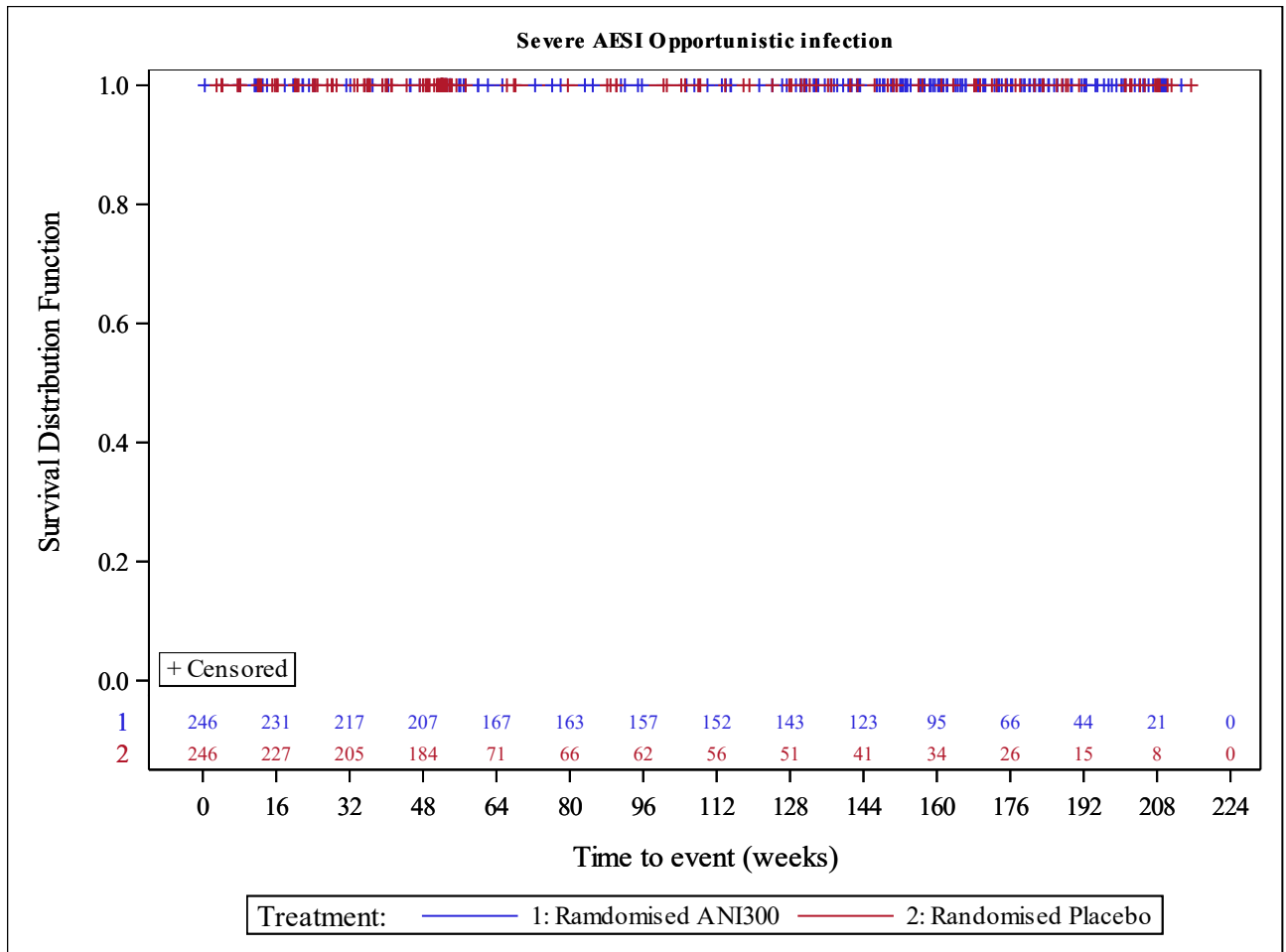


Abbildung 4-213: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt schwere opportunistische Infektion (TULIP SLE LTE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente)

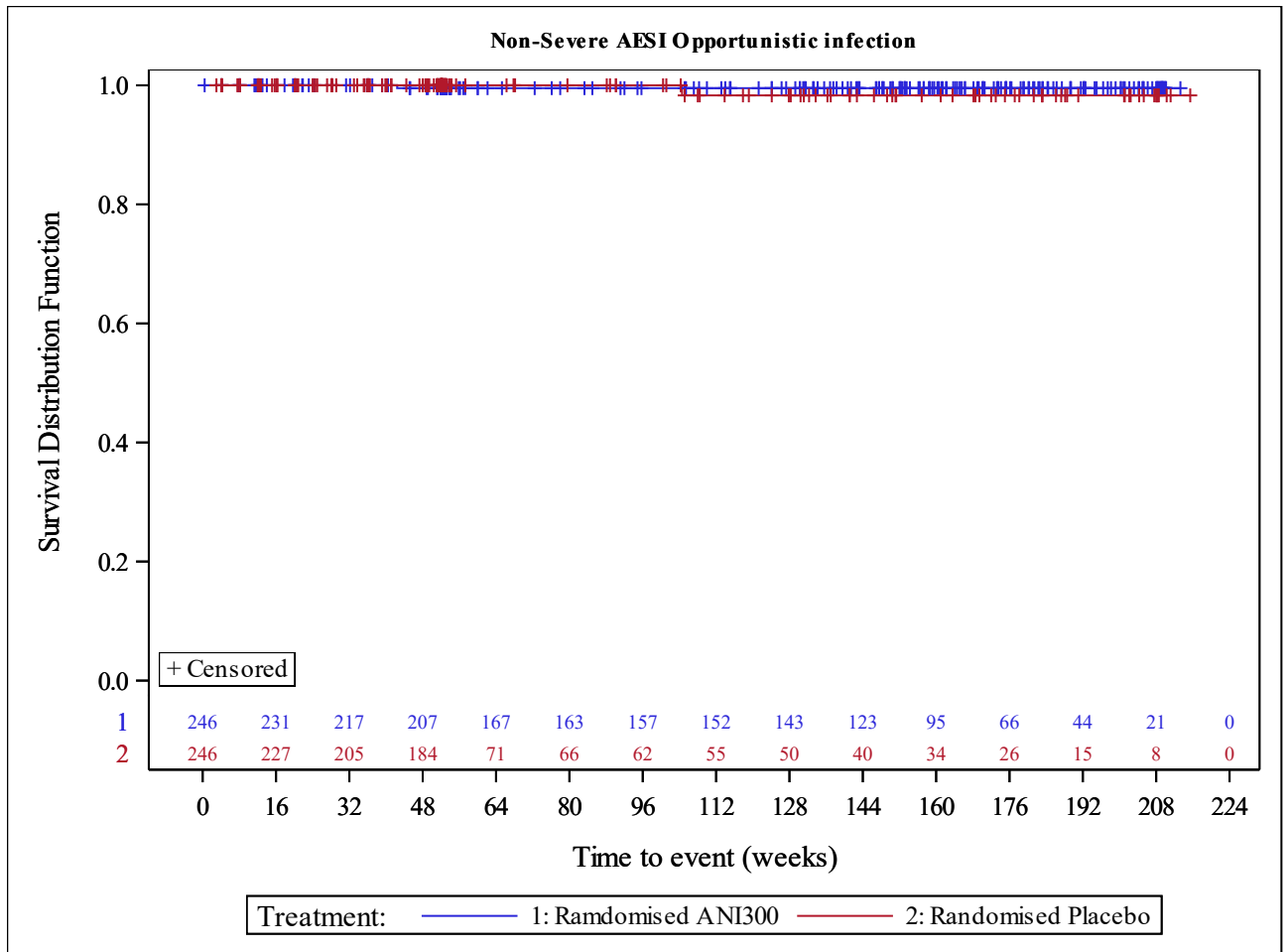


Abbildung 4-214: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt nicht schwere opportunistische Infektion (TULIP SLE LTE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente)



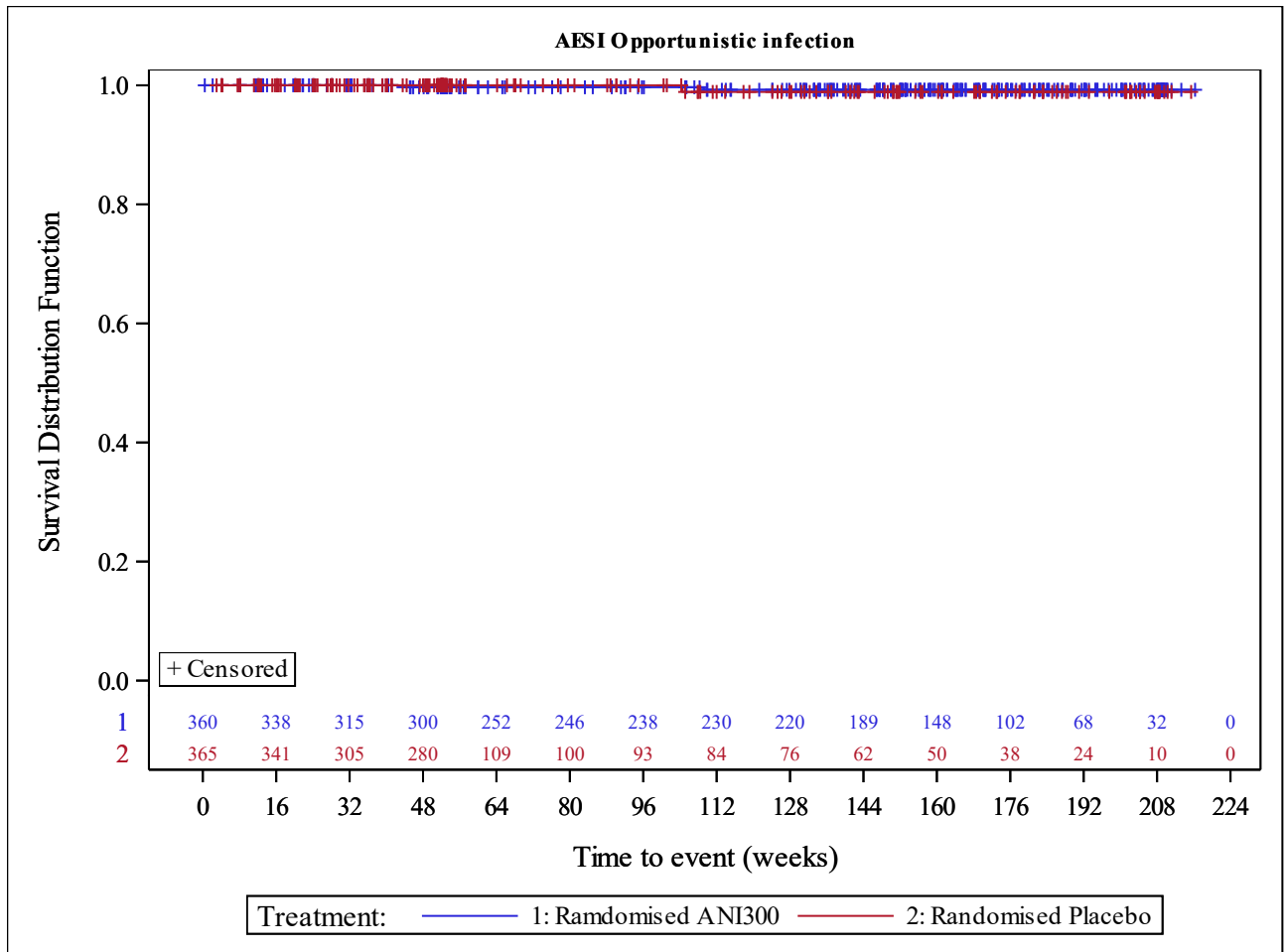


Abbildung 4-215: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt opportunistische Infektion (TULIP SLE LTE, ITT-Population)

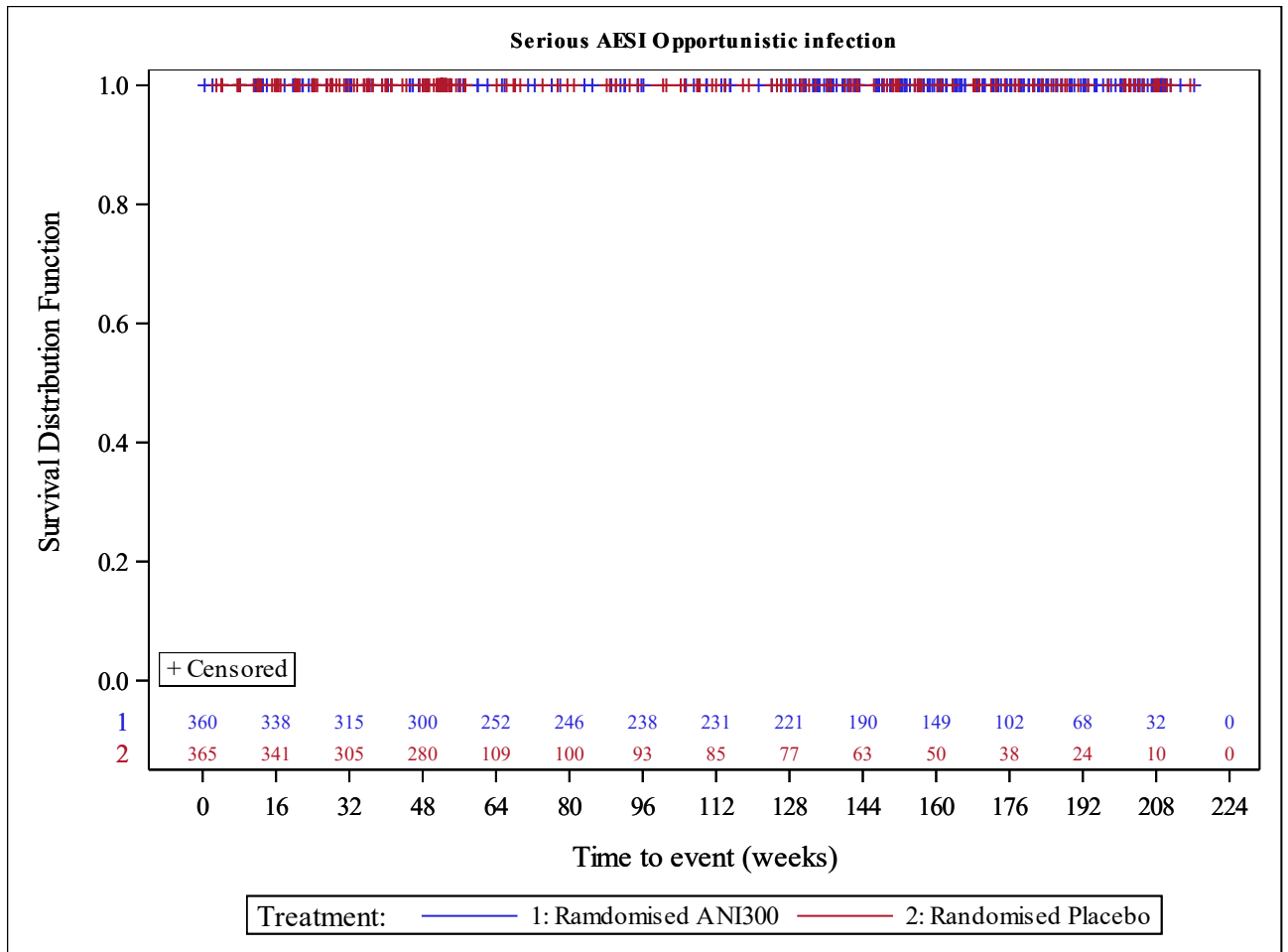


Abbildung 4-216: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt schwerwiegende opportunistische Infektion (TULIP SLE LTE, ITT-Population)

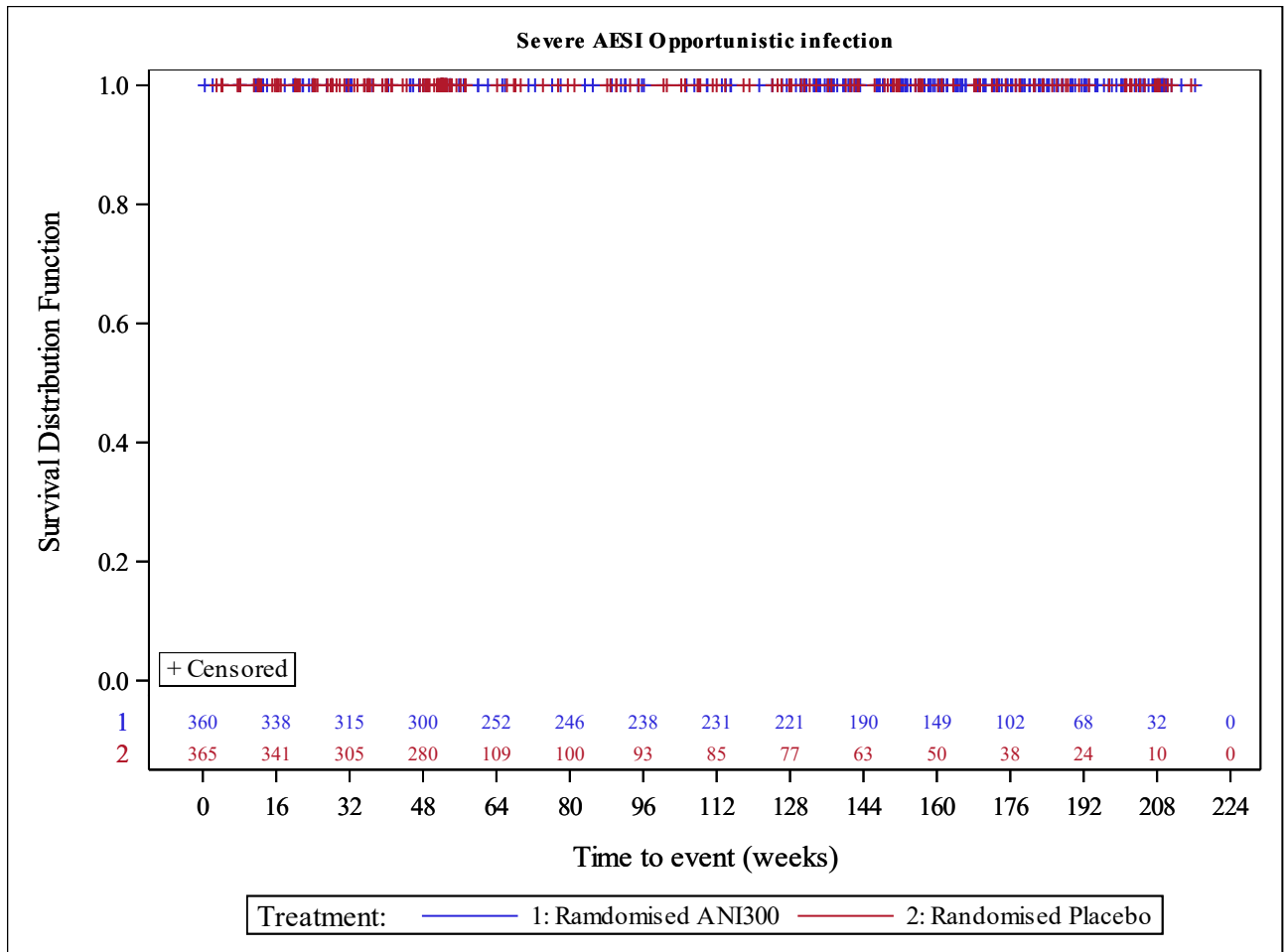


Abbildung 4-217: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt schwere opportunistische Infektion (TULIP SLE LTE, ITT-Population)

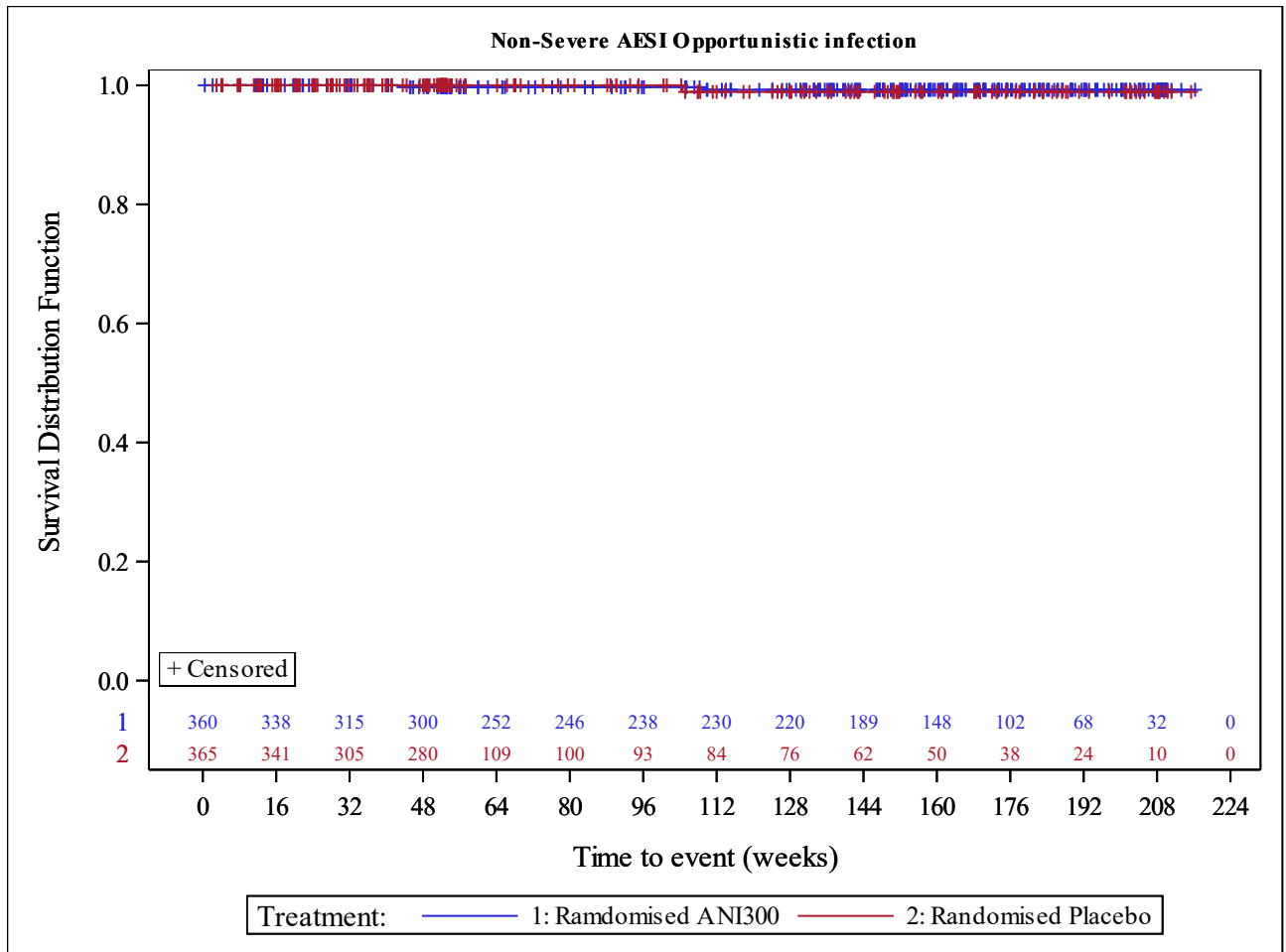


Abbildung 4-218: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt nicht schwere, opportunistische Infektion (TULIP SLE LTE, ITT-Population)

Tabelle 4-218: Ergebnisse für Nicht opportunistische Infektion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP-1+TULIP-2, TULIP-1, TULIP-2, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente)

Studie	Anifrolumab-Arm		zVT-Arm		Behandlungseffekt	
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI]; p-Wert RD [95%-KI]; p-Wert	CMH [95%-KI] p-Wert
<b>UE von speziellem Interesse – Nicht opportunistische Infektion</b>						
TULIP-1+ TULIP-2	246	6 (2,4)	246	15 (6,1)	0,42 [0,16; 1,07], 0,0684 0,40 [0,15; 1,06], 0,0657 <b>-3,66 [-7,22; -0,10], 0,0437</b>	-3,54 [-8,98; 1,90] 0,2023

Studie	Anifrolumab-Arm		zVT-Arm		Behandlungseffekt	
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI]; p-Wert RD [95%-KI]; p-Wert	CMH [95%-KI] p-Wert
TULIP-1	127	4 (3,1)	125	7 (5,6)	0,56 [0,17; 1,87], 0,3486 0,55 [0,16; 1,92], 0,3475 -2,45 [-7,50; 2,60], 0,3413	-2,26 [-9,79; 5,28] 0,5568
TULIP-2	119	2 (1,7)	121	8 (6,6)	0,25 [0,06; 1,17], 0,0791 0,24 [0,05; 1,16], 0,0762 -4,93 [-9,92; 0,06], 0,0529	-4,90 [-12,76; 2,97] 0,2222
<b>SUE von speziellem Interesse – Nicht opportunistische Infektion</b>						
TULIP-1+ TULIP-2	246	6 (2,4)	246	15 (6,1)	0,42 [0,16; 1,07], 0,0684 0,40 [0,15; 1,06], 0,0657 <b>-3,66 [-7,22; -0,10], 0,0437</b>	-3,54 [-8,98; 1,90] 0,2023
TULIP-1	127	4 (3,1)	125	7 (5,6)	0,56 [0,17; 1,87], 0,3486 0,55 [0,16; 1,92], 0,3475 -2,45 [-7,50; 2,60], 0,3413	-2,26 [-9,79; 5,28] 0,5568
TULIP-2	119	2 (1,7)	121	8 (6,6)	0,25 [0,06; 1,17], 0,0791 0,24 [0,05; 1,16], 0,0762 -4,93 [-9,92; 0,06], 0,0529	-4,90 [-12,76; 2,97] 0,2222
<b>Schwere UE von speziellem Interesse – Nicht opportunistische Infektion</b>						
TULIP-1+ TULIP-2	246	4 (1,6)	246	5 (2,0)	0,83 [0,24; 2,93], 0,7778 0,83 [0,23; 3,00], 0,7731 -0,43 [-2,78; 1,93], 0,7210	-0,37 [-5,30; 4,55] 0,8816
TULIP-1	127	4 (3,1)	125	4 (3,2)	0,98 [0,25; 3,85], 0,9818 0,98 [0,24; 4,02], 0,9818 -0,05 [-4,38; 4,28], 0,9818	0,10 [-7,10; 7,30] 0,9782
TULIP-2	119	0 (0,0)	121	1 (0,8)	0,34 [0,01; 8,24], 0,5062 0,34 [0,01; 8,33], 0,5057 -0,83 [-2,44; 0,79], 0,3153	-0,88 [-7,55; 5,80] 0,7968
<b>Nicht schwere UE von speziellem Interesse – Nicht opportunistische Infektion</b>						
TULIP-1+ TULIP-2	246	2 (0,8)	246	11 (4,5)	<b>0,23 [0,06; 0,92], 0,0376</b> <b>0,22 [0,06; 0,91], 0,0358</b> <b>-3,64 [-6,45; -0,83], 0,0111</b>	-3,56 [-8,67; 1,55] 0,1717
TULIP-1	127	0 (0,0)	125	4 (3,2)	0,11 [0,01; 2,01], 0,1363 0,11 [0,01; 1,99], 0,1334 <b>-3,20 [-6,29; -0,11], 0,0421</b>	-3,13 [-9,85; 3,59] 0,3617
TULIP-2	119	2 (1,7)	121	7 (5,8)	0,29 [0,06; 1,37], 0,1183 0,28 [0,06; 1,37], 0,1155 -4,10 [-8,86; 0,65], 0,0909	-4,02 [-11,76; 3,72] 0,3086
CMH: Cochran-Mantel Haenszel; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SUE: Schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschtes Ereignis; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.						

Tabelle 4-219: Ergebnisse für Nicht opportunistische Infektion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP-1+TULIP-2, TULIP-1, TULIP-2, ITT-Population)

Studie	Anifrolumab-Arm		zVT-Arm		Behandlungseffekt	
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI]; p-Wert RD [95%-KI]; p-Wert	CMH [95%-KI] p-Wert
<b>UE von speziellem Interesse – Nicht opportunistische Infektion</b>						
TULIP-1+ TULIP-2	360	14 (3,9)	366	20 (5,5)	0,72 [0,37; 1,41], 0,3396 0,71 [0,35; 1,43], 0,3350 -1,57 [-4,64; 1,50], 0,3151	-1,61 [-5,78; 2,56] 0,4489
TULIP-1	180	9 (5,0)	184	10 (5,4)	0,92 [0,38; 2,21], 0,8521 0,92 [0,36; 2,31], 0,8521 -0,43 [-5,00; 4,13], 0,8520	-0,49 [-6,51; 5,53] 0,8723
TULIP-2	180	5 (2,8)	182	10 (5,5)	0,51 [0,18; 1,45], 0,2045 0,49 [0,16; 1,47], 0,2031 -2,72 [-6,81; 1,37], 0,1929	-2,74 [-8,51; 3,04] 0,3532
<b>SUE von speziellem Interesse – Nicht opportunistische Infektion</b>						
TULIP-1+ TULIP-2	360	14 (3,9)	366	20 (5,5)	0,72 [0,37; 1,41], 0,3396 0,71 [0,35; 1,43], 0,3350 -1,57 [-4,64; 1,50], 0,3151	-1,61 [-5,78; 2,56] 0,4489
TULIP-1	180	9 (5,0)	184	10 (5,4)	0,92 [0,38; 2,21], 0,8521 0,92 [0,36; 2,31], 0,8521 -0,43 [-5,00; 4,13], 0,8520	-0,49 [-6,51; 5,53] 0,8723
TULIP-2	180	5 (2,8)	182	10 (5,5)	0,51 [0,18; 1,45], 0,2045 0,49 [0,16; 1,47], 0,2031 -2,72 [-6,81; 1,37], 0,1929	-2,74 [-8,51; 3,04] 0,3532
<b>Schwere UE von speziellem Interesse – Nicht opportunistische Infektion</b>						
TULIP-1+ TULIP-2	360	8 (2,2)	366	7 (1,9)	1,17 [0,43; 3,18], 0,7646 1,17 [0,42; 3,27], 0,7656 0,31 [-1,75; 2,38], 0,7652	0,27 [-3,36; 3,90] 0,8844
TULIP-1	180	6 (3,3)	184	5 (2,7)	1,23 [0,38; 3,95], 0,7319 1,23 [0,37; 4,12], 0,7319 0,62 [-2,90; 4,14], 0,7317	0,58 [-4,86; 6,01] 0,8354
TULIP-2	180	2 (1,1)	182	2 (1,1)	1,01 [0,14; 7,10], 0,9911 1,01 [0,14; 7,26], 0,9911 0,01 [-2,14; 2,17], 0,9911	-0,04 [-4,85; 4,77] 0,9873
<b>Nicht schwere UE von speziellem Interesse – Nicht opportunistische Infektion</b>						
TULIP-1+ TULIP-2	360	6 (1,7)	366	14 (3,8)	0,44 [0,17; 1,13], 0,0870 0,43 [0,16; 1,13], 0,0861 -2,16 [-4,53; 0,21], 0,0739	-2,15 [-5,95; 1,64] 0,2662
TULIP-1	180	3 (1,7)	184	6 (3,3)	0,51 [0,13; 2,01], 0,3372 0,50 [0,12; 2,04], 0,3363 -1,59 [-4,77; 1,58], 0,3251	-1,62 [-6,88; 3,64] 0,5472

Studie	Anifrolumab-Arm		zVT-Arm		Behandlungseffekt	
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI]; p-Wert RD [95%-KI]; p-Wert	CMH [95%-KI] p-Wert
TULIP-2	180	3 (1,7)	182	8 (4,4)	0,38 [0,10; 1,41], 0,1470 0,37 [0,10; 1,41], 0,1454 -2,73 [-6,25; 0,79], 0,1283	-2,70 [-8,18; 2,78] 0,3349
CMH: Cochran-Mantel Haenszel; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SUE: Schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschtes Ereignis; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.						

Tabelle 4-220: Ergebnisse für Nicht opportunistische Infektion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP SLE LTE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente)

Anifrolumab-Arm			zVT-Arm			Behandlungseffekt
N	n (%)	Median (Wochen) [95%-KI]	N	n (%)	Median (Wochen) [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
<b>UE von speziellem Interesse – Nicht opportunistische Infektion</b>						
246	190 (77,2)	24,43 [18,14; 32,71]	246	158 (64,2)	32,71 [24,86; 42,71]	<b>1,26</b> <b>[1,02; 1,55]</b> <b>0,0340</b>
<b>SUE von speziellem Interesse – Nicht opportunistische Infektion</b>						
246	18 (7,3)	N.E. [N.B.; N.B.]	246	19 (7,7)	N.E. [N.B.; N.B.]	0,63 [0,33; 1,22] 0,1687
<b>Schwere UE von speziellem Interesse – Nicht opportunistische Infektion</b>						
246	12 (4,9)	N.E. [N.B.; N.B.]	246	7 (2,8)	N.E. [N.B.; N.B.]	1,12 [0,43; 2,91] 0,8153
<b>Nicht schwere UE von speziellem Interesse – Nicht opportunistische Infektion</b>						
246	187 (76,0)	24,71 [18,57; 32,71]	246	157 (63,8)	32,71 [25,29; 42,71]	<b>1,24</b> <b>[1,00; 1,53]</b> <b>0,0482</b>
HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; N.B.: Nicht berechenbar; N.E.: Nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SUE: Schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschtes Ereignis; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.						

Tabelle 4-221: Ergebnisse für Nicht opportunistische Infektion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP SLE LTE, ITT-Population)

Anifrolumab-Arm			zVT-Arm			Behandlungseffekt
N	n (%)	Median (Wochen) [95%-KI]	N	n (%)	Median (Wochen) [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
<b>UE von speziellem Interesse – Nicht opportunistische Infektion</b>						
360	287 (79,7)	21,29 [17,86; 25,00]	365	234 (64,1)	31,86 [27,71; 39,43]	<b>1,33</b> [1,12; 1,59] 0,0011
<b>SUE von speziellem Interesse – Nicht opportunistische Infektion</b>						
360	35 (9,7)	N.E. [N.B.; N.B.]	365	30 (8,2)	N.E. [N.B.; N.B.]	0,77 [0,47; 1,27] 0,3015
<b>Schwere UE von speziellem Interesse – Nicht opportunistische Infektion</b>						
360	27 (7,5)	N.E. [N.B.; N.B.]	365	10 (2,7)	N.E. [N.B.; N.B.]	1,83 [0,87; 3,82] 0,1053
<b>Nicht schwere UE von speziellem Interesse – Nicht opportunistische Infektion</b>						
360	284 (78,9)	22,43 [18,57; 26,00]	365	233 (63,8)	31,86 [27,71; 39,43]	<b>1,31</b> [1,10; 1,56] 0,0022
HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; N.B.: Nicht berechenbar; N.E.: Nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SUE: Schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschtes Ereignis; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.						

Es bestand bei der Meta-Analyse in keiner der beiden Populationen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

In der Studie TULIP SLE LTE für die Population der mit in Deutschland zugelassenen Medikamenten behandelten PatientInnen ergibt sich für nicht opportunistische Infektionen ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Anifrolumab (HR [95%-KI]; p-Wert: 1,26 [1,02; 1,55]; 0,0340). Dieser Unterschied ist jedoch nicht klinisch relevant. In der ITT-Population zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Anifrolumab bei nicht opportunistischen Infektionen (HR [95%-KI]; p-Wert: 1,33 [1,12; 1,59]; 0,0011).



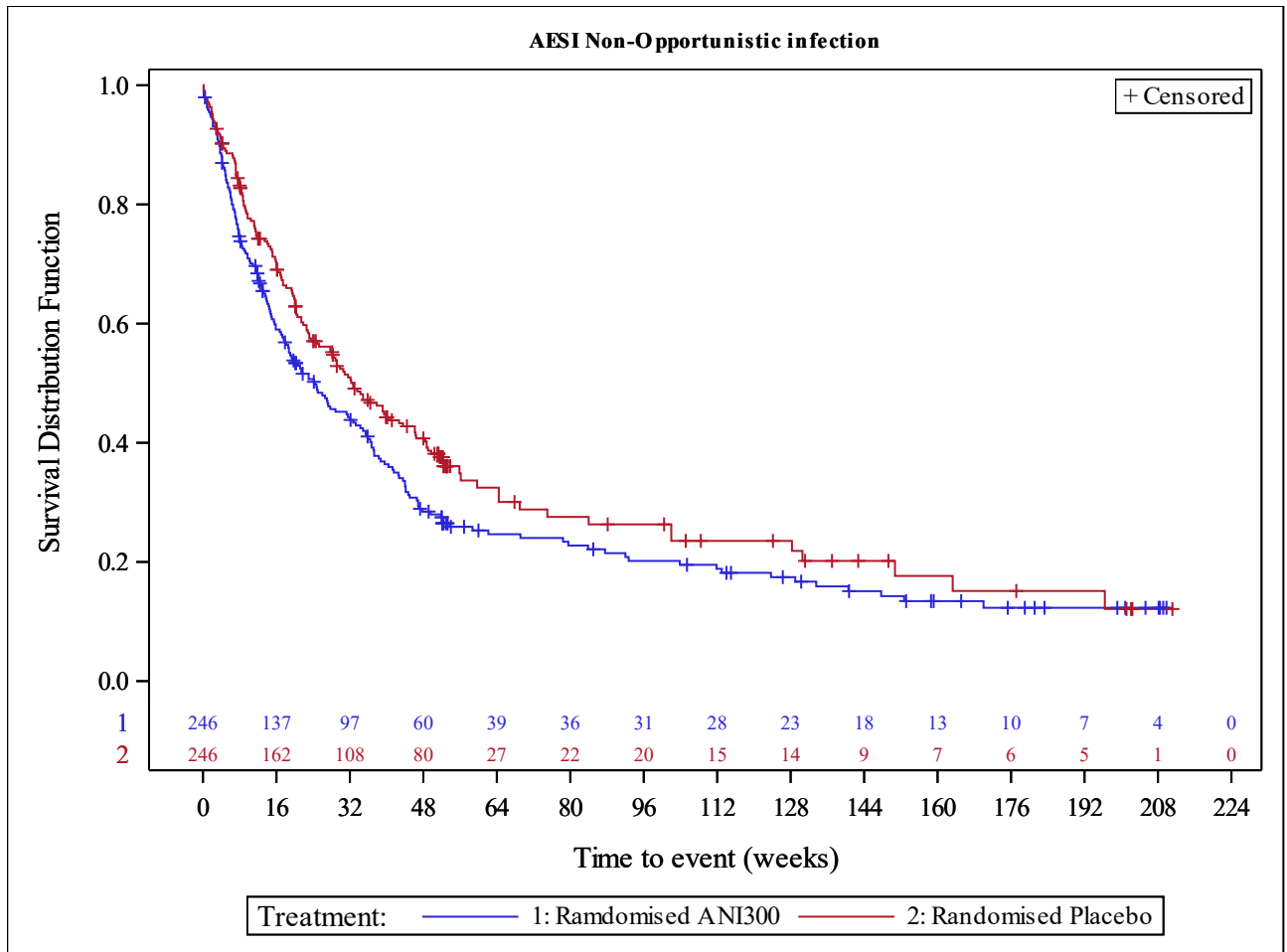


Abbildung 4-219: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt nicht opportunistische Infektion (TULIP SLE LTE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente)

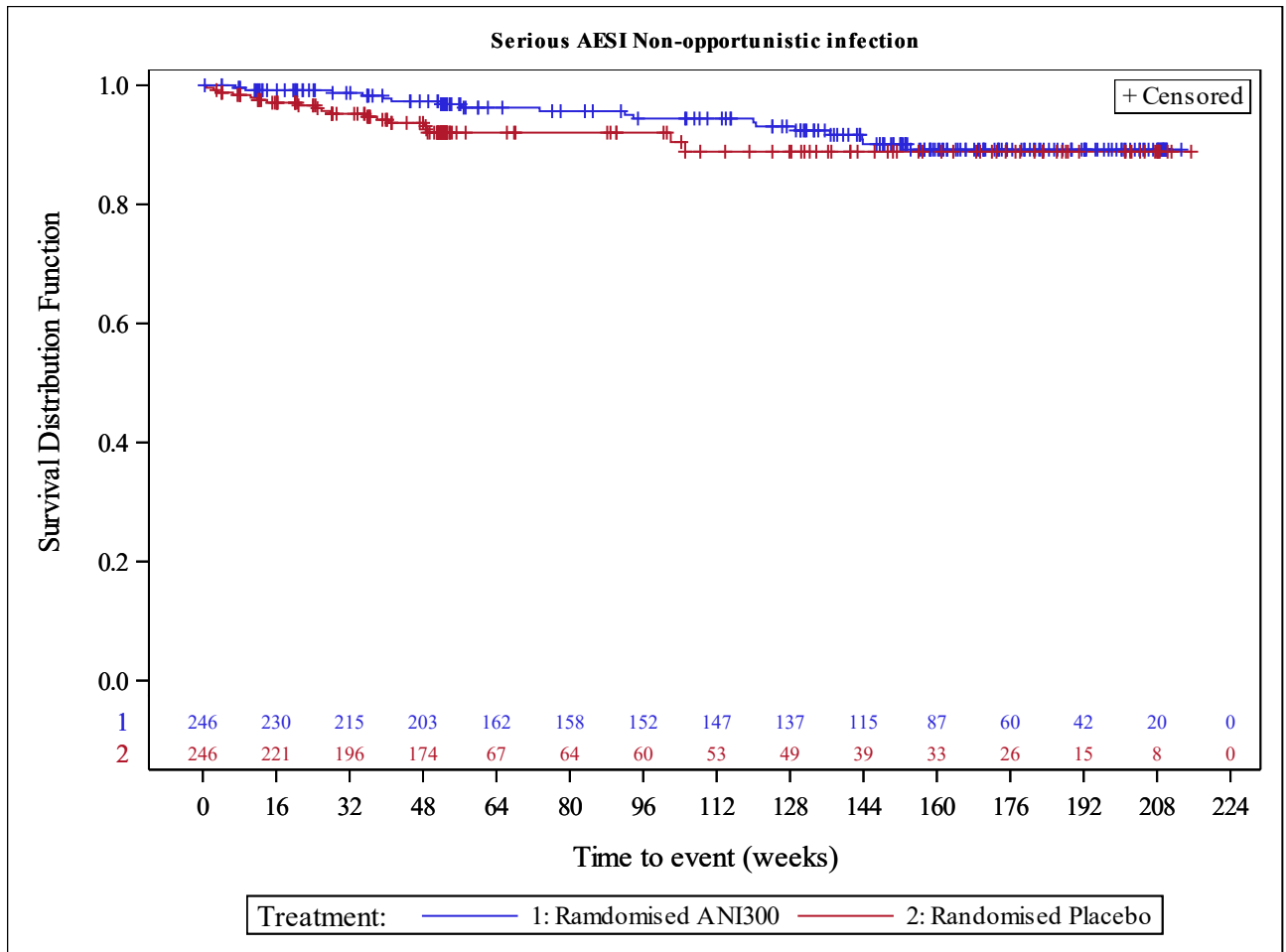


Abbildung 4-220: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt schwerwiegende, nicht opportunistische Infektion (TULIP SLE LTE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente)

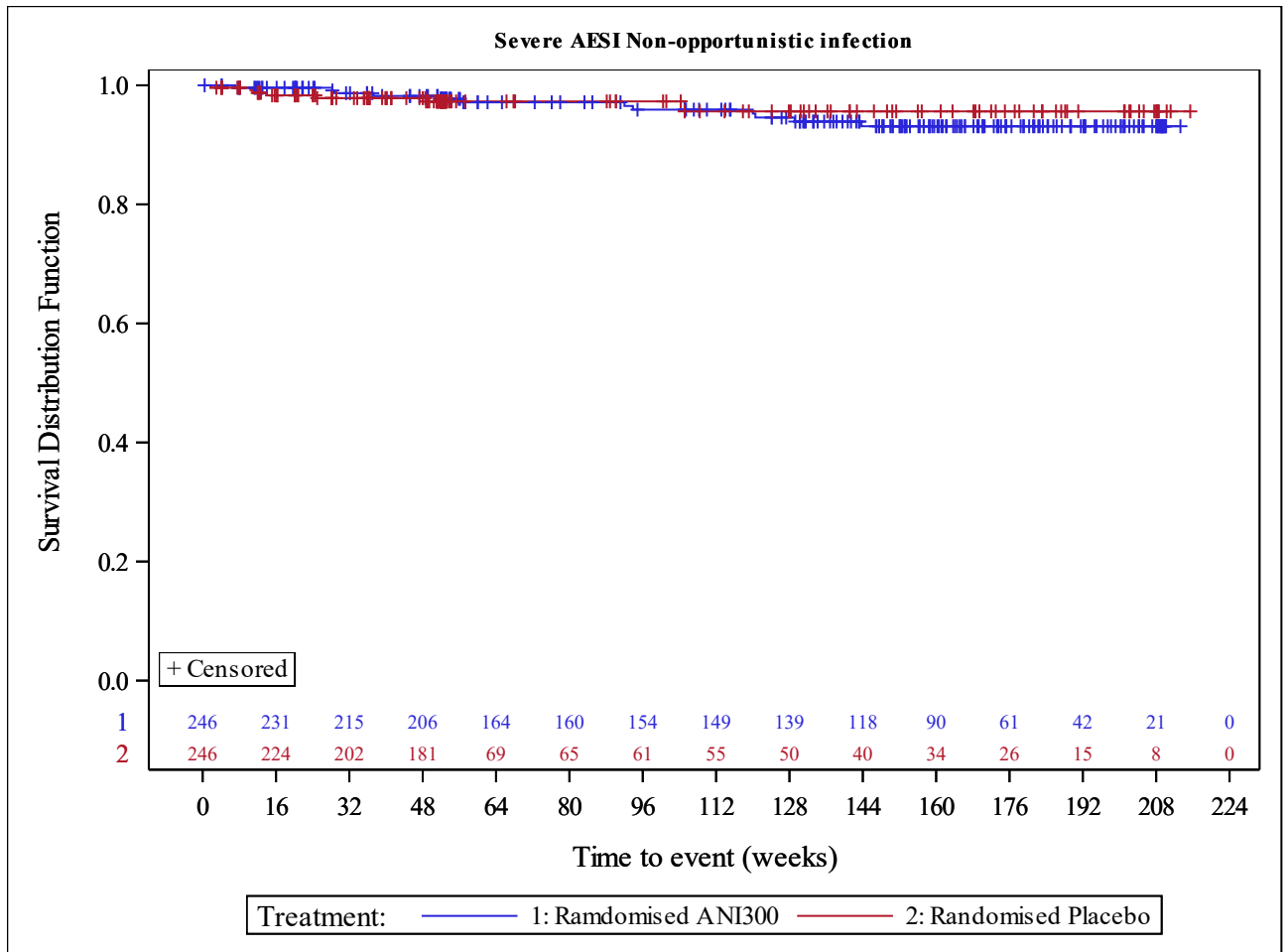


Abbildung 4-221: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt schwere, nicht opportunistische Infektion (TULIP SLE LTE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente)

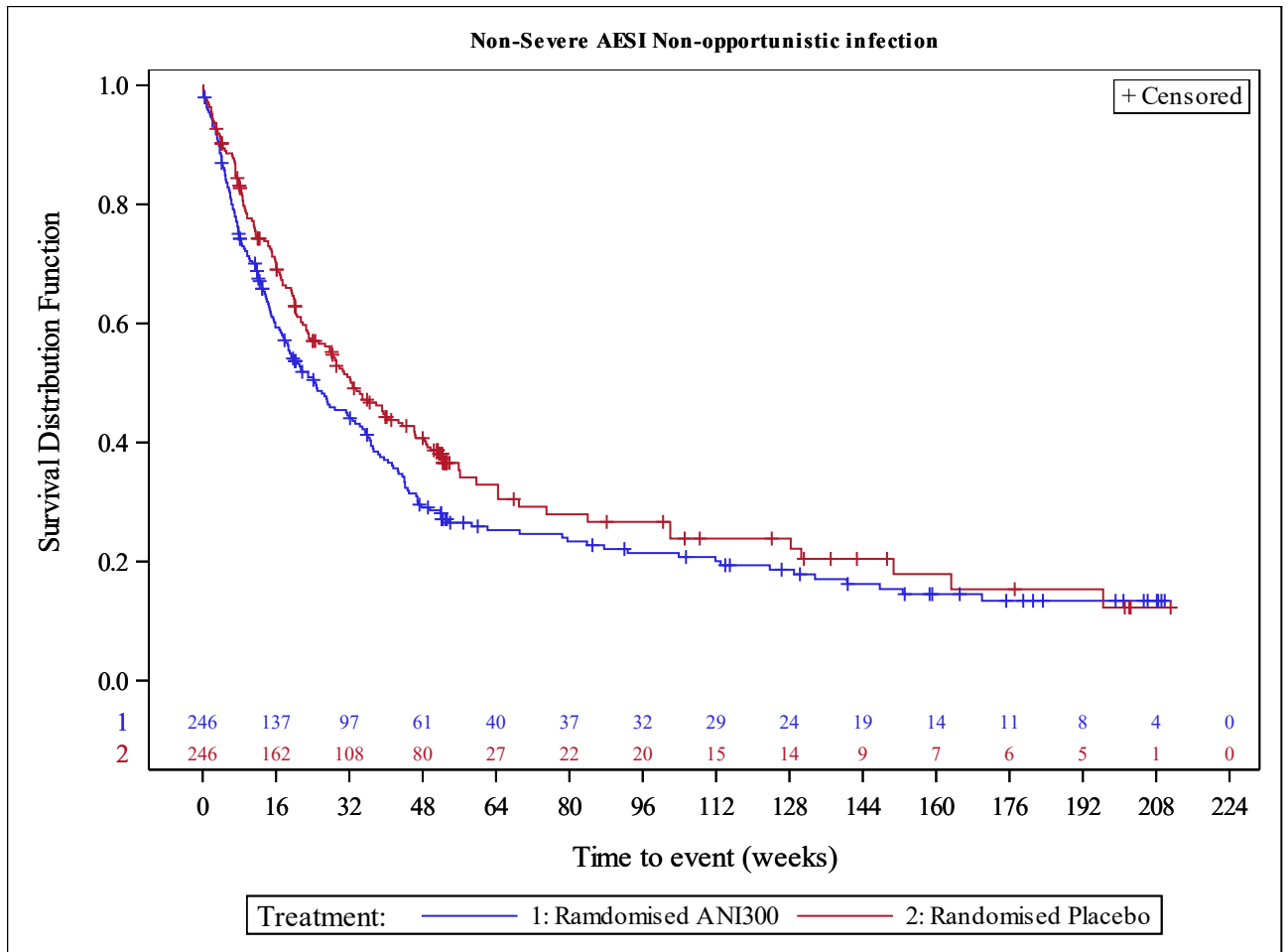


Abbildung 4-222: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt nicht schwere, nicht opportunistische Infektion (TULIP SLE LTE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente)

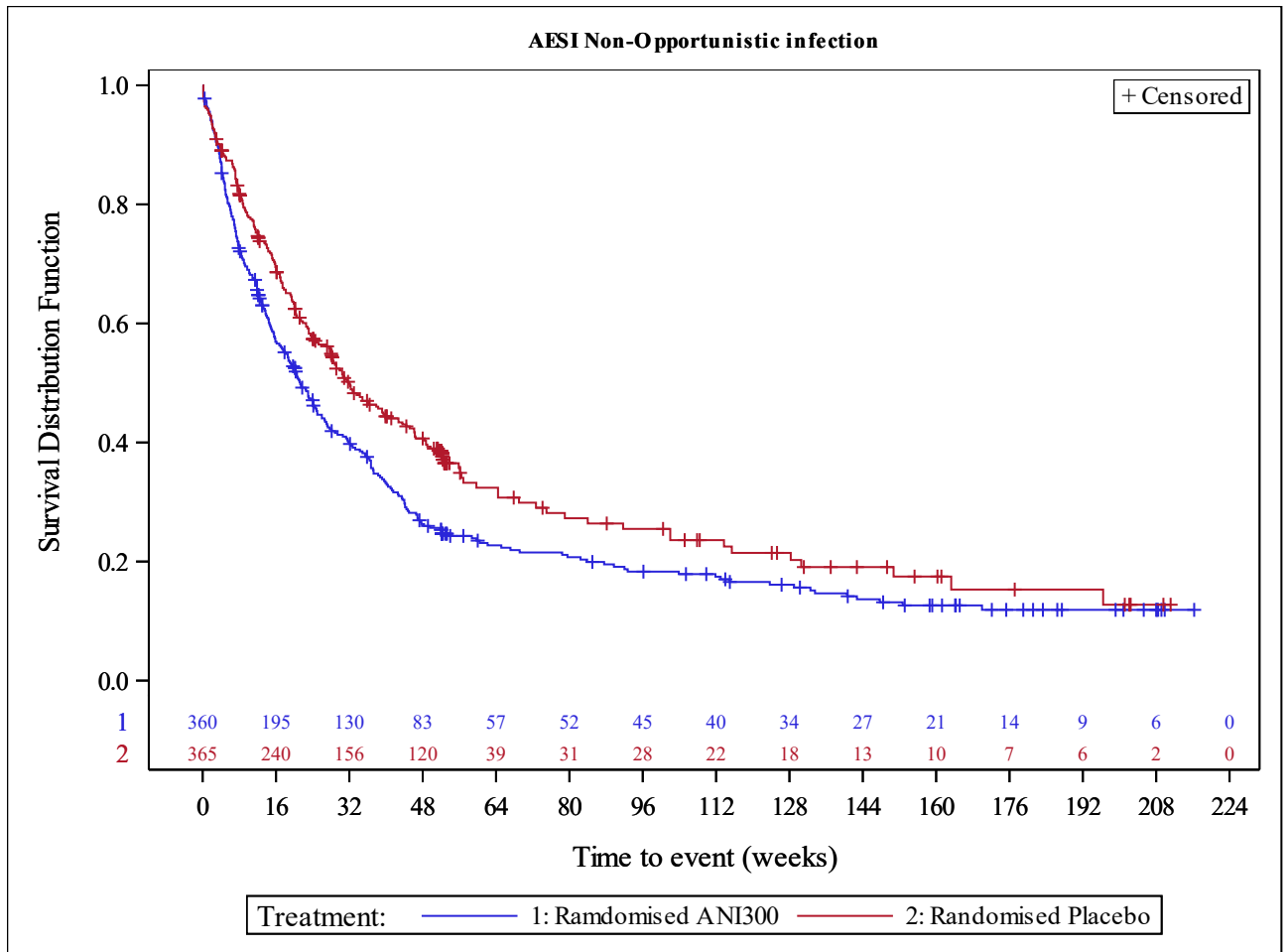


Abbildung 4-223: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt nicht opportunistische Infektion (TULIP SLE LTE, ITT-Population)

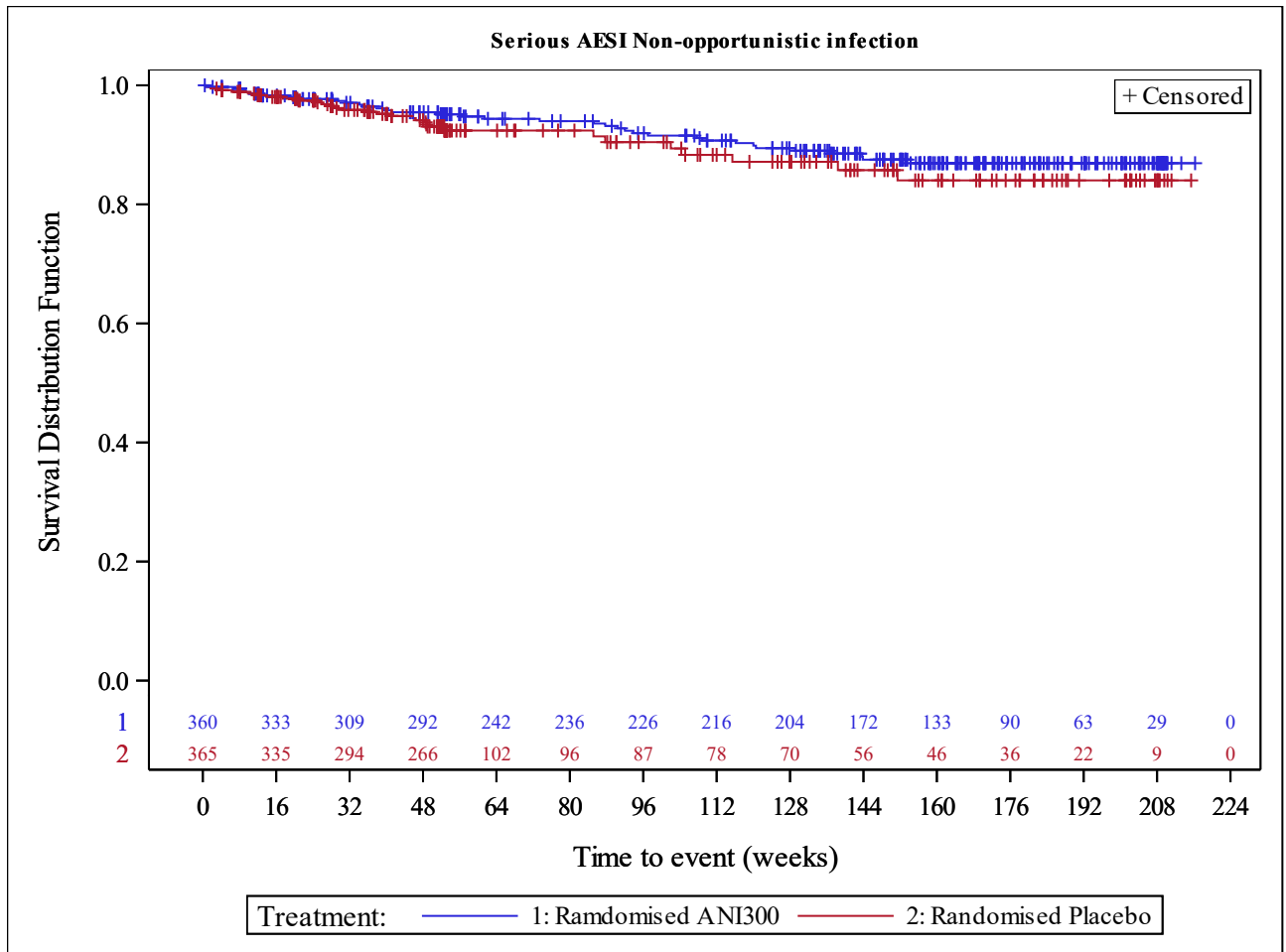


Abbildung 4-224: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt schwerwiegende, nicht opportunistische Infektion (TULIP SLE LTE, ITT-Population)

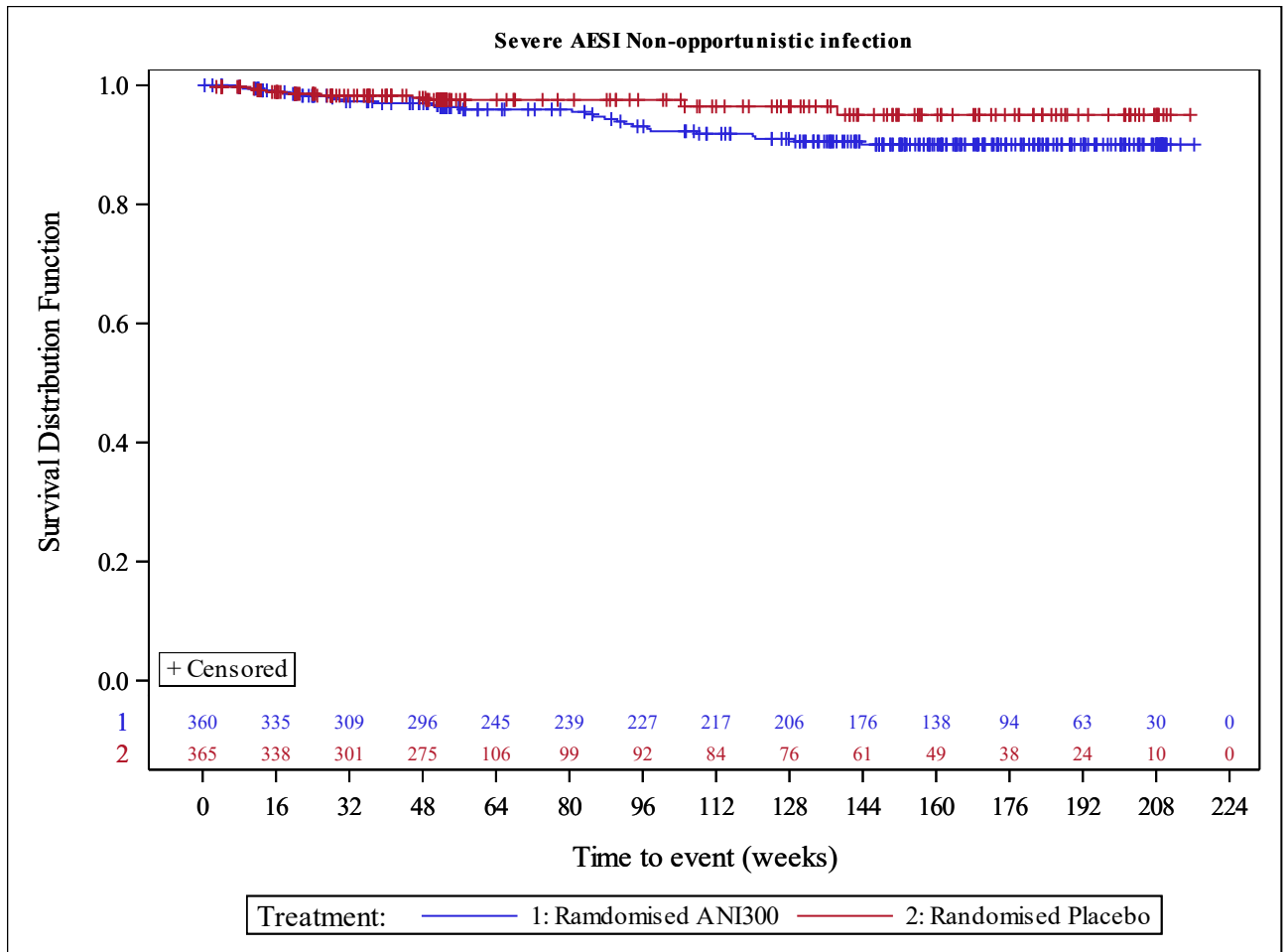


Abbildung 4-225: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt schwere, nicht opportunistische Infektion (TULIP SLE LTE, ITT-Population)

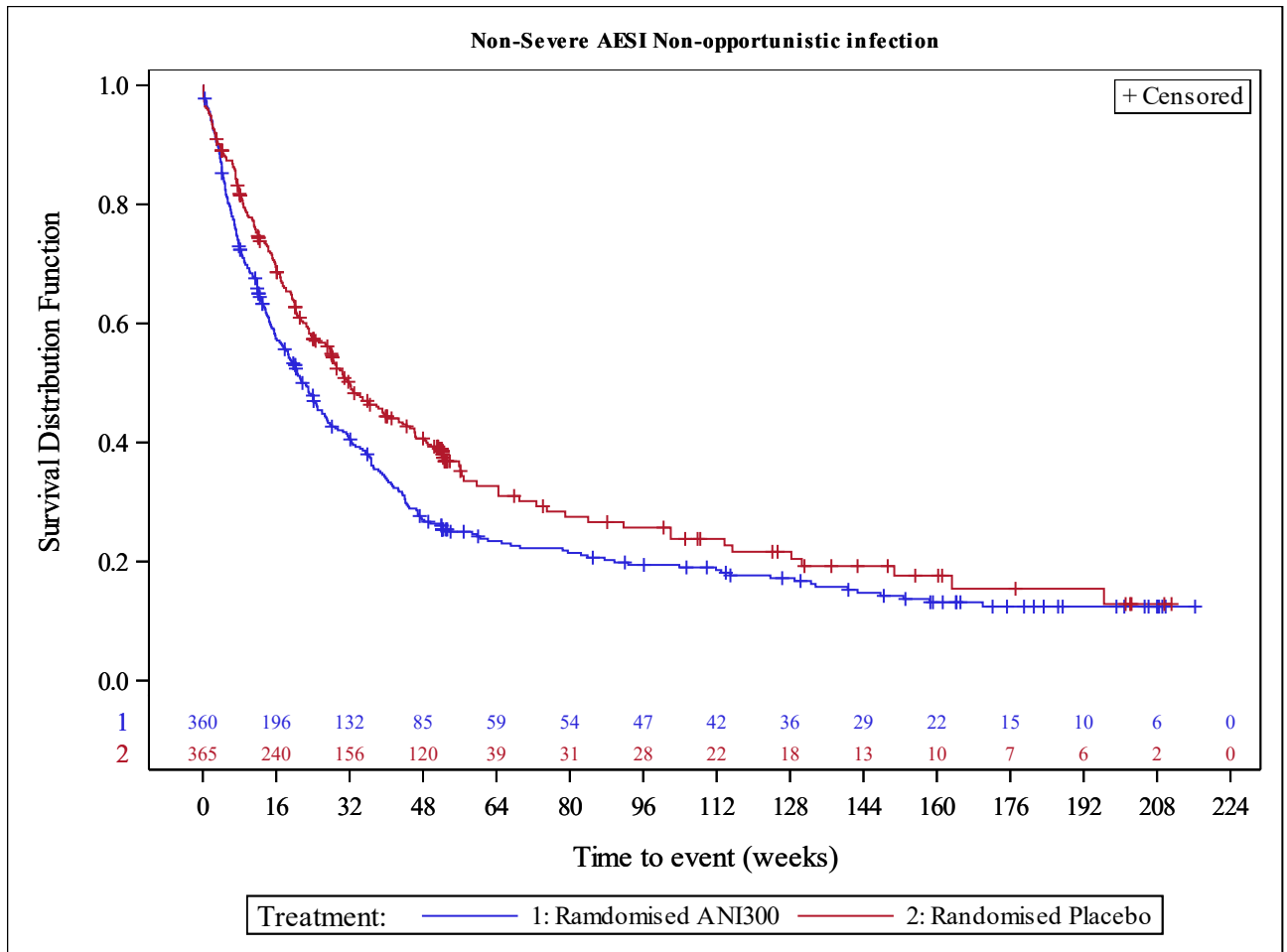


Abbildung 4-226: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt nicht schwere opportunistische Infektion (TULIP SLE LTE, ITT-Population)

Tabelle 4-222: Ergebnisse für MACE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP-1+TULIP-2, TULIP-1, TULIP-2, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente)



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Anifrolumab-Arm		zVT-Arm		Behandlungseffekt	
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI]; p-Wert RD [95%-KI]; p-Wert	CMH [95%-KI] p-Wert
<b>UE von speziellem Interesse – MACE</b>						
TULIP-1+ TULIP-2	246	1 (0,4)	246	0 (0,0)	3,05 [0,13; 74,13], 0,4933 3,08 [0,12; 76,26], 0,4928 0,41 [-0,39; 1,21], 0,3143	0,39 [-4,14; 4,92] 0,8647
TULIP-1	127	0 (0,0)	125	0 (0,0)	N.B. [N.B.; N.B.], N.B. N.B. [N.B.; N.B.], N.B. N.B. [N.B.; N.B.], N.B.	0,00 [-6,17; 6,17] 1,0000
TULIP-2	119	1 (0,8)	121	0 (0,0)	3,05 [0,13; 74,13], 0,4933 3,08 [0,12; 76,26], 0,4928 0,84 [-0,80; 2,48], 0,3153	0,81 [-5,84; 7,47] 0,8112
<b>SUE von speziellem Interesse – MACE</b>						
TULIP-1+ TULIP-2	246	1 (0,4)	246	0 (0,0)	3,05 [0,13; 74,13], 0,4933 3,08 [0,12; 76,26], 0,4928 0,41 [-0,39; 1,21], 0,3143	0,39 [-4,14; 4,92] 0,8647
TULIP-1	127	0 (0,0)	125	0 (0,0)	N.B. [N.B.; N.B.], N.B. N.B. [N.B.; N.B.], N.B. N.B. [N.B.; N.B.], N.B.	0,00 [-6,17; 6,17] 1,0000
TULIP-2	119	1 (0,8)	121	0 (0,0)	3,05 [0,13; 74,13], 0,4933 3,08 [0,12; 76,26], 0,4928 0,84 [-0,80; 2,48], 0,3153	0,81 [-5,84; 7,47] 0,8112
<b>Schwere UE von speziellem Interesse – MACE</b>						
TULIP-1+ TULIP-2	246	1 (0,4)	246	0 (0,0)	3,05 [0,13; 74,13], 0,4933 3,08 [0,12; 76,26], 0,4928 0,41 [-0,39; 1,21], 0,3143	0,39 [-4,14; 4,92] 0,8647
TULIP-1	127	0 (0,0)	125	0 (0,0)	N.B. [N.B.; N.B.], N.B. N.B. [N.B.; N.B.], N.B. N.B. [N.B.; N.B.], N.B.	0,00 [-6,17; 6,17] 1,0000
TULIP-2	119	1 (0,8)	121	0 (0,0)	3,05 [0,13; 74,13], 0,4933 3,08 [0,12; 76,26], 0,4928 0,84 [-0,80; 2,48], 0,3153	0,81 [-5,84; 7,47] 0,8112

CMH: Cochran-Mantel Haenszel; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; MACE: *Major Adverse Cardiac Event*; N.B.: Nicht berechenbar; OR: *Odds Ratio*; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SUE: Schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschtes Ereignis; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.

Tabelle 4-223: Ergebnisse für MACE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP-1+TULIP-2, TULIP-1, TULIP-2, ITT-Population)

Studie	Anifrolumab-Arm		zVT-Arm		Behandlungseffekt	
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI]; p-Wert RD [95%-KI]; p-Wert	CMH [95%-KI] p-Wert
<b>UE von speziellem Interesse – MACE</b>						
TULIP-1+ TULIP-2	360	1 (0,3)	366	0 (0,0)	3,03 [0,12; 73,97], 0,4959 3,05 [0,12; 75,37], 0,4956 0,28 [-0,27; 0,82], 0,3173	0,27 [-2,90; 3,43] 0,8691
TULIP-1	180	0 (0,0)	184	0 (0,0)	N.B. [N.B.; N.B.], N.B. N.B. [N.B.; N.B.], N.B. N.B. [N.B.; N.B.], N.B.	0,00 [-4,42; 4,42] 1,0000
TULIP-2	180	1 (0,6)	182	0 (0,0)	3,03 [0,12; 73,97], 0,4959 3,05 [0,12; 75,37], 0,4956 0,56 [-0,53; 1,64], 0,3160	0,53 [-4,00; 5,07] 0,8175
<b>SUE von speziellem Interesse – MACE</b>						
TULIP-1+ TULIP-2	360	1 (0,3)	366	0 (0,0)	3,03 [0,12; 73,97], 0,4959 3,05 [0,12; 75,37], 0,4956 0,28 [-0,27; 0,82], 0,3173	0,27 [-2,90; 3,43] 0,8691
TULIP-1	180	0 (0,0)	184	0 (0,0)	N.B. [N.B.; N.B.], N.B. N.B. [N.B.; N.B.], N.B. N.B. [N.B.; N.B.], N.B.	0,00 [-4,42; 4,42] 1,0000
TULIP-2	180	1 (0,6)	182	0 (0,0)	3,03 [0,12; 73,97], 0,4959 3,05 [0,12; 75,37], 0,4956 0,56 [-0,53; 1,64], 0,3160	0,53 [-4,00; 5,07] 0,8175
<b>Schwere UE von speziellem Interesse – MACE</b>						
TULIP-1+ TULIP-2	360	1 (0,3)	366	0 (0,0)	3,03 [0,12; 73,97], 0,4959 3,05 [0,12; 75,37], 0,4956 0,28 [-0,27; 0,82], 0,3173	0,27 [-2,90; 3,43] 0,8691
TULIP-1	180	0 (0,0)	184	0 (0,0)	N.B. [N.B.; N.B.], N.B. N.B. [N.B.; N.B.], N.B. N.B. [N.B.; N.B.], N.B.	0,00 [-4,42; 4,42] 1,0000
TULIP-2	180	1 (0,6)	182	0 (0,0)	3,03 [0,12; 73,97], 0,4959 3,05 [0,12; 75,37], 0,4956 0,56 [-0,53; 1,64], 0,3160	0,53 [-4,00; 5,07] 0,8175

CMH: Cochran-Mantel Haenszel; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; MACE: *Major Adverse Cardiac Event*; N.B.: Nicht berechenbar; OR: *Odds Ratio*; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SUE: Schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschtes Ereignis; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.

Es bestand bei der Meta-Analyse in keiner der beiden Populationen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Tabelle 4-224: Ergebnisse für MACE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP SLE LTE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente)

Anifrolumab-Arm			zVT-Arm			Behandlungs- effekt
N	n (%)	Median (Wochen) [95%-KI]	N	n (%)	Median (Wochen) [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
<b>UE von speziellem Interesse – MACE</b>						
246	1 (0,4)	N.E. [N.B.; N.B.]	246	0 (0,0)	N.E. [N.B.; N.B.]	29588452,31 [0,00; N.B.] 0,3173
<b>SUE von speziellem Interesse – MACE</b>						
246	1 (0,4)	N.E. [N.B.; N.B.]	246	0 (0,0)	N.E. [N.B.; N.B.]	29588452,31 [0,00; N.B.] 0,3173
<b>Schwere UE von speziellem Interesse – MACE</b>						
246	1 (0,4)	N.E. [N.B.; N.B.]	246	0 (0,0)	N.E. [N.B.; N.B.]	29588452,31 [0,00; N.B.] 0,3173
<b>HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; MACE: Major Adverse Cardiac Event; N.B.:</b> Nicht berechenbar; N.E.: Nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SUE: Schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschtes Ereignis; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.						

Tabelle 4-225: Ergebnisse für MACE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP SLE LTE, ITT-Population)

Anifrolumab-Arm			zVT-Arm			Behandlungs- effekt
N	n (%)	Median (Wochen) [95%-KI]	N	n (%)	Median (Wochen) [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
<b>UE von speziellem Interesse – MACE</b>						
360	1 (0,3)	N.E. [N.B.; N.B.]	365	0 (0,0)	N.E. [N.B.; N.B.]	30087723,06 [0,00; N.B.] 0,3133
<b>SUE von speziellem Interesse – MACE</b>						
360	1 (0,3)	N.E. [N.B.; N.B.]	365	0 (0,0)	N.E. [N.B.; N.B.]	30087723,06 [0,00; N.B.] 0,3133
<b>Schwere UE von speziellem Interesse – MACE</b>						
360	1 (0,3)	N.E. [N.B.; N.B.]	365	0 (0,0)	N.E. [N.B.; N.B.]	30087723,06 [0,00; N.B.] 0,3133
<b>HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; MACE: Major Adverse Cardiac Event; N.B.:</b> Nicht berechenbar; N.E.: Nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SUE: Schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschtes Ereignis; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.						

In der Studie TULIP SLE LTE treten für die UE von speziellem Interesse MACE keine statistisch signifikanten Ergebnisse auf.

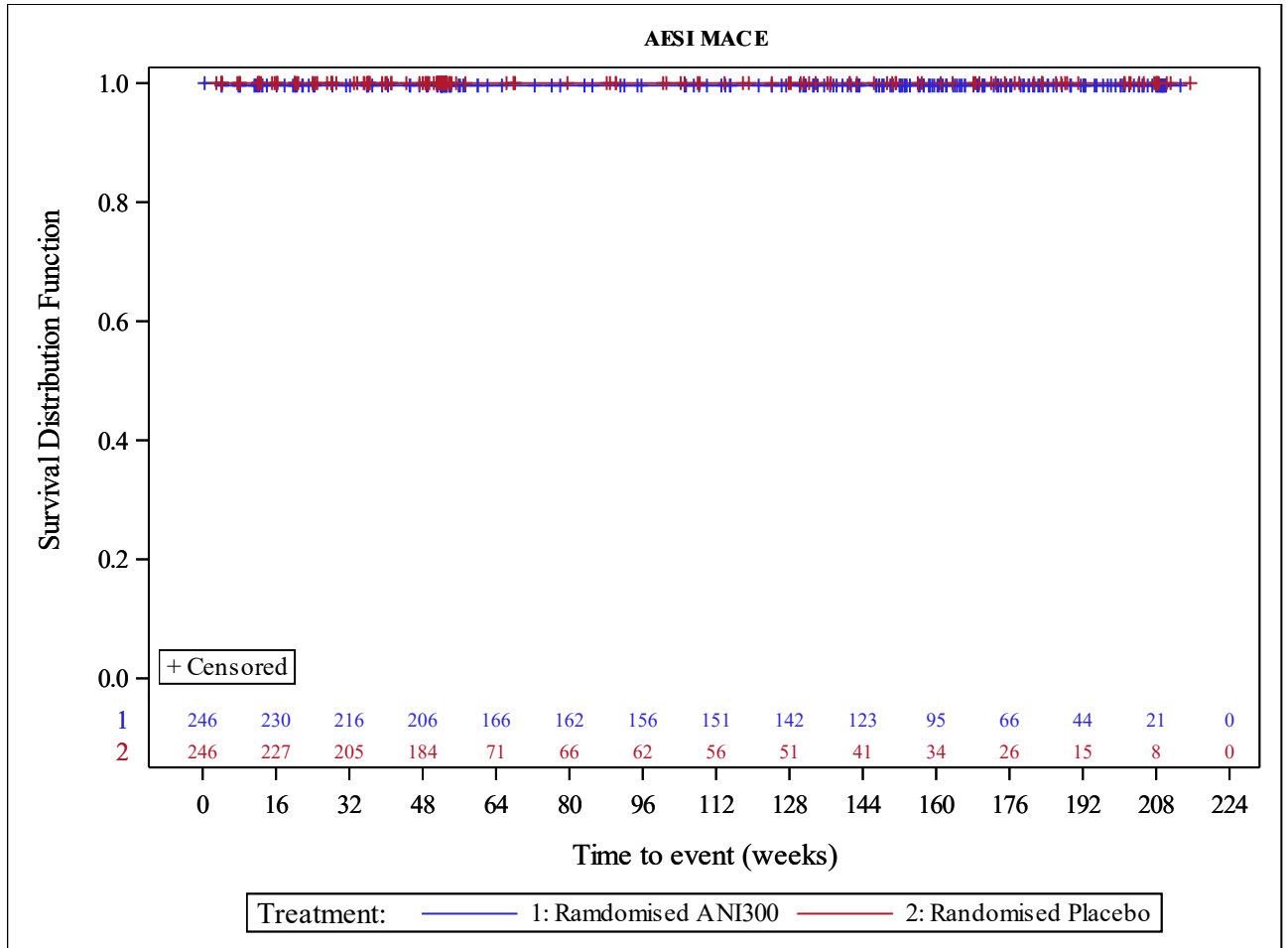


Abbildung 4-227: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt MACE (TULIP SLE LTE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente)

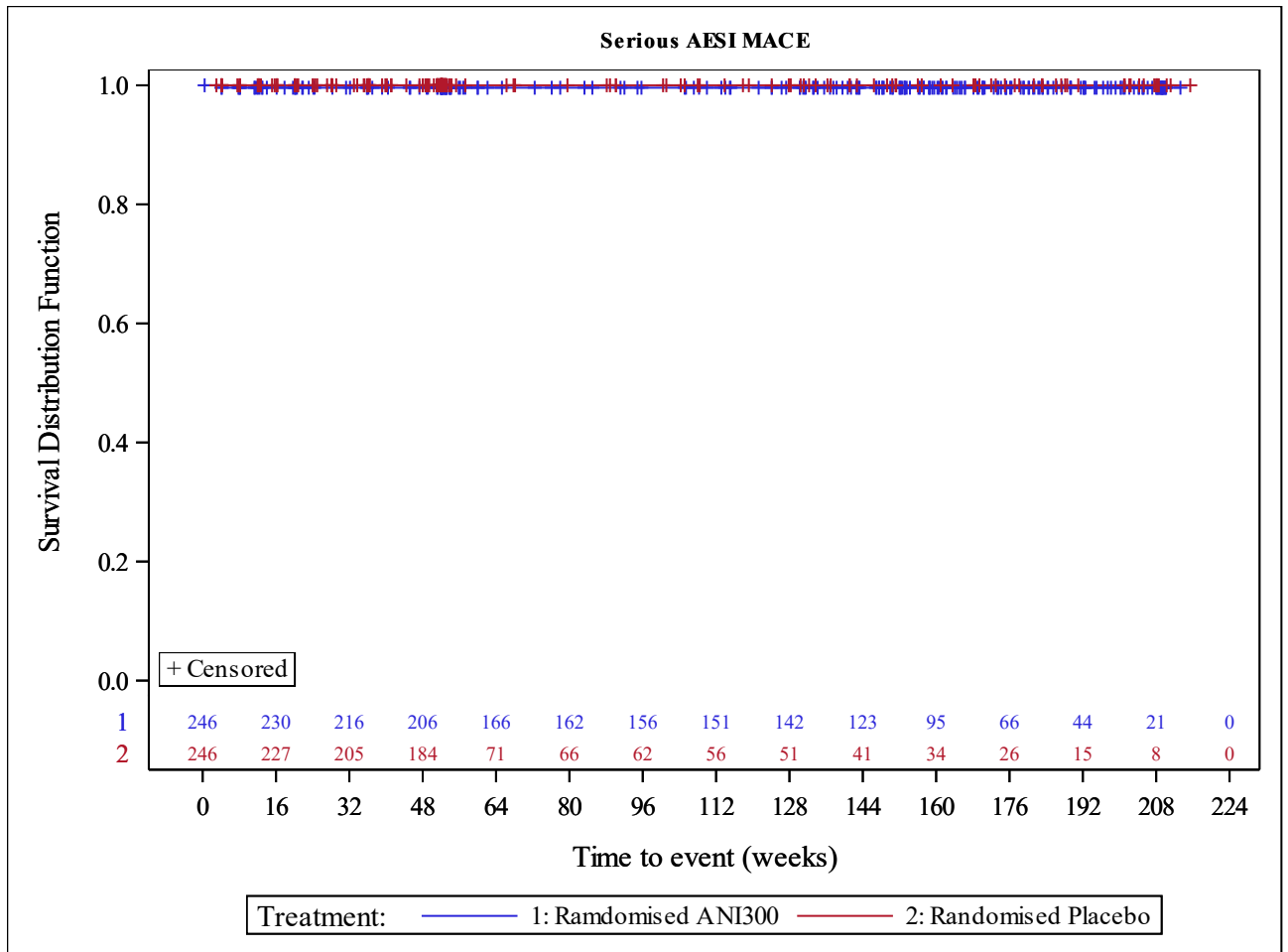


Abbildung 4-228: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt schwerwiegende MACE (TULIP SLE LTE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente)

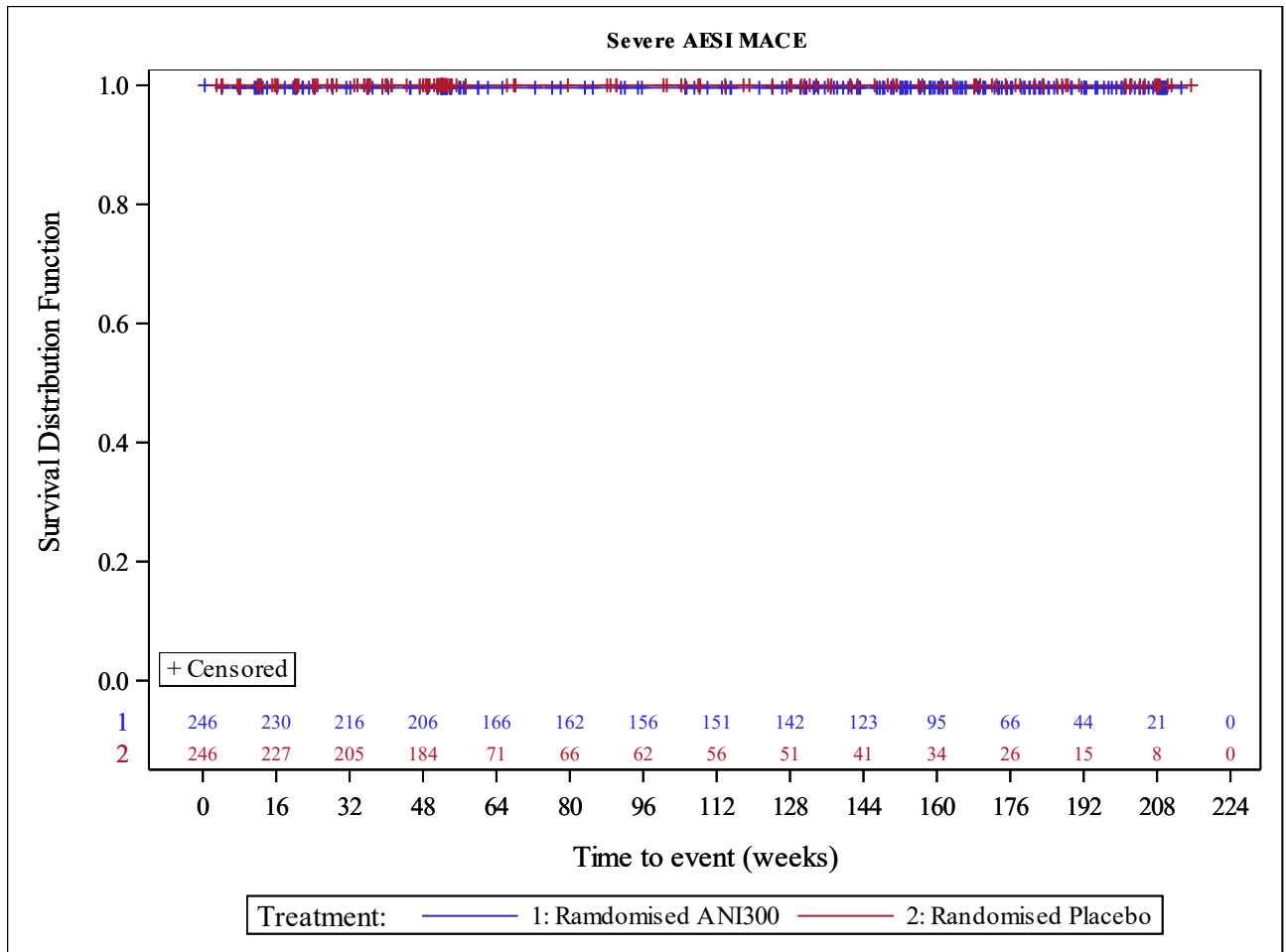


Abbildung 4-229: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt schwere MACE (TULIP SLE LTE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente)

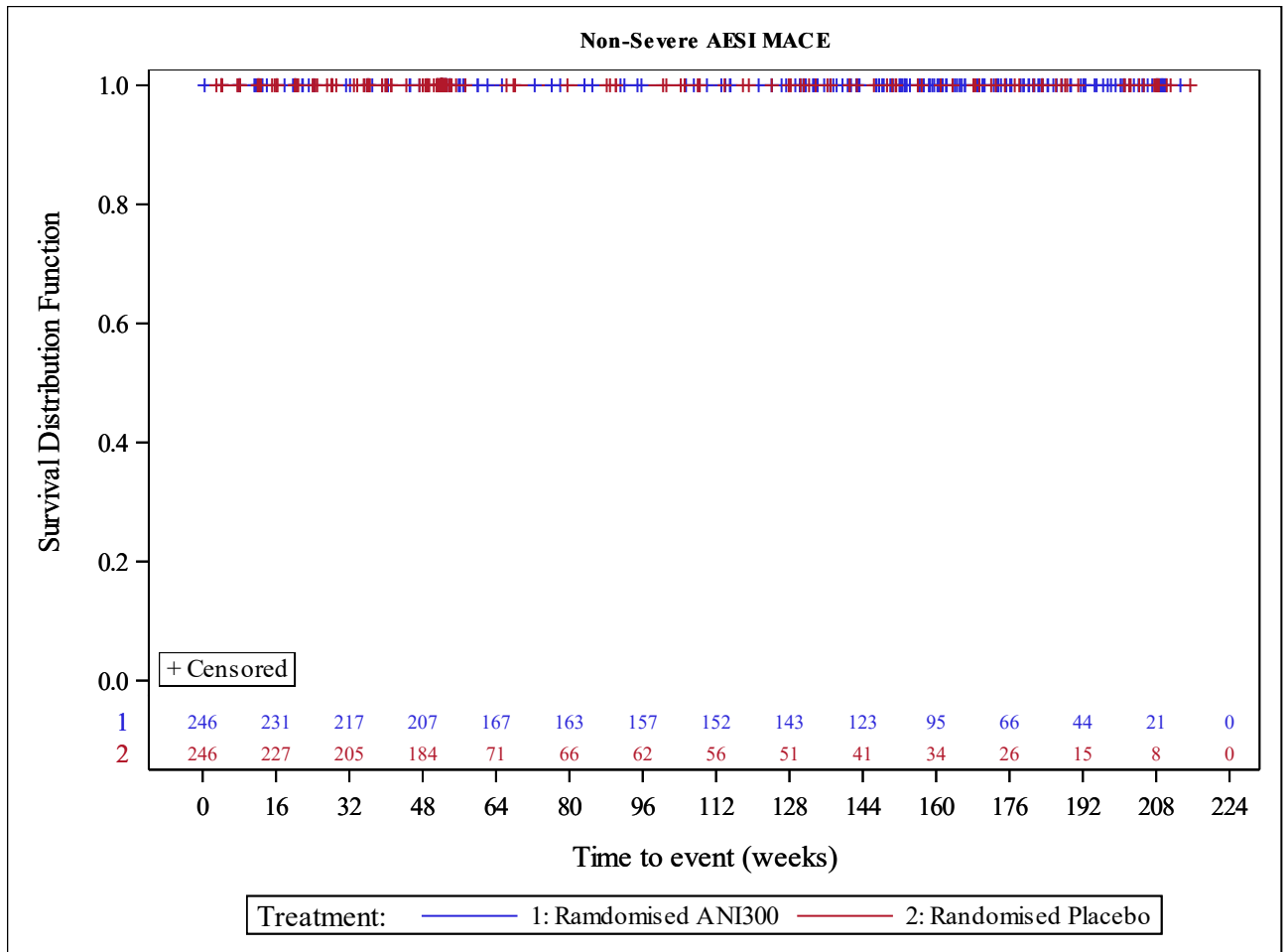


Abbildung 4-230: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt nicht schwere MACE (TULIP SLE LTE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente)



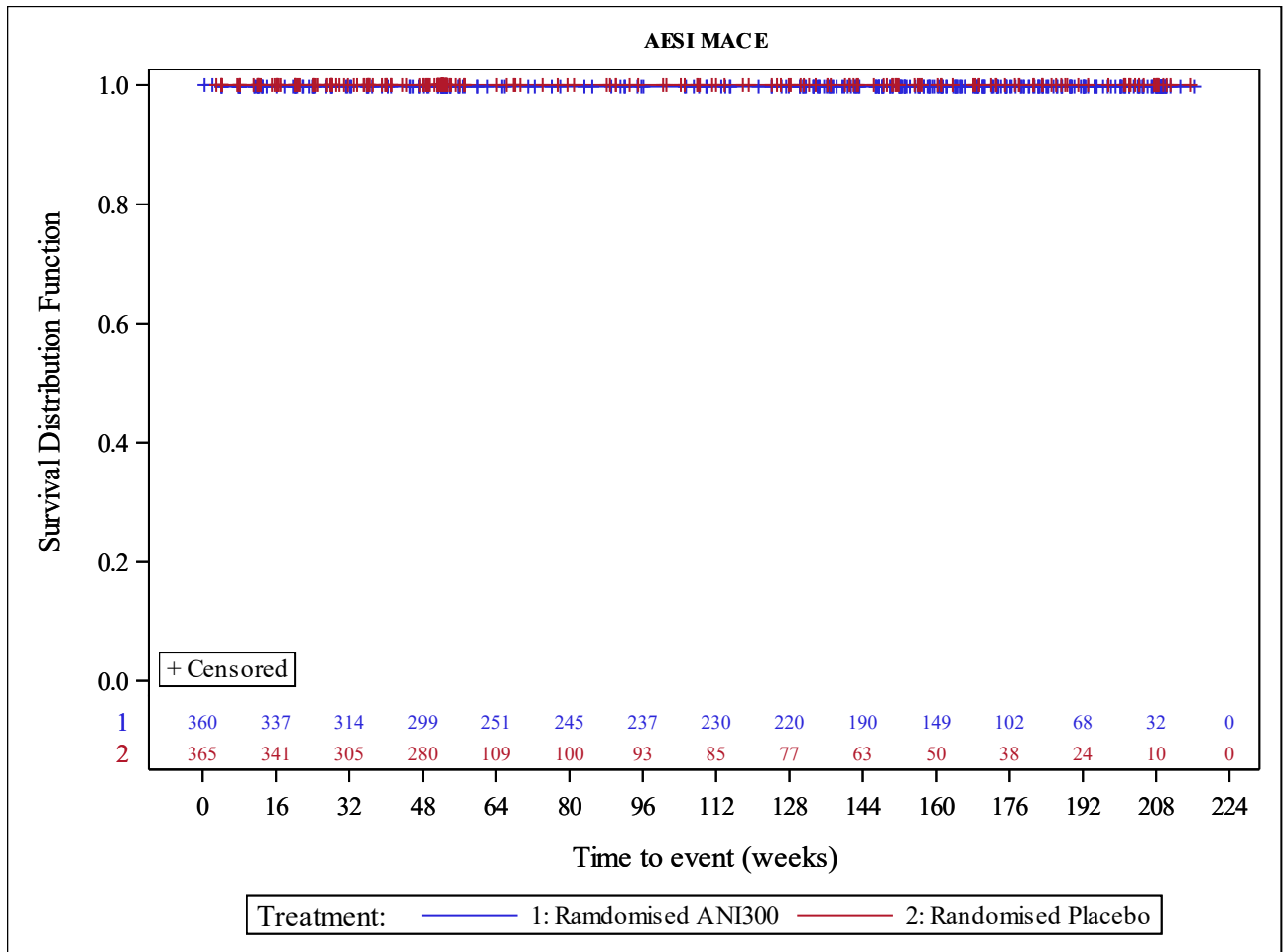


Abbildung 4-231: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt MACE (TULIP SLE LTE, ITT-Population)

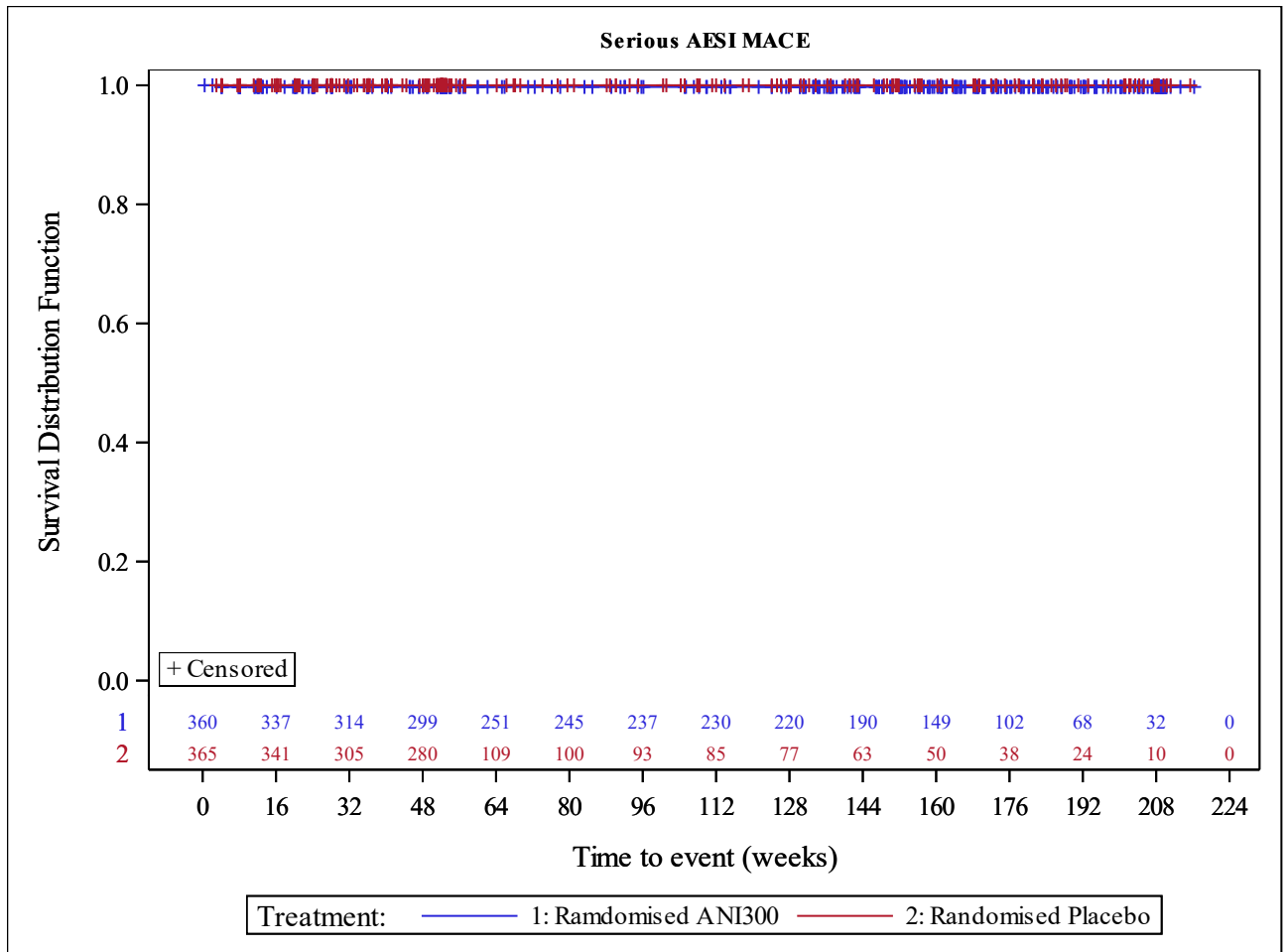


Abbildung 4-232: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt schwerwiegende MACE (TULIP SLE LTE, ITT-Population)

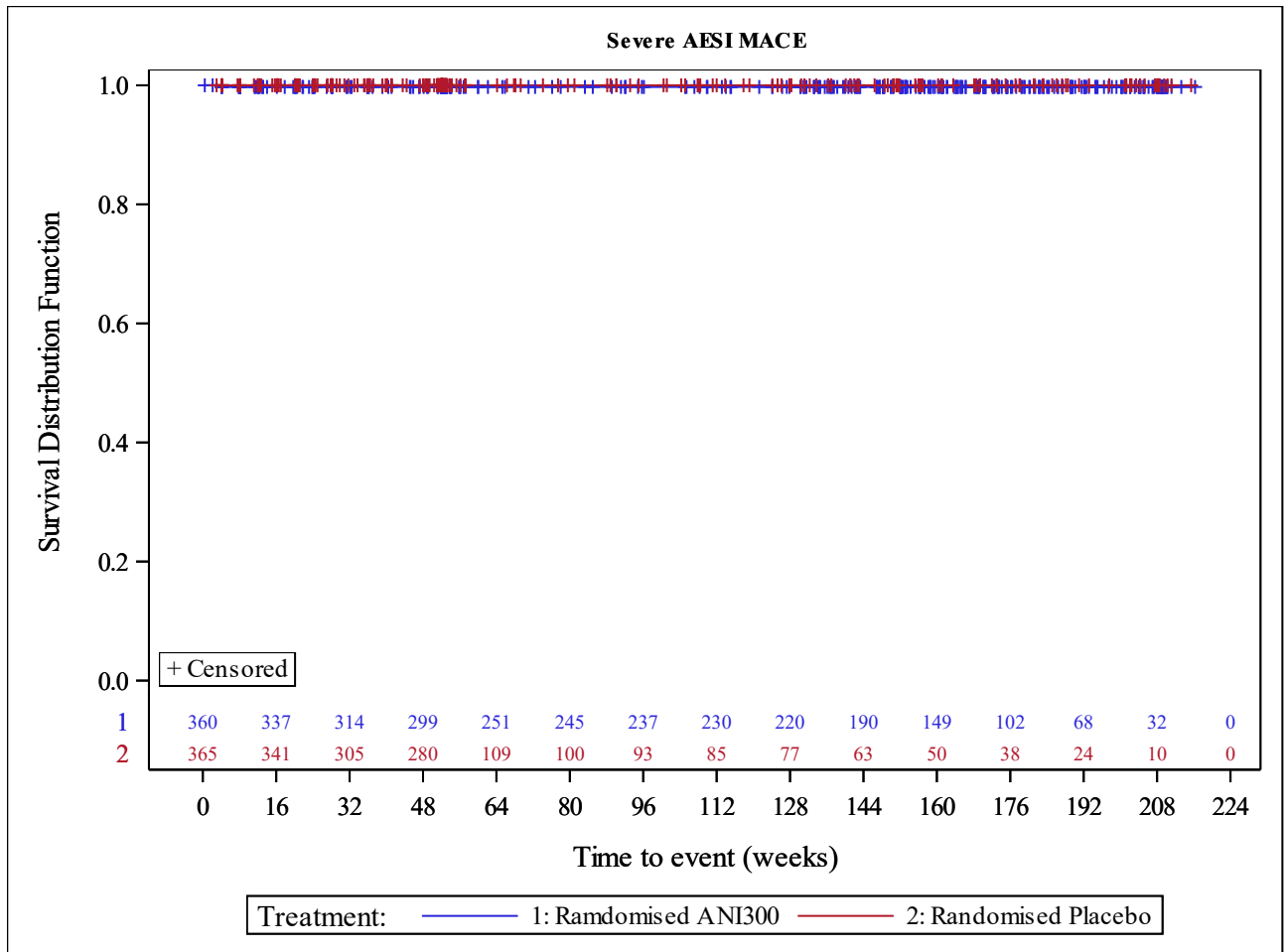


Abbildung 4-233: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt schwere MACE (TULIP SLE LTE, ITT-Population)

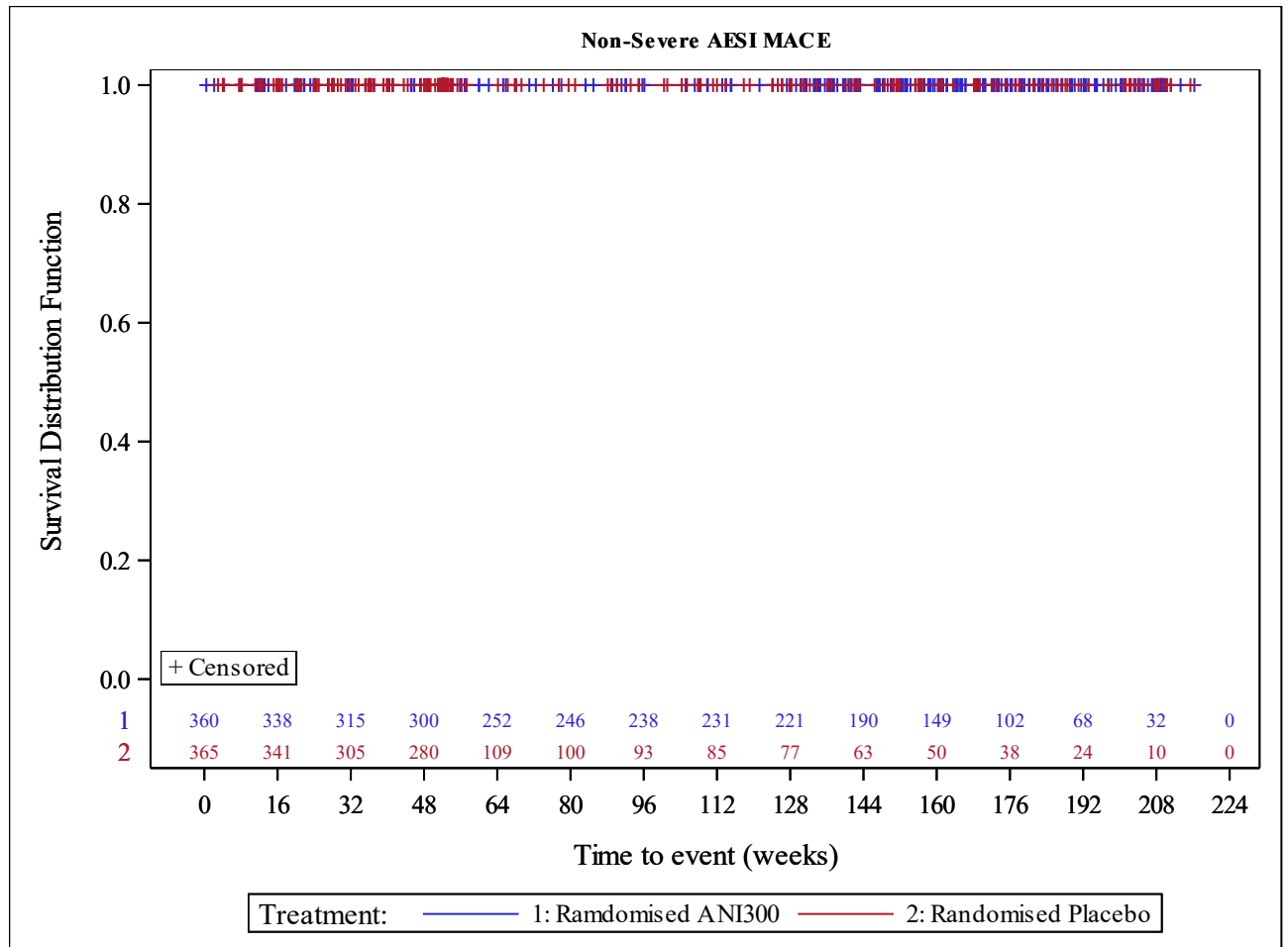


Abbildung 4-234: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt nicht schwere MACE (TULIP SLE LTE, ITT-Population)

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum*

*einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Die Forest-Plots der Meta-Analysen zu den unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse werden in Anhang 4-G dargestellt. Es traten keine statistisch signifikanten Interaktionen auf.

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargestellt.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### 4.3.1.3.1.4.3 UE nach SOC/PT

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-226: Ergebnisse für jegliche UE ( $\geq 10\%$  oder ( $\geq 10$  Ereignisse und  $\geq 1\%$ )) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, TULIP-1, TULIP-2, MUSE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente)

Studie	Anifrolumab-Arm		zVT-Arm		Behandlungseffekt	
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI]; p-Wert RD [95%-KI]; p-Wert	CMH [95%-KI] p-Wert
<b>SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>						
TULIP-1+ TULIP-2+ MUSE	315	215 (68,3)	321	181 (56,4)	<b>1,21 [1,07; 1,37], 0,0020</b> <b>1,66 [1,20; 2,29], 0,0024</b> <b>11,75 [4,28; 19,22], 0,0020</b>	N.B. [N.B.; N.B.] N.B.
TULIP-1	127	95 (74,8)	125	72 (57,6)	<b>1,30 [1,08; 1,56], 0,0047</b> <b>2,19 [1,28; 3,73], 0,0042</b> <b>17,20 [5,71; 28,70], 0,0033</b>	<b>16,78 [5,11; 28,45]</b> <b>0,0048</b>
<b>SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen, PT: Nasopharyngitis</b>						
TULIP-1+ TULIP-2+ MUSE	315	54 (17,1)	321	29 (9,0)	<b>1,84 [1,21; 2,81], 0,0044</b> <b>2,06 [1,27; 3,36], 0,0036</b> <b>7,98 [2,80; 13,16], 0,0025</b>	N.B. [N.B.; N.B.] N.B.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Anifrolumab-Arm		zVT-Arm		Behandlungseffekt	
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI]; p-Wert RD [95%-KI]; p-Wert	CMH [95%-KI] p-Wert
<b>SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen, PT: Infektion der oberen Atemwege</b>						
TULIP-1+ TULIP-2+ MUSE	315	49 (15,6)	321	29 (9,0)	1,71 [1,11; 2,65], 0,0159 1,84 [1,12; 3,02], 0,0153 6,55 [1,47; 11,63], 0,0115	N.B. [N.B.; N.B.] N.B.
TULIP-2	119	26 (21,8)	121	11 (9,1)	2,40 [1,24; 4,64], 0,0090 2,80 [1,31; 5,96], 0,0078 12,76 [3,74; 21,78], 0,0056	13,90 [3,82; 23,97] 0,0069
<b>SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen, PT: Bronchitis</b>						
TULIP-1+ TULIP-2+ MUSE	315	32 (10,2)	321	15 (4,7)	2,16 [1,19; 3,92], 0,0109 2,30 [1,22; 4,34], 0,0104 5,48 [1,42; 9,54], 0,0081	N.B. [N.B.; N.B.] N.B.
TULIP-2	119	15 (12,6)	121	6 (5,0)	2,54 [1,02; 6,33], 0,0450 2,76 [1,03; 7,39], 0,0427 7,65 [0,54; 14,75], 0,0350	7,84 [-1,21; 16,89] 0,0894
<b>SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen, PT: Herpes Zoster</b>						
TULIP-1+ TULIP-2+ MUSE	315	18 (5,7)	321	6 (1,9)	3,04 [1,22; 7,59], 0,0171 3,17 [1,24; 8,15], 0,0163 3,88 [0,91; 6,84], 0,0103	N.B. [N.B.; N.B.] N.B.
<b>SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen, PT: Atemwegsinfektion</b>						
TULIP-1+ TULIP-2+ MUSE	315	12 (3,8)	321	1 (0,3)	5,54 [1,21; 25,35], 0,0273 5,74 [1,23; 26,68], 0,0259 3,48 [1,28; 5,68], 0,0019	N.B. [N.B.; N.B.] N.B.
<b>SOC: Augenerkrankungen</b>						
TULIP-1+ TULIP-2+ MUSE	315	26 (8,3)	321	11 (3,4)	2,31 [1,14; 4,65], 0,0196 2,44 [1,17; 5,11], 0,0178 4,88 [1,23; 8,52], 0,0087	N.B. [N.B.; N.B.] N.B.
MUSE	69	9 (13,0)	75	2 (2,7)	4,89 [1,09; 21,85], 0,0377 5,47 [1,14; 26,31], 0,0338 10,38 [1,63; 19,12], 0,0200	N.B. [N.B.; N.B.] N.B.
<b>SOC: Gefäßerkrankungen</b>						
TULIP-1+ TULIP-2+ MUSE	315	7 (2,2)	321	23 (7,2)	0,37 [0,15; 0,91], 0,0300 0,34 [0,13; 0,89], 0,0273 -4,86 [-8,11; -1,62], 0,0033	N.B. [N.B.; N.B.] N.B.
TULIP-1	127	1 (0,8)	125	10 (8,0)	0,10 [0,01; 0,76], 0,0260 0,09 [0,01; 0,72], 0,0235 -7,21 [-12,21; -2,21], 0,0047	-7,05 [-14,59; 0,50] 0,0671
CMH: Cochran-Mantel Haenszel; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; N.B.: Nicht berechenbar; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Terms nach MedDRA; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class nach MedDRA; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.						

Tabelle 4-227: Ergebnisse für jegliche UE ( $\geq 10\%$  oder ( $\geq 10$  Ereignisse und  $\geq 1\%$ )) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, TULIP-1, TULIP-2, MUSE, ITT-Population)

Studie	Anifrolumab-Arm		zVT-Arm		Behandlungseffekt	
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI]; p-Wert RD [95%-KI]; p-Wert	CMH [95%-KI] p-Wert
<b>SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>						
TULIP-1+ TULIP-2+ MUSE	459	322 (70,2)	467	263 (56,3)	<b>1,25 [1,13; 1,38], &lt;0,0001</b> <b>1,82 [1,39; 2,39], &lt;0,0001</b> <b>13,84 [7,70; 19,97], &lt;0,0001</b>	N.B. [N.B.; N.B.] N.B.
TULIP-1	180	135 (75,0)	184	104 (56,5)	<b>1,33 [1,14; 1,55], 0,0003</b> <b>2,31 [1,48; 3,60], 0,0002</b> <b>18,48 [8,92; 28,03], 0,0002</b>	<b>18,58 [8,97; 28,19]</b> <b>0,0002</b>
TULIP-2	180	124 (68,9)	182	107 (58,8)	<b>1,17 [1,00; 1,37], 0,0469</b> <b>1,55 [1,01; 2,39], 0,0462</b> <b>10,10 [0,26; 19,94], 0,0443</b>	<b>10,33 [0,44; 20,23]</b> <b>0,0406</b>
<b>SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen, PT: Nasopharyngitis</b>						
TULIP-1+ TULIP-2+ MUSE	459	76 (16,6)	467	46 (9,9)	<b>1,66 [1,18; 2,34], 0,0039</b> <b>1,81 [1,22; 2,68], 0,0034</b> <b>6,71 [2,38; 11,04], 0,0024</b>	N.B. [N.B.; N.B.] N.B.
TULIP-1	180	36 (20,0)	184	22 (12,0)	<b>1,67 [1,03; 2,73], 0,0392</b> <b>1,84 [1,03; 3,27], 0,0378</b> <b>8,04 [0,55; 15,54], 0,0353</b>	7,90 [-0,16; 15,95] 0,0546
MUSE	99	12 (12,1)	101	4 (4,0)	<b>3,06 [1,02; 9,17], 0,0457</b> <b>3,34 [1,04; 10,76], 0,0428</b> <b>8,16 [0,69; 15,63], 0,0323</b>	N.B. [N.B.; N.B.] N.B.
<b>SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen, PT: Infektion der oberen Atemwege</b>						
TULIP-1+ TULIP-2+ MUSE	459	74 (16,1)	467	46 (9,9)	<b>1,63 [1,15; 2,30], 0,0061</b> <b>1,74 [1,17; 2,59], 0,0059</b> <b>6,26 [1,95; 10,58], 0,0045</b>	N.B. [N.B.; N.B.] N.B.
TULIP-2	180	39 (21,7)	182	18 (9,9)	<b>2,19 [1,30; 3,68], 0,0031</b> <b>2,52 [1,38; 4,60], 0,0026</b> <b>11,78 [4,36; 19,19], 0,0019</b>	<b>11,77 [3,82; 19,73]</b> <b>0,0037</b>
<b>SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen, PT: Bronchitis</b>						
TULIP-1+ TULIP-2+ MUSE	459	45 (9,8)	467	21 (4,5)	<b>2,14 [1,29; 3,55], 0,0034</b> <b>2,26 [1,32; 3,89], 0,0030</b> <b>5,30 [2,00; 8,61], 0,0017</b>	N.B. [N.B.; N.B.] N.B.
TULIP-2	180	22 (12,2)	182	7 (3,8)	<b>3,18 [1,39; 7,25], 0,0060</b> <b>3,48 [1,45; 8,37], 0,0053</b> <b>8,38 [2,84; 13,92], 0,0030</b>	<b>8,57 [1,87; 15,26]</b> <b>0,0122</b>

Studie	Anifrolumab-Arm		zVT-Arm		Behandlungseffekt	
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI]; p-Wert RD [95%-KI]; p-Wert	CMH [95%-KI] p-Wert
<b>SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen, PT: Herpes Zoster</b>						
TULIP-1+ TULIP-2+ MUSE	459	28 (6,1)	467	7 (1,5)	3,88 [1,70; 8,89], 0,0013 4,08 [1,75; 9,53], 0,0012 4,60 [2,15; 7,05], 0,0002	N.B. [N.B.; N.B.] N.B.
TULIP-2	180	13 (7,2)	182	2 (1,1)	6,57 [1,50; 28,71], 0,0123 7,01 [1,56; 31,51], 0,0112 6,12 [2,05; 10,20], 0,0032	6,10 [0,32; 11,88] 0,0387
<b>SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen, PT: Atemwegsinfektion</b>						
TULIP-1+ TULIP-2+ MUSE	459	14 (3,1)	467	2 (0,4)	3,90 [1,07; 14,18], 0,0389 4,01 [1,08; 14,81], 0,0374 2,62 [0,94; 4,30], 0,0022	N.B. [N.B.; N.B.] N.B.
<b>SOC: Augenerkrankungen</b>						
TULIP-1+ TULIP-2+ MUSE	459	34 (7,4)	467	18 (3,9)	1,84 [1,04; 3,23], 0,0350 1,92 [1,06; 3,50], 0,0323 3,55 [0,59; 6,51], 0,0189	N.B. [N.B.; N.B.] N.B.
<b>SOC: Gefäßerkrankungen</b>						
TULIP-1+ TULIP-2+ MUSE	459	14 (3,1)	467	29 (6,2)	0,49 [0,25; 0,97], 0,0402 0,48 [0,24; 0,97], 0,0398 -3,15 [-5,85; -0,46], 0,0218	N.B. [N.B.; N.B.] N.B.
TULIP-1	180	4 (2,2)	184	14 (7,6)	0,29 [0,10; 0,87], 0,0272 0,28 [0,09; 0,86], 0,0257 -5,39 [-9,78; -0,99], 0,0163	-5,39 [-11,31; 0,53] 0,0742
<b>SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen, PT: Arthralgie</b>						
TULIP-1+ TULIP-2+ MUSE	459	22 (4,8)	467	10 (2,1)	2,18 [1,04; 4,59], 0,0396 2,25 [1,05; 4,86], 0,0382 2,65 [0,30; 5,00], 0,0273	N.B. [N.B.; N.B.] N.B.
<b>SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen, PT: Schmerz in einer Extremität</b>						
TULIP-1+ TULIP-2+ MUSE	459	12 (2,6)	467	3 (0,6)	3,75 [1,03; 13,59], 0,0443 3,83 [1,04; 14,08], 0,0432 1,97 [0,34; 3,60], 0,0178	N.B. [N.B.; N.B.] N.B.
<b>SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</b>						
TULIP-1	180	27 (15,0)	184	15 (8,2)	1,84 [1,01; 3,34], 0,0452 1,99 [1,02; 3,88], 0,0438 6,85 [0,30; 13,39], 0,0403	6,87 [-0,50; 14,24] 0,0677
<b>SOC: Erkrankungen des Immunsystems</b>						
TULIP-1+ TULIP-2+ MUSE	459	24 (5,2)	467	11 (2,4)	2,20 [1,08; 4,46], 0,0292 2,27 [1,09; 4,73], 0,0286 2,87 [0,42; 5,33], 0,0216	N.B. [N.B.; N.B.] N.B.
TULIP-1	180	14 (7,8)	184	5 (2,7)	2,86 [1,05; 7,78], 0,0393 3,02 [1,06; 8,57], 0,0378 5,06 [0,50; 9,62], 0,0298	5,26 [-0,70; 11,23] 0,0838



Studie	Anifrolumab-Arm		zVT-Arm		Behandlungseffekt	
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI]; p-Wert RD [95%-KI]; p-Wert	CMH [95%-KI] p-Wert
<b>SOC: Erkrankungen des Immunsystems, PT: Überempfindlichkeit</b>						
TULIP-1+ TULIP-2+ MUSE	459	13 (2,8)	467	3 (0,6)	<b>4,22 [1,19; 14,97], 0,0258</b> <b>4,37 [1,21; 15,81], 0,0247</b> <b>2,19 [0,52; 3,87], 0,0104</b>	N.B. [N.B.; N.B.] N.B.
TULIP-1	180	11 (6,1)	184	2 (1,1)	<b>5,62 [1,26; 25,01], 0,0234</b> <b>5,92 [1,29; 27,11], 0,0219</b> <b>5,02 [1,22; 8,83], 0,0097</b>	5,14 [-0,36; 10,64] 0,0668
<b>SOC: Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)</b>						
TULIP-1	180	10 (5,6)	184	2 (1,1)	<b>5,11 [1,14; 23,00], 0,0335</b> <b>5,35 [1,16; 24,78], 0,0319</b> <b>4,47 [0,80; 8,13], 0,0169</b>	4,39 [-1,08; 9,85] 0,1160
<b>SOC: Gefäßerkrankungen, PT: Hypertonie</b>						
TULIP-1+ TULIP-2+ MUSE	459	7 (1,5)	467	18 (3,9)	<b>0,41 [0,17; 0,98], 0,0442</b> <b>0,40 [0,16; 0,97], 0,0431</b> <b>-2,32 [-4,39; -0,26], 0,0277</b>	N.B. [N.B.; N.B.] N.B.
CMH: Cochran-Mantel Haenszel; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; N.B.: Nicht berechenbar; OR: <i>Odds Ratio</i> ; PT: <i>Preferred Terms</i> nach MedDRA; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: <i>System Organ Class</i> nach MedDRA; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.						

Für die UE nach SOC und PT treten in der Population der mit in Deutschland zugelassenen Medikamenten behandelten PatientInnen statistisch signifikante Unterschiede für die SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen (RR: 1,21, 95%-KI [1,07; 1,37], p=0,0020) und die dazugehörigen PT Nasopharyngitis (RR: 1,84, 95%-KI [1,21; 2,81], p=0,0044), Infektion der oberen Atemwege (RR: 1,71, 95%-KI [1,11; 2,65], p=0,0159), Bronchitis (RR: 2,16, 95%-KI [1,19; 3,92], p=0,0109), Herpes Zoster (RR: 3,04, 95%-KI [1,22; 7,59], p=0,0171) und Atemwegsinfektionen (RR: 5,54, 95%-KI [1,21; 25,35], p=0,0273) zuungunsten von Anifrolumab auf. Des Weiteren ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Anifrolumab in der SOC Augenerkrankungen (RR: 2,31, 95%-KI [1,14; 4,65], p=0,0196) und ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Anifrolumab in der SOC Gefäßerkrankungen (RR: 0,37, 95%-KI [0,15; 0,91], p=0,0300).

Für die ITT-Population zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Anifrolumab in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen (RR: 1,25, 95%-KI [1,13; 1,38], p<0,0001) und den zugehörigen PT Nasopharyngitis (RR: 1,66, 95%-KI [1,18; 2,34], p=0,0039), Infektion der oberen Atemwege (RR: 1,63, 95%-KI [1,15; 2,30], p=0,0061), Bronchitis (RR: 2,14, 95%-KI [1,29; 3,55], p=0,0034), Herpes Zoster (RR: 3,88, 95%-KI [1,70; 8,89], p=0,0013) und Atemwegsinfektion (RR: 3,90, 95%-KI [1,07; 14,18], p=0,0389). Des Weiteren zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Anifrolumab in der PT Arthralgie (RR: 2,18, 95%-KI [1,04; 4,59], p=0,0396) und Schmerz in einer Extremität (RR: 3,75, 95%-KI [1,03; 13,59], p=0,0443) der SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und

Knochenerkrankung. Für die SOC Augenerkrankungen (RR: 1,84, 95%-KI [1,04; 3,23], p=0,0350), Erkrankungen des Immunsystems (RR: 2,20, 95%-KI [1,08; 4,46], p=0,0292) und dem zugehörigen PT Überempfindlichkeit (RR: 4,22, 95%-KI [1,19; 14,97], p=0,0258) zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Anifrolumab. Für die SOC Gefäßerkrankungen (RR: 0,49, 95%-KI [0,25; 0,97], p=0,0402) und dem zugehörigen PT Hypertonie (RR: 0,41, 95%-KI [0,17; 0,98], p=0,0442) zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Anifrolumab.

Tabelle 4-228: Ergebnisse für jegliche UE ( $\geq 10\%$  oder ( $\geq 10$  Ereignisse und  $\geq 1\%$ )) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP SLE LTE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente)

Anifrolumab-Arm			zVT-Arm			Behandlungs- effekt
N	n (%)	Median (Wochen) [95%-KI]	N	n (%)	Median (Wochen) [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
<b>SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>						
246	191 (77,6)	24,43 [18,14; 32,71]	246	159 (64,6)	32,29 [23,57; 40,57]	<b>1,25</b> <b>[1,01; 1,55]</b> <b>0,0359</b>
<b>SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen, PT: Bronchitis</b>						
246	46 (18,7)	N.E. [N.B.; N.B.]	246	16 (6,5)	N.E. [N.B.; N.B.]	<b>2,18</b> <b>[1,23; 3,88]</b> <b>0,0066</b>
<b>SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen, PT: Herpes Zoster</b>						
246	25 (10,2)	N.E. [N.B.; N.B.]	246	7 (2,8)	N.E. [N.B.; N.B.]	<b>2,39</b> <b>[1,02; 5,61]</b> <b>0,0391</b>
<b>SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen, PT: Nasopharyngitis</b>						
246	63 (25,6)	N.E. [N.B.; N.B.]	246	31 (12,6)	N.E. [N.B.; N.B.]	<b>1,71</b> <b>[1,11; 2,64]</b> <b>0,0146</b>
<b>SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen, PT: Atemwegsinfektion</b>						
246	12 (4,9)	N.E. [N.B.; N.B.]	246	1 (0,4)	N.E. [N.B.; N.B.]	<b>11,09</b> <b>[1,44; 85,48]</b> <b>0,0037</b>
<b>SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen, PT: Infektion der oberen Atemwege</b>						
246	59 (24,0)	N.E. [N.B.; N.B.]	246	29 (11,8)	N.E. [N.B.; N.B.]	<b>1,61</b> <b>[1,03; 2,53]</b> <b>0,0369</b>

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anifrolumab-Arm			zVT-Arm			Behandlungs- effekt
<b>SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, PT: Husten</b>						
246	26 (10,6)	N.E. [N.B.; N.B.]	246	8 (3,3)	N.E. [N.B.; N.B.]	<b>2,66</b> [1,19; 5,91] <b>0,0131</b>
<b>SOC: Gefäßerkrankungen</b>						
246	15 (6,1)	N.E. [N.B.; N.B.]	246	18 (7,3)	N.E. [N.B.; N.B.]	<b>0,48</b> [0,24; 0,97] <b>0,0364</b>
<b>SOC: Gefäßerkrankungen, PT: Hypertonie</b>						
246	8 (3,3)	N.E. [N.B.; N.B.]	246	13 (5,3)	N.E. [N.B.; N.B.]	<b>0,34</b> [0,14; 0,85] <b>0,0157</b>
HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; N.B.: Nicht berechenbar; N.E.: Nicht erreicht; PT: Preferred Terms nach MedDRA; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SOC: System Organ Class nach MedDRA; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.						

Tabelle 4-229: Ergebnisse für schwerwiegende UE ( $\geq 5\%$  oder ( $\geq 10$  Ereignisse und  $\geq 1\%$ )) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP SLE LTE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente)

Anifrolumab-Arm			zVT-Arm			Behandlungs- effekt
N	n (%)	Median (Wochen) [95%-KI]	N	n (%)	Median (Wochen) [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
<b>SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen, PT: Systemischer Lupus erythematodes</b>						
246	2 (0,8)	N.E. [N.B.; N.B.]	246	10 (4,1)	N.E. [N.B.; N.B.]	<b>0,14</b> [0,03; 0,64] <b>0,0035</b>
HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; N.B.: Nicht berechenbar; N.E.: Nicht erreicht; PT: Preferred Terms nach MedDRA; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SOC: System Organ Class nach MedDRA; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.						

Tabelle 4-230: Ergebnisse für jegliche UE ( $\geq 10\%$  oder ( $\geq 10$  Ereignisse und  $\geq 1\%$ )) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP SLE LTE, ITT-Population)

Anifrolumab-Arm			zVT-Arm			Behandlungs- effekt
N	n (%)	Median (Wochen) [95%-KI]	N	n (%)	Median (Wochen) [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
<b>SOC: Herzerkrankungen</b>						
360	15 (4,2)	N.E. [N.B.; N.B.]	365	21 (5,8)	N.E. [N.B.; N.B.]	<b>0,42</b> [0,21; 0,83] 0,0106
<b>SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, PT: Dyspepsie</b>						
360	4 (1,1)	N.E. [N.B.; N.B.]	365	10 (2,7)	N.E. [N.B.; N.B.]	<b>0,27</b> [0,08; 0,89] 0,0229
<b>SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, PT: Gastritis</b>						
360	5 (1,4)	N.E. [N.B.; N.B.]	365	11 (3,0)	N.E. [N.B.; N.B.]	<b>0,33</b> [0,11; 0,96] 0,0338
<b>SOC: Erkrankungen des Immunsystems</b>						
360	31 (8,6)	N.E. [N.B.; N.B.]	365	12 (3,3)	N.E. [N.B.; N.B.]	<b>2,18</b> [1,11; 4,27] 0,0208
<b>SOC: Erkrankungen des Immunsystems, PT: Überempfindlichkeit</b>						
360	16 (4,4)	N.E. [N.B.; N.B.]	365	3 (0,8)	N.E. [N.B.; N.B.]	<b>4,86</b> [1,41; 16,79] 0,0058
<b>SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>						
360	288 (80,0)	21,29 [17,86; 25,00]	365	235 (64,4)	31,57 [27,71; 39,14]	<b>1,33</b> [1,12; 1,58] 0,0011
<b>SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen, PT: Bronchitis</b>						
360	67 (18,6)	N.E. [N.B.; N.B.]	365	24 (6,6)	N.E. [N.B.; N.B.]	<b>2,14</b> [1,33; 3,43] 0,0013
<b>SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen, PT: Herpes Zoster</b>						
360	40 (11,1)	N.E. [N.B.; N.B.]	365	11 (3,0)	N.E. [N.B.; N.B.]	<b>2,54</b> [1,29; 5,01] 0,0054
<b>SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen, PT: Nasopharyngitis</b>						
360	95 (26,4)	N.E. [N.B.; N.B.]	365	51 (14,0)	N.E. [N.B.; N.B.]	<b>1,56</b> [1,11; 2,20] 0,0106

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anifrolumab-Arm			zVT-Arm			Behandlungs- effekt
<b>SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen, PT: Otitis media</b>						
360	12 (3,3)	N.E. [N.B.; N.B.]	365	0 (0,0)	N.E. [N.B.; N.B.]	N.B. [N.B.; N.B.] N.B.
<b>SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen, PT: Atemwegsinfektion</b>						
360	14 (3,9)	N.E. [N.B.; N.B.]	365	3 (0,8)	N.E. [N.B.; N.B.]	<b>4,28</b> <b>[1,22; 14,96]</b> <b>0,0134</b>
<b>SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen, PT: Infektion der oberen Atemwege</b>						
360	94 (26,1)	N.E. [208,57; N.B.]	365	48 (13,2)	N.E. [N.B.; N.B.]	<b>1,53</b> <b>[1,07; 2,18]</b> <b>0,0176</b>
<b>SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen, PT: Arthralgie</b>						
360	34 (9,4)	N.E. [N.B.; N.B.]	365	13 (3,6)	N.E. [N.B.; N.B.]	<b>1,91</b> <b>[1,00; 3,67]</b> <b>0,0473</b>
<b>SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen, PT: Osteoarthritis</b>						
360	12 (3,3)	N.E. [N.B.; N.B.]	365	0 (0,0)	N.E. [N.B.; N.B.]	N.B. [N.B.; N.B.] N.B.
<b>SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, PT: Husten</b>						
360	32 (8,9)	N.E. [N.B.; N.B.]	365	14 (3,8)	N.E. [N.B.; N.B.]	<b>1,89</b> <b>[1,00; 3,57]</b> <b>0,0465</b>
HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; N.B.: Nicht berechenbar; N.E.: Nicht erreicht; PT: Preferred Terms nach MedDRA; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SOC: System Organ Class nach MedDRA; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.						

Tabelle 4-231: Ergebnisse für schwerwiegende UE ( $\geq 5\%$  oder ( $\geq 10$  Ereignisse und  $\geq 1\%$ )) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP SLE LTE, ITT-Population)

Anifrolumab-Arm			zVT-Arm			Behandlungs- effekt
N	n (%)	Median (Wochen) [95%-KI]	N	n (%)	Median (Wochen) [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
<b>SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen, PT: Systemischer Lupus erythematodes</b>						
360	6 (1,7)	N.E. [N.B.; N.B.]	365	15 (4,1)	N.E. [N.B.; N.B.]	<b>0,25</b> <b>[0,10; 0,67]</b> <b>0,0030</b>

Anifrolumab-Arm	zVT-Arm	Behandlungseffekt
HR: <i>Hazard Ratio</i> ; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; N.B.: Nicht berechenbar; N.E.: Nicht erreicht; PT: <i>Preferred Terms</i> nach MedDRA; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SOC: <i>System Organ Class</i> nach MedDRA; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.		

In der Studie TULIP SLE LTE treten für die UE nach SOC und PT in der Population der mit in Deutschland zugelassenen Medikamenten behandelten PatientInnen statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Anifrolumab für die SOC Gefäßerkrankungen (HR: 0,48, 95%-KI [0,24; 0,97], p=0,0364) und den zugehörigen PT Hypertonie (HR: 0,34, 95%-KI [0,14; 0,85], p=0,0157) auf. Es ergeben sich statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Anifrolumab für die SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen (HR: 1,25, 95%-KI [1,01; 1,55], p=0,0359) und den zugehörigen PT Bronchitis (HR: 2,18, 95%-KI [1,23; 3,88], p=0,0066), Herpes Zoster (HR: 2,39, 95%-KI [1,02; 5,61], p=0,0391), Nasopharyngitis (HR: 1,71, 95%-KI [1,11; 2,64], p=0,0146), Atemwegsinfektion (HR: 11,09, 95%-KI [1,44; 85,48], p=0,0037) und Infektion der oberen Atemwege (HR: 1,61, 95%-KI [1,03; 2,53], p=0,0369). Für den PT Husten (HR: 2,66, 95%-KI [1,19; 5,91], p=0,0131) der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums ergeben sich ebenfalls statistisch signifikante Unterschiede.

Bei den SUE nach SOC und PT zeigt sich im PT systemischer Lupus erythematodes der zugehörigen SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Anifrolumab (HR: 0,14, 95%-KI [0,03; 0,64], p=0,0035).

Für die UE nach SOC und PT treten in der ITT-Population in der Studie TULIP SLE LTE statistisch signifikante Unterschiede für die SOC Herzerkrankungen (HR: 0,42, 95%-KI [0,21; 0,83], p=0,0106) zugunsten von Anifrolumab auf. Außerdem zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Anifrolumab in den PT Dyspepsie (HR: 0,27, 95%-KI [0,08; 0,89], p=0,0229) und Gastritis (HR: 0,33, 95%-KI [0,11; 0,96], p=0,0338) der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes. Für die folgenden UE nach SOC und PT zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Anifrolumab: In der SOC Erkrankungen des Immunsystems (HR: 2,18, 95%-KI [1,11; 4,27], p=0,0208) und dem zugehörigen PT Überempfindlichkeit (HR: 4,86, 95%-KI [1,41; 16,79], p=0,0058). In der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen (HR: 1,33, 95%-KI [1,12; 1,58], p=0,0011) und den zugehörigen PT Bronchitis (HR: 2,14, 95%-KI [1,33; 3,43], p=0,0013), Herpes Zoster (HR: 2,54, 95%-KI [1,29; 5,01], p=0,0054), Nasopharyngitis (HR: 1,56, 95%-KI [1,11; 2,20], p=0,0106), Otitis Media (HR: 20593685,22, 95%-KI [0,00; nicht berechenbar (N.B.)], p=0,0082), Atemwegsinfektion (HR: 4,28, 95%-KI [1,22; 14,96], p=0,0134) und Infektion der oberen Atemwege (HR: 1,53, 95%-KI [1,07; 2,18], p=0,0176). Für den PT Arthralgie (HR: 1,91, 95%-KI [1,00; 3,67], p=0,0473) und Osteoarthritis (HR: 21646824,61, 95%-KI [0,00; N.B.], p=0,0064) der SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen. Für den PT Husten (HR: 1,89,

95%-KI [1,00; 3,57],  $p=0,0465$ ) der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums ergeben sich ebenfalls statistisch signifikante Unterschiede.

Bei den SUE nach SOC und PT zeigt sich in der PT systemischer Lupus erythematodes der zugehörigen SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Anifrolumab (HR: 0,25, 95%-KI [0,10; 0,67],  $p=0,0030$ ).

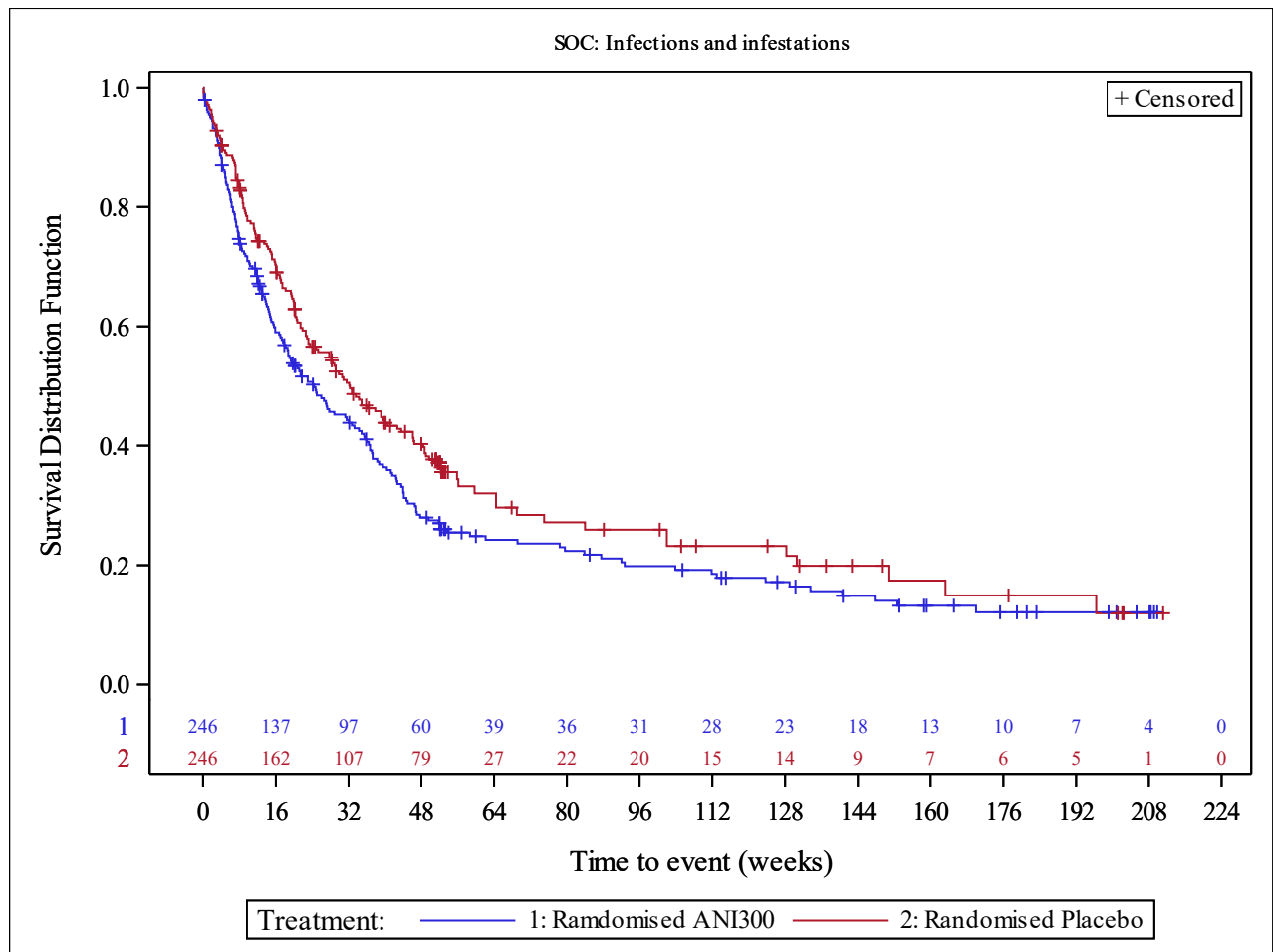


Abbildung 4-235: Kaplan-Meier-Kurve der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen (TULIP SLE LTE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente)

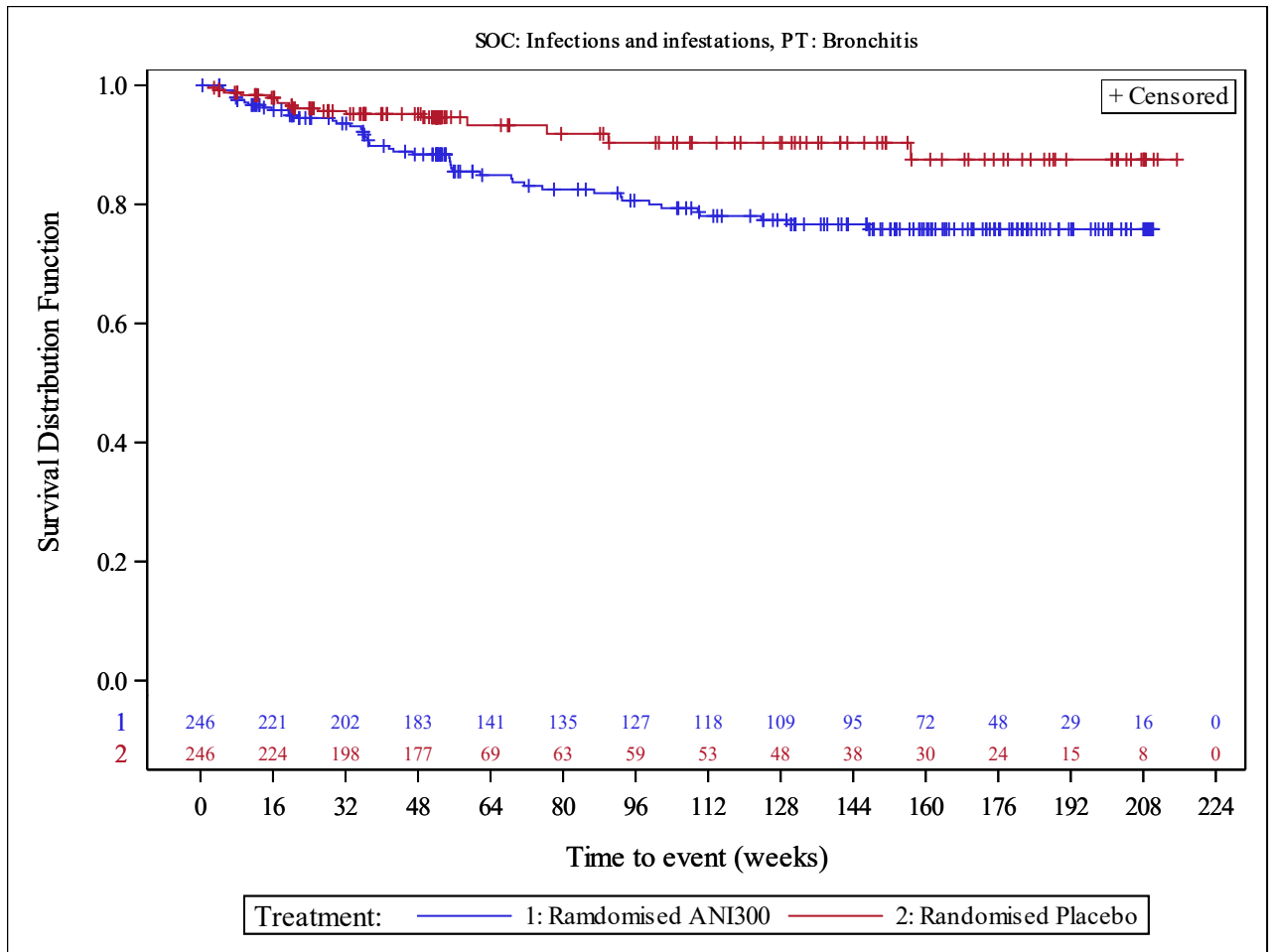


Abbildung 4-236: Kaplan-Meier-Kurve des PT Bronchitis (SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen) (TULIP SLE LTE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente)



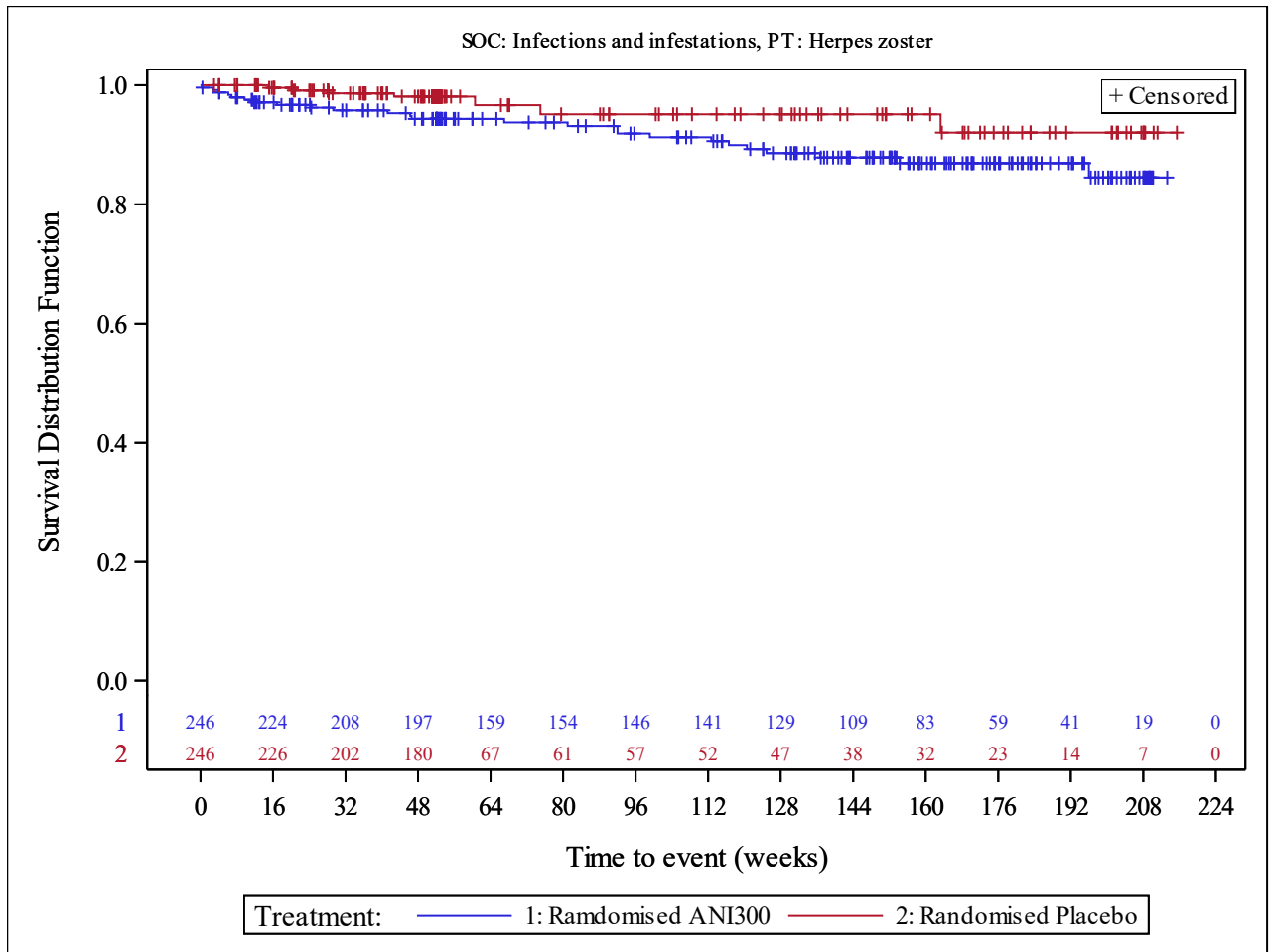


Abbildung 4-237: Kaplan-Meier-Kurve des PT Herpes Zoster (SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen) (TULIP SLE LTE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente)

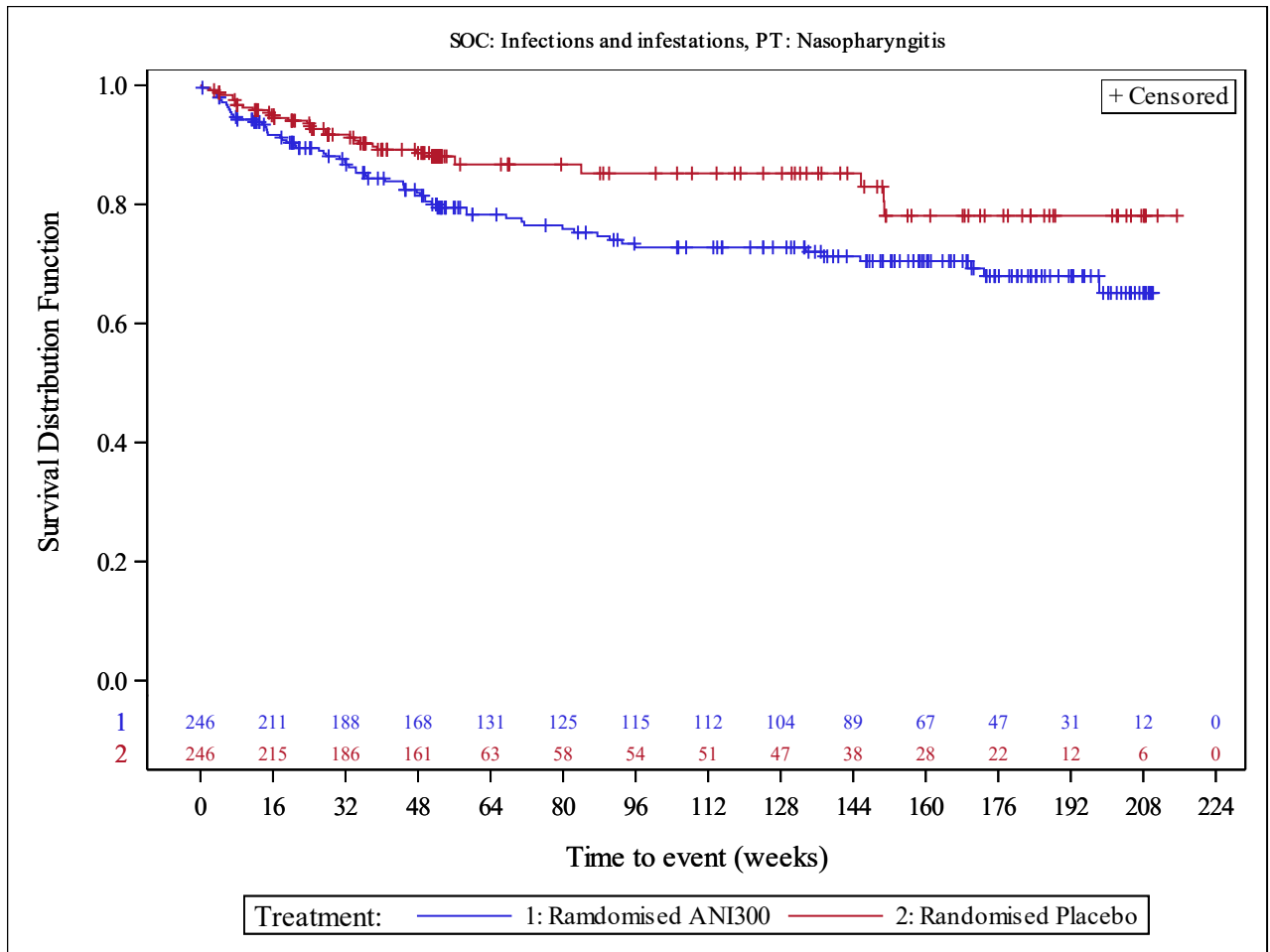


Abbildung 4-238: Kaplan-Meier-Kurve des PT Nasopharyngitis (SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen) (TULIP SLE LTE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente)

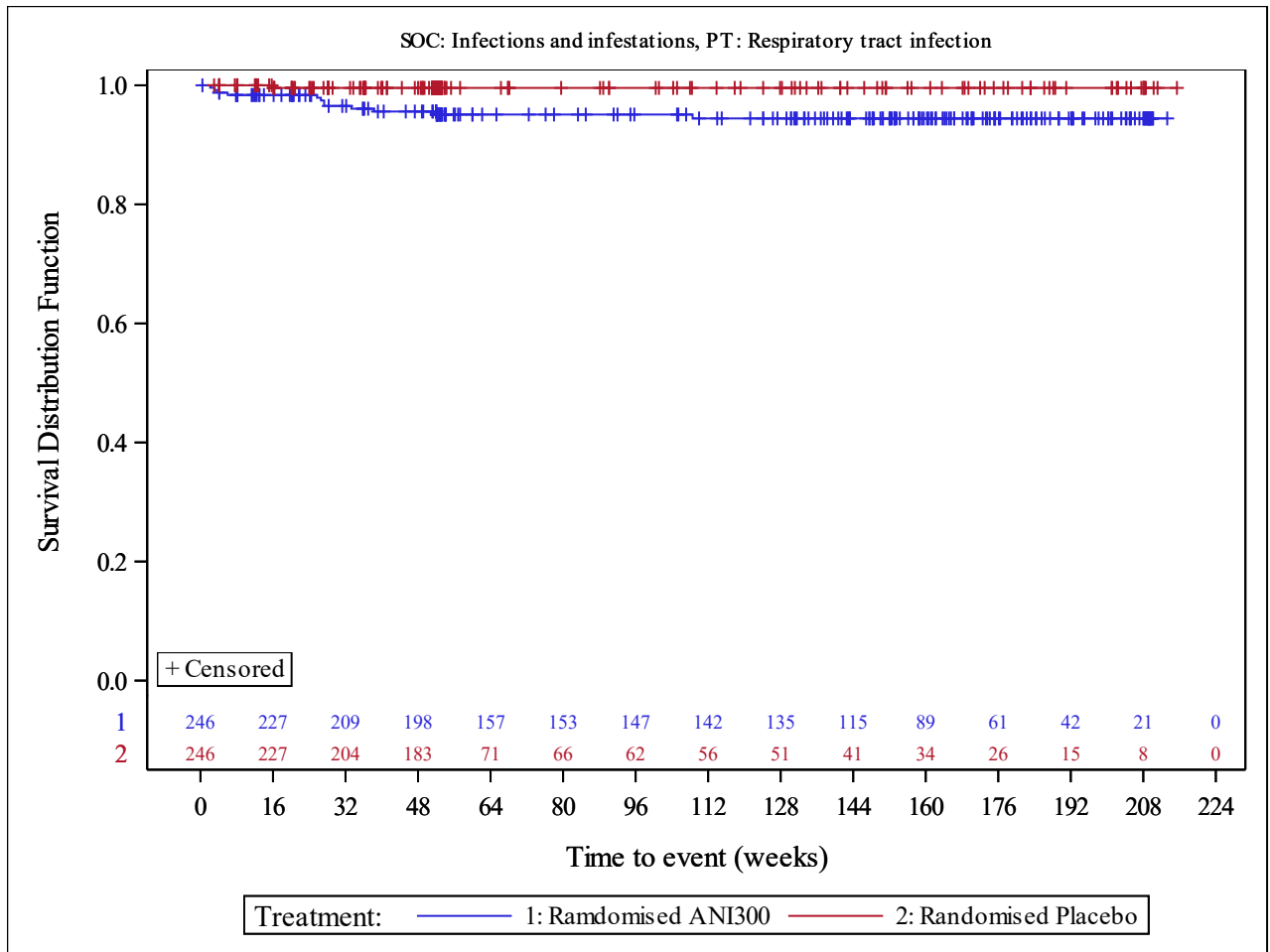


Abbildung 4-239: Kaplan-Meier-Kurve des PT Atemwegsinfektion (SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen) (TULIP SLE LTE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente)

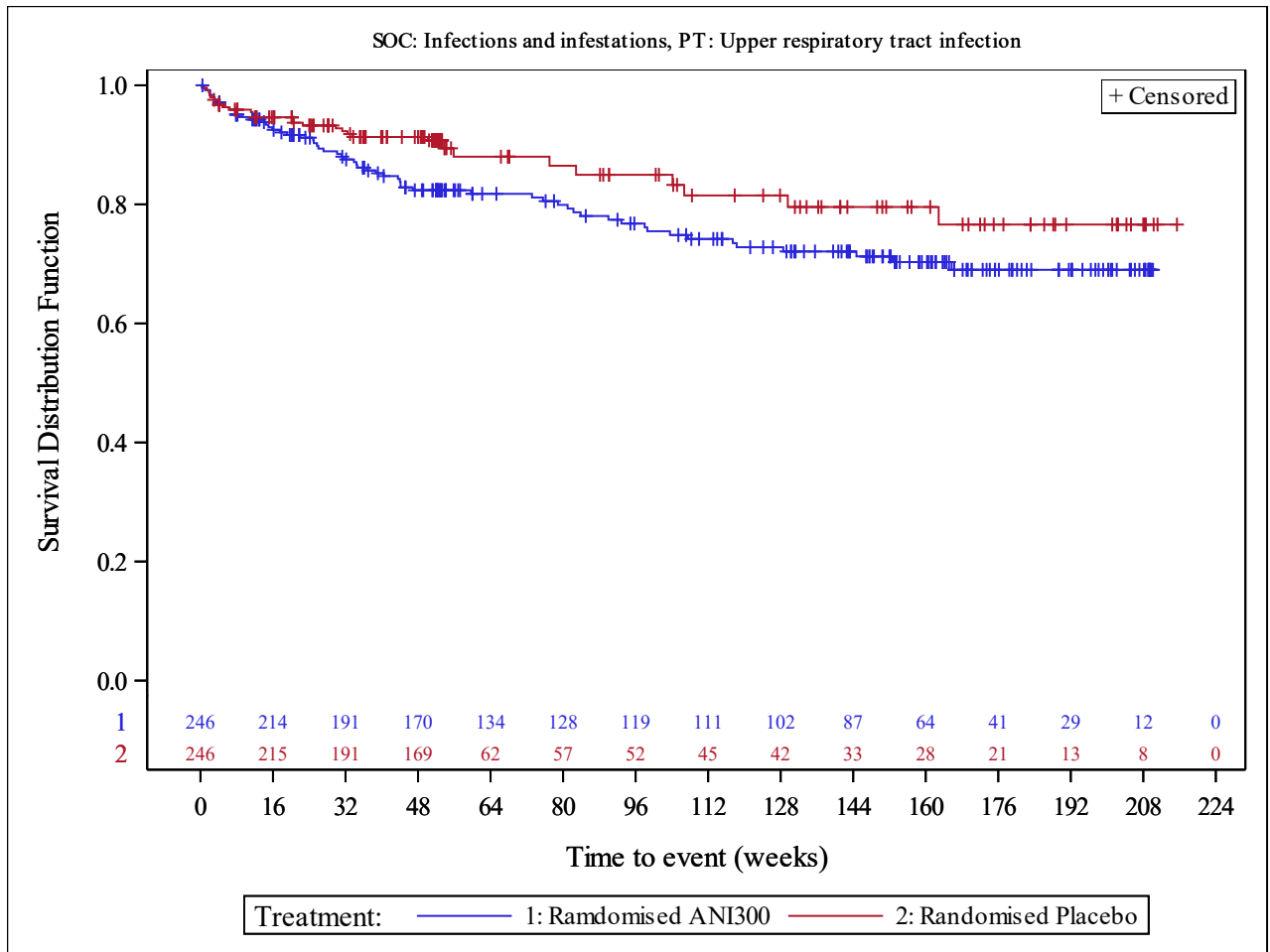


Abbildung 4-240: Kaplan-Meier-Kurve des PT Infektion der oberen Atemwege (SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen) (TULIP SLE LTE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente)

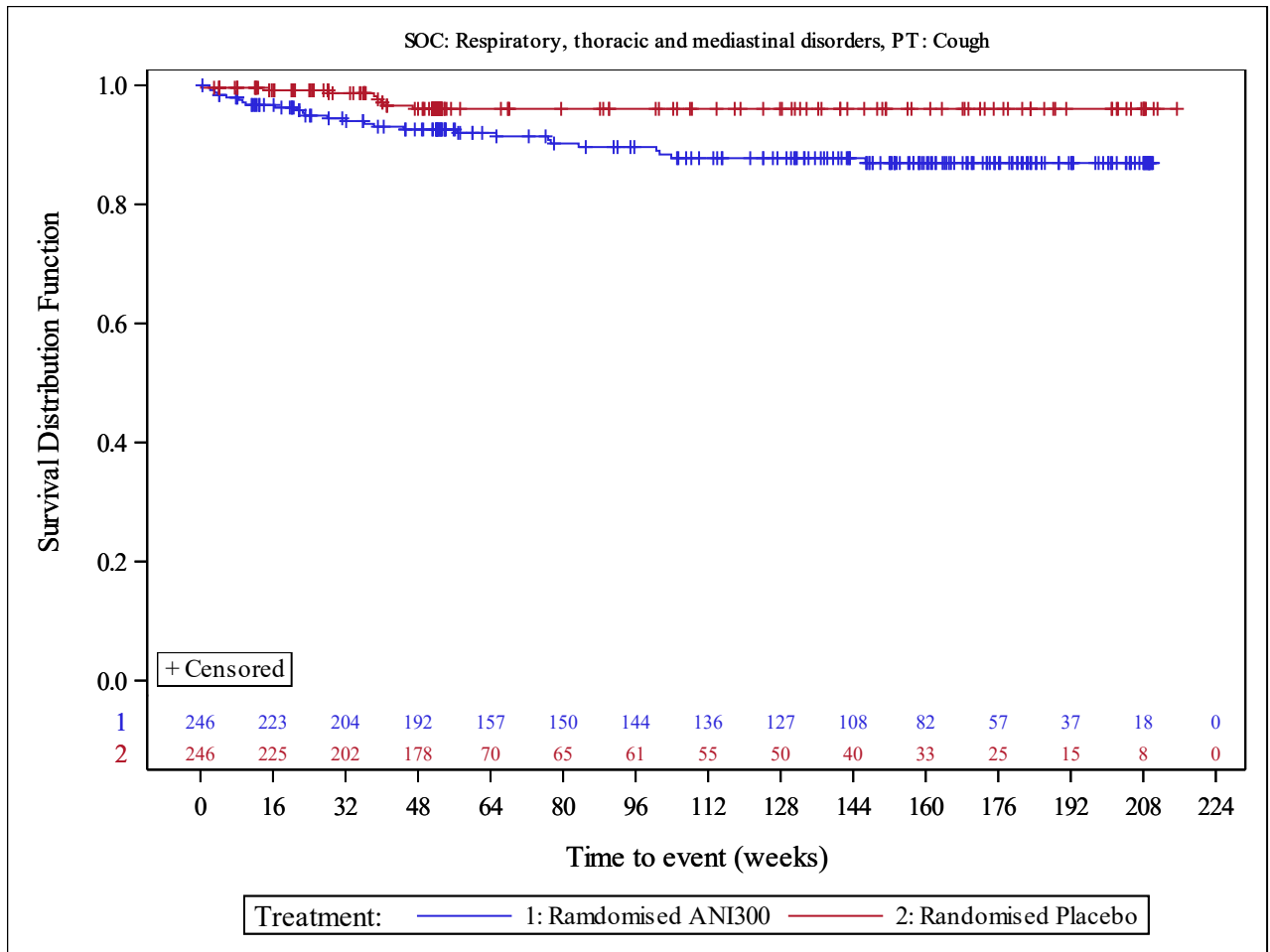


Abbildung 4-241: Kaplan-Meier-Kurve des PT Husten (SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums) (TULIP SLE LTE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente)

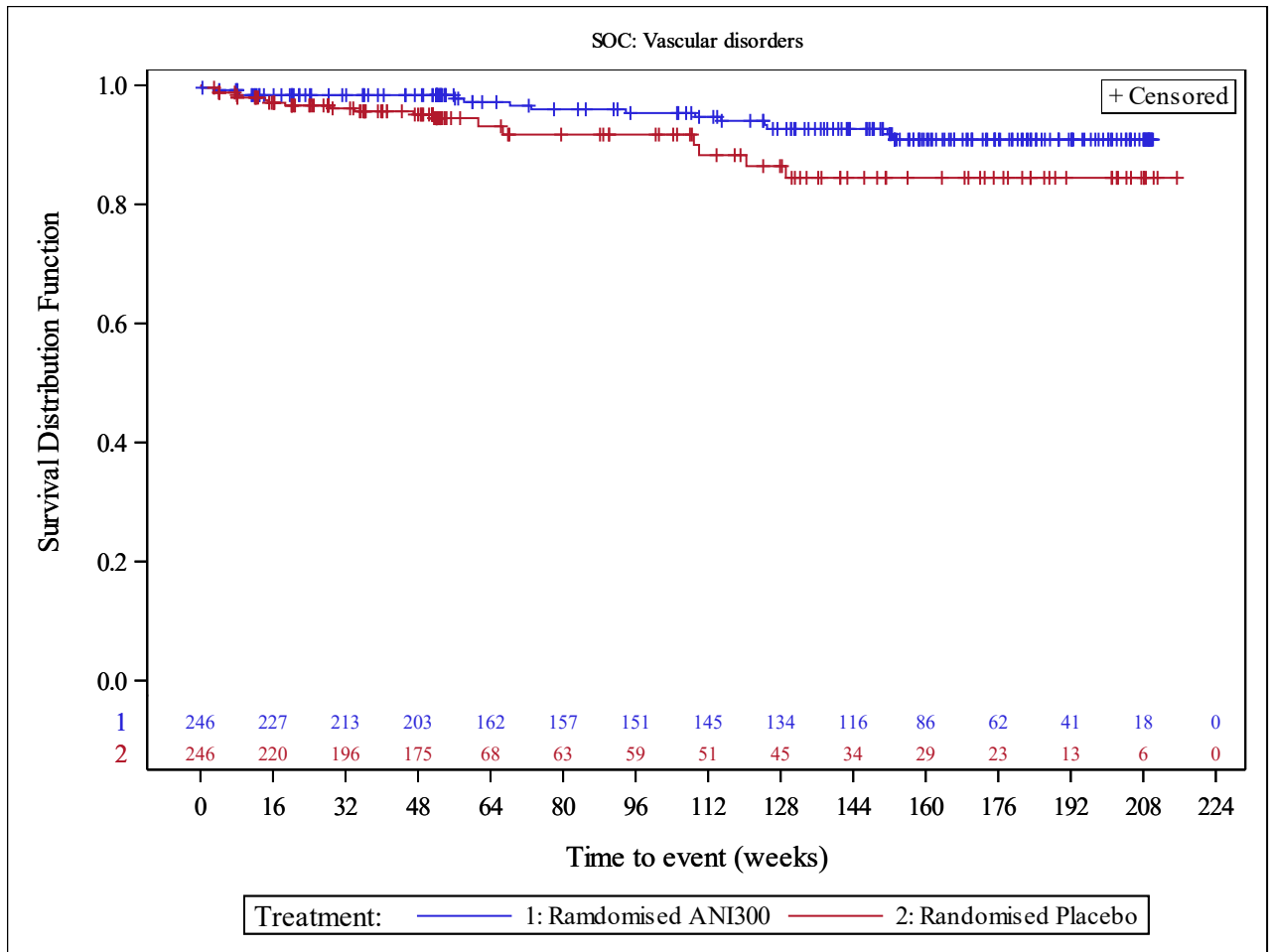


Abbildung 4-242: Kaplan-Meier-Kurve der SOC Gefäßerkrankungen (TULIP SLE LTE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente)

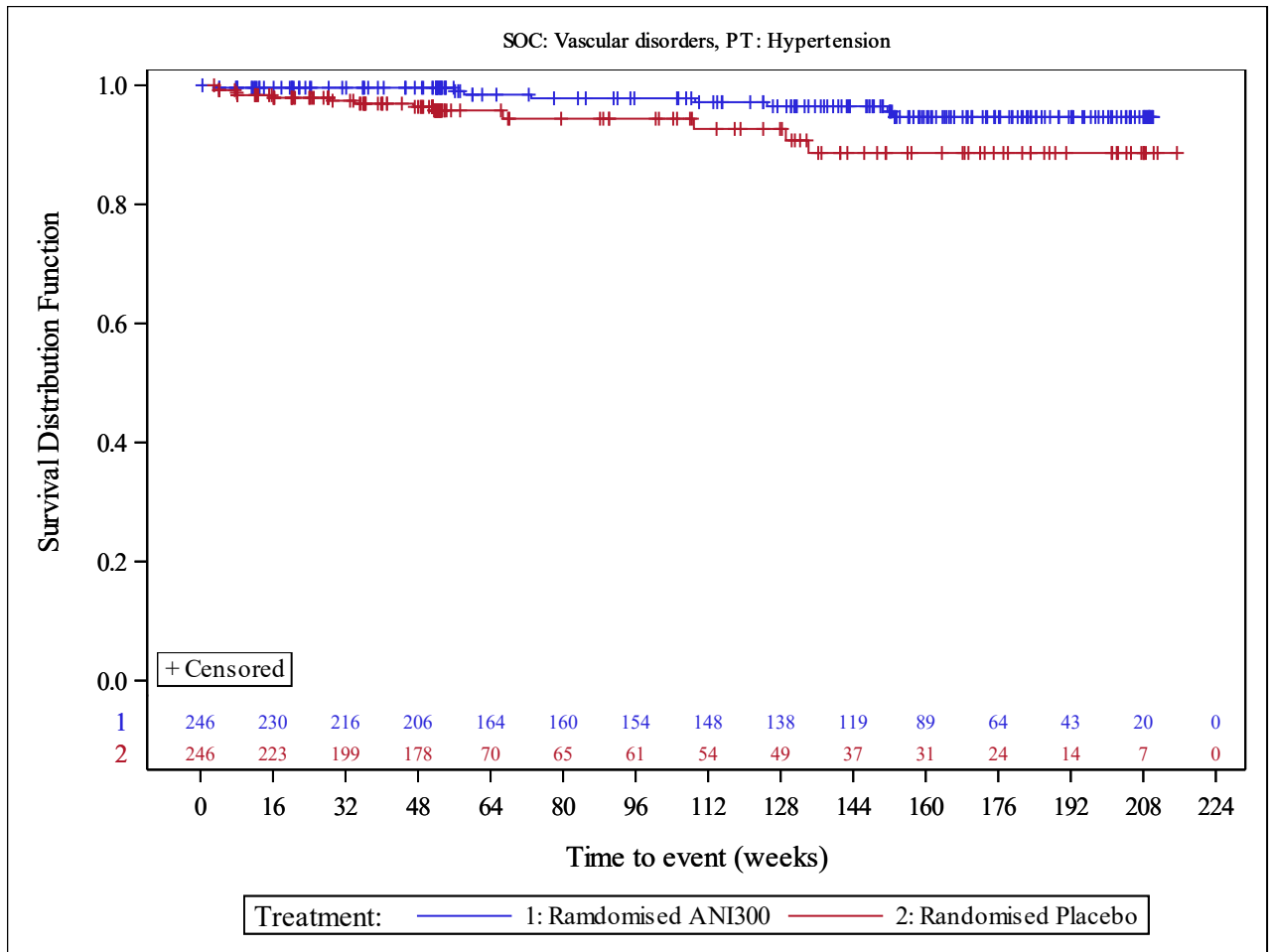


Abbildung 4-243: Kaplan-Meier-Kurve des PT Hypertonie (SOC Gefäßerkrankungen) (TULIP SLE LTE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente)

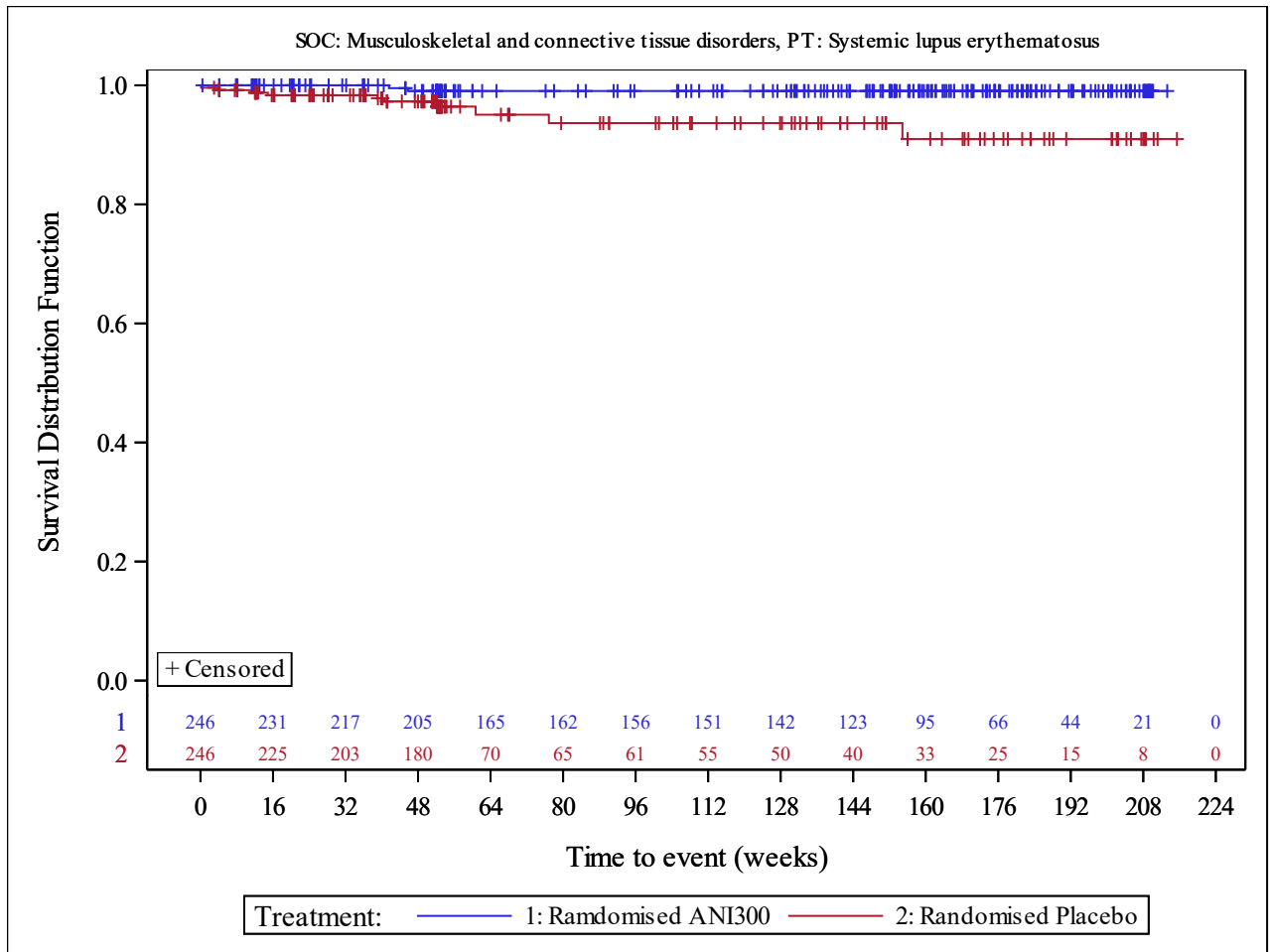


Abbildung 4-244: Kaplan-Meier-Kurve des PT Systemischer Lupus erythematosus (SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen) (TULIP SLE LTE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente)



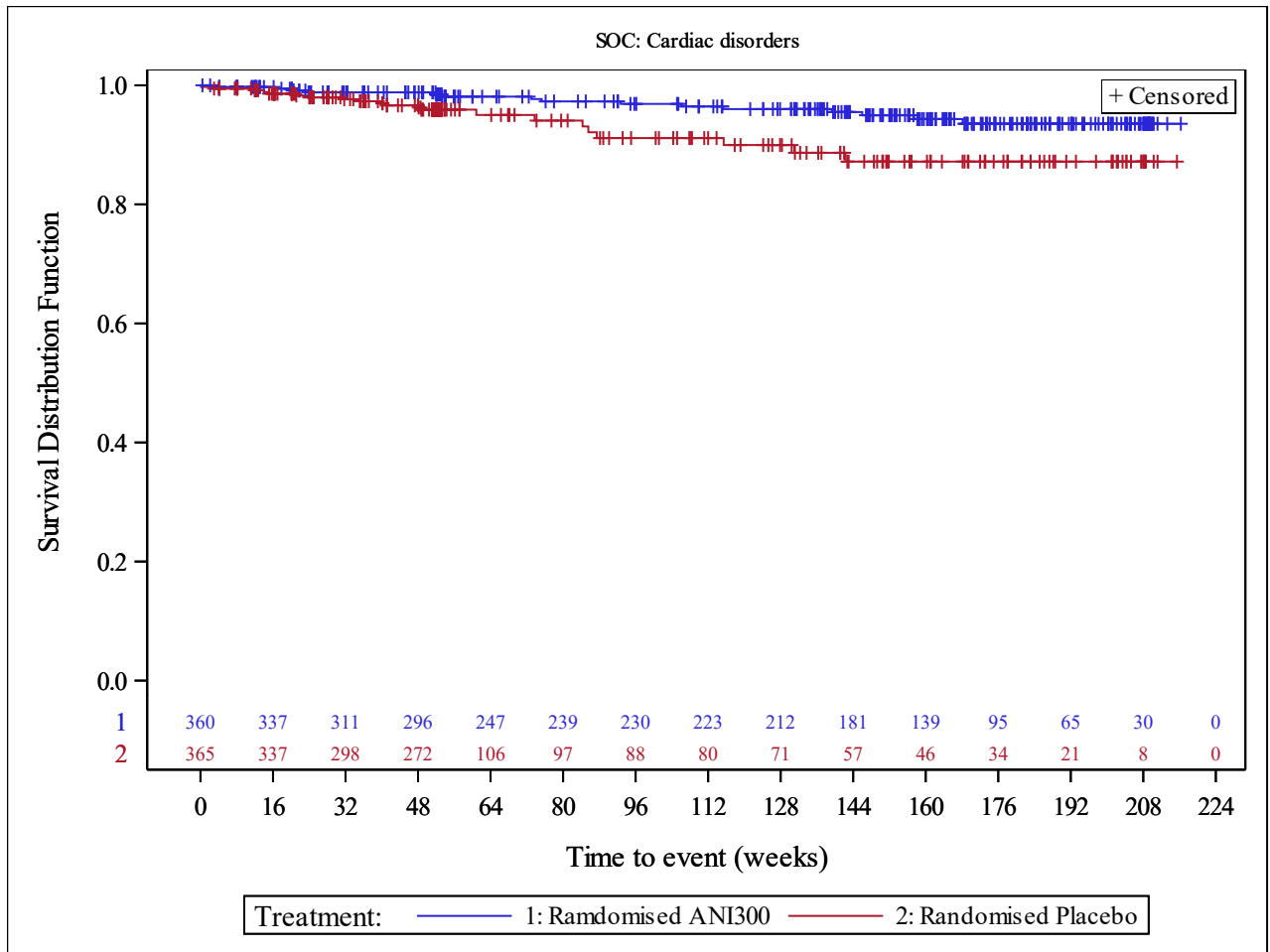


Abbildung 4-245: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Herzerkrankungen (TULIP SLE LTE, ITT-Population)

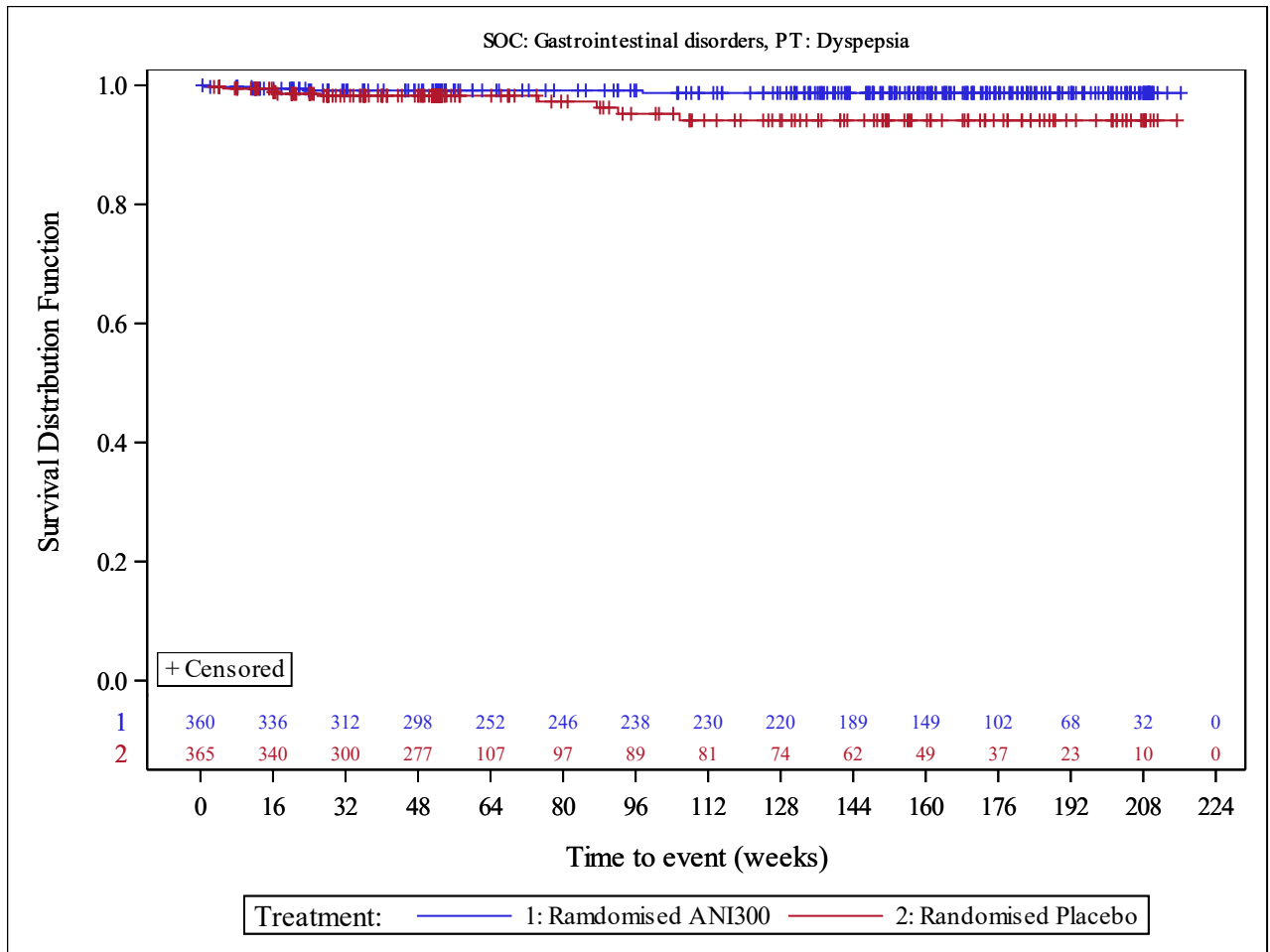


Abbildung 4-246: Kaplan-Meier-Kurve des PT Dyspepsie (SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts) (TULIP SLE LTE, ITT-Population)

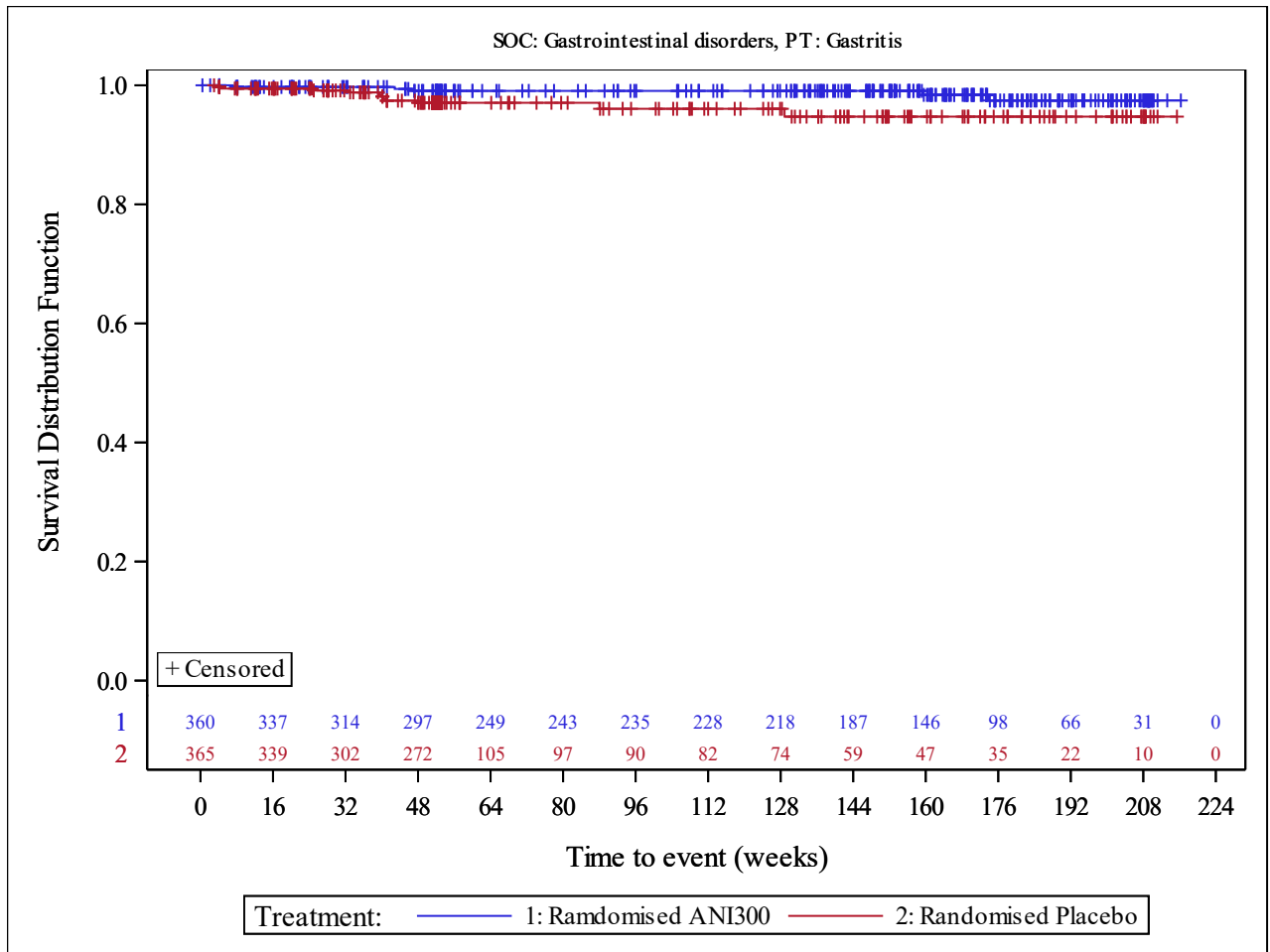


Abbildung 4-247: Kaplan-Meier-Kurve des PT Gastritis (SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts) (TULIP SLE LTE, ITT-Population)

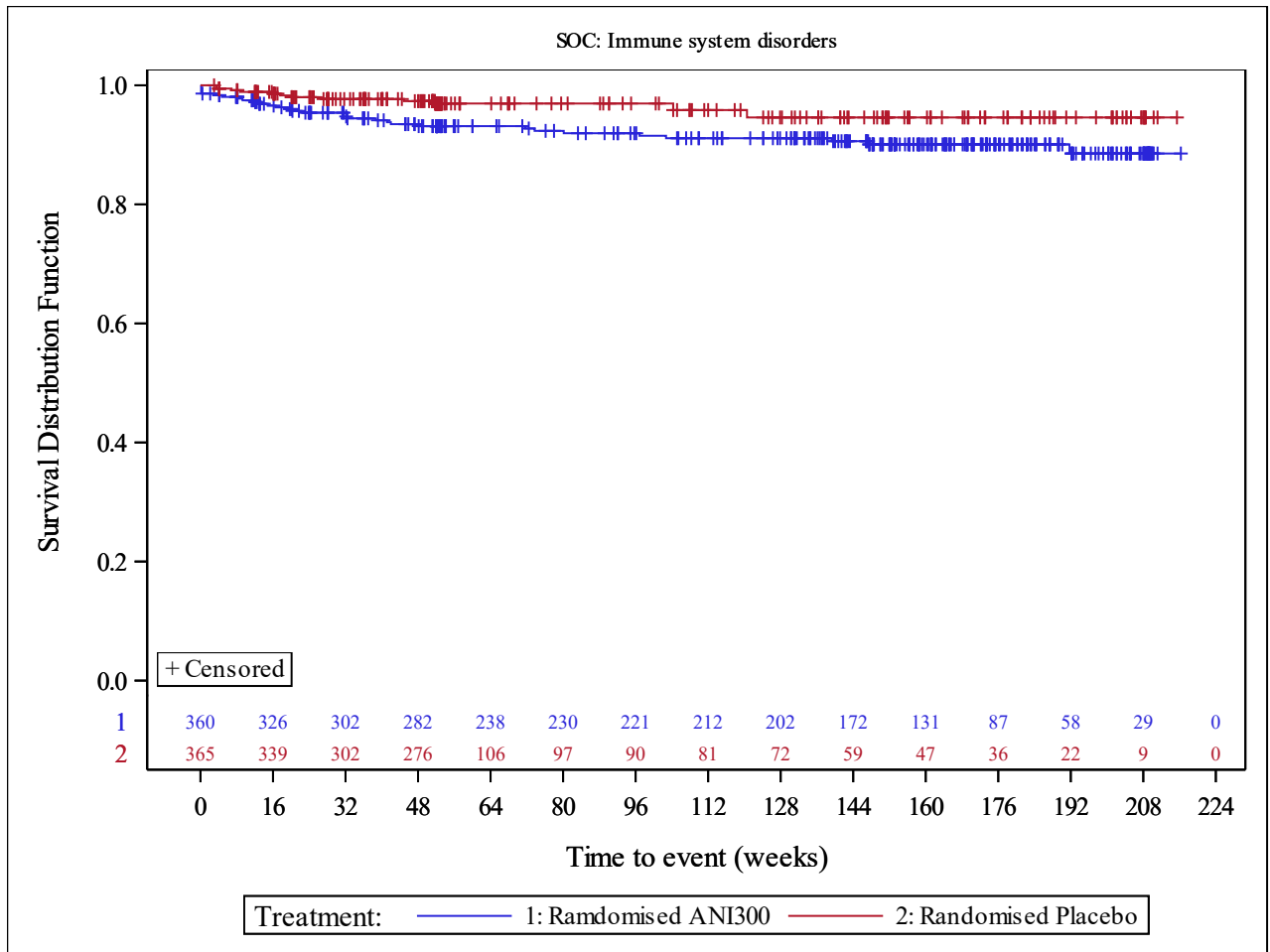


Abbildung 4-248: Kaplan-Meier-Kurve der SOC Erkrankungen des Immunsystems (TULIP SLE LTE, ITT-Population)

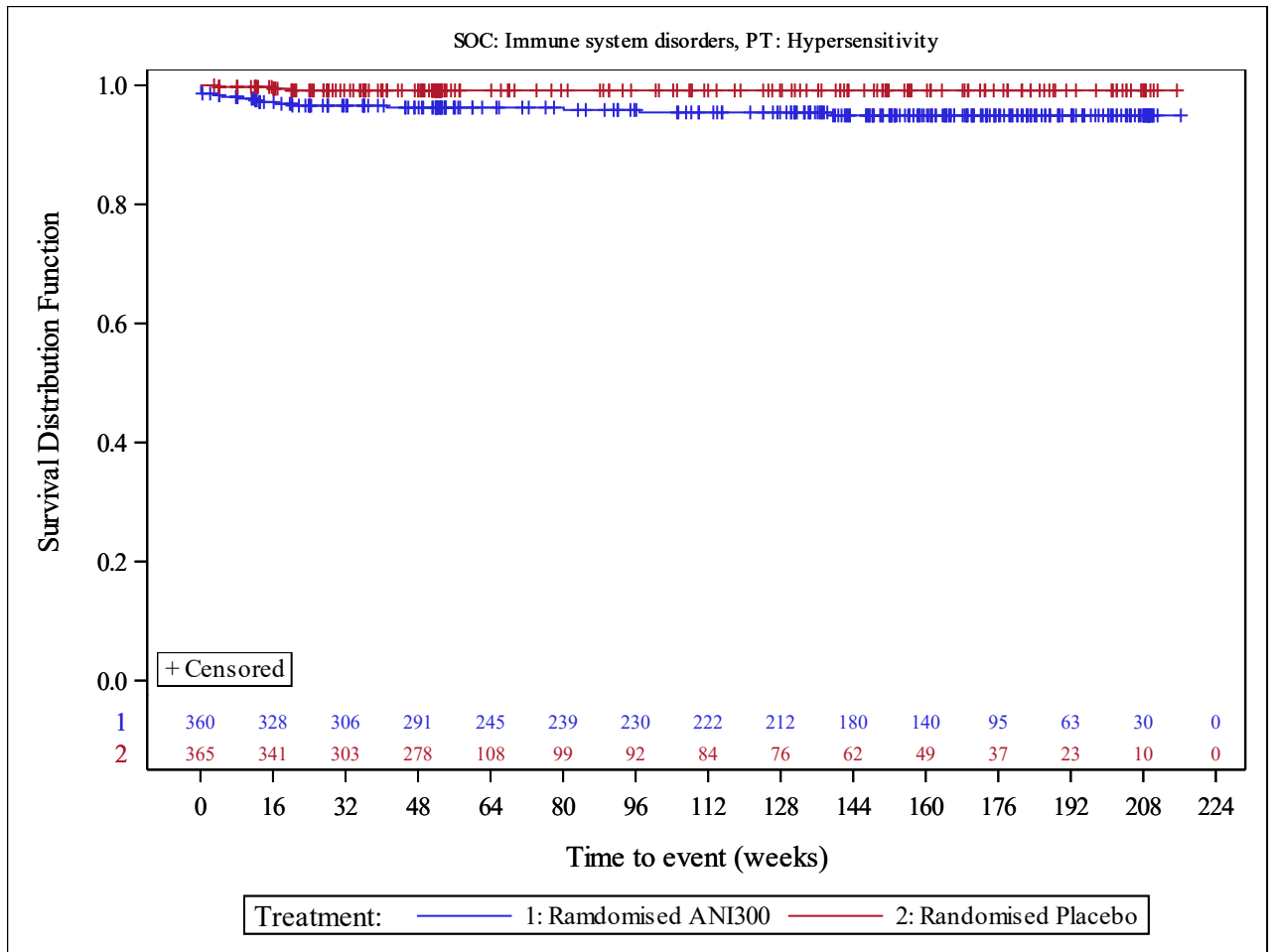


Abbildung 4-249: Kaplan-Meier-Kurve des PT Überempfindlichkeit (SOC Erkrankungen des Immunsystems) (TULIP SLE LTE, ITT-Population)

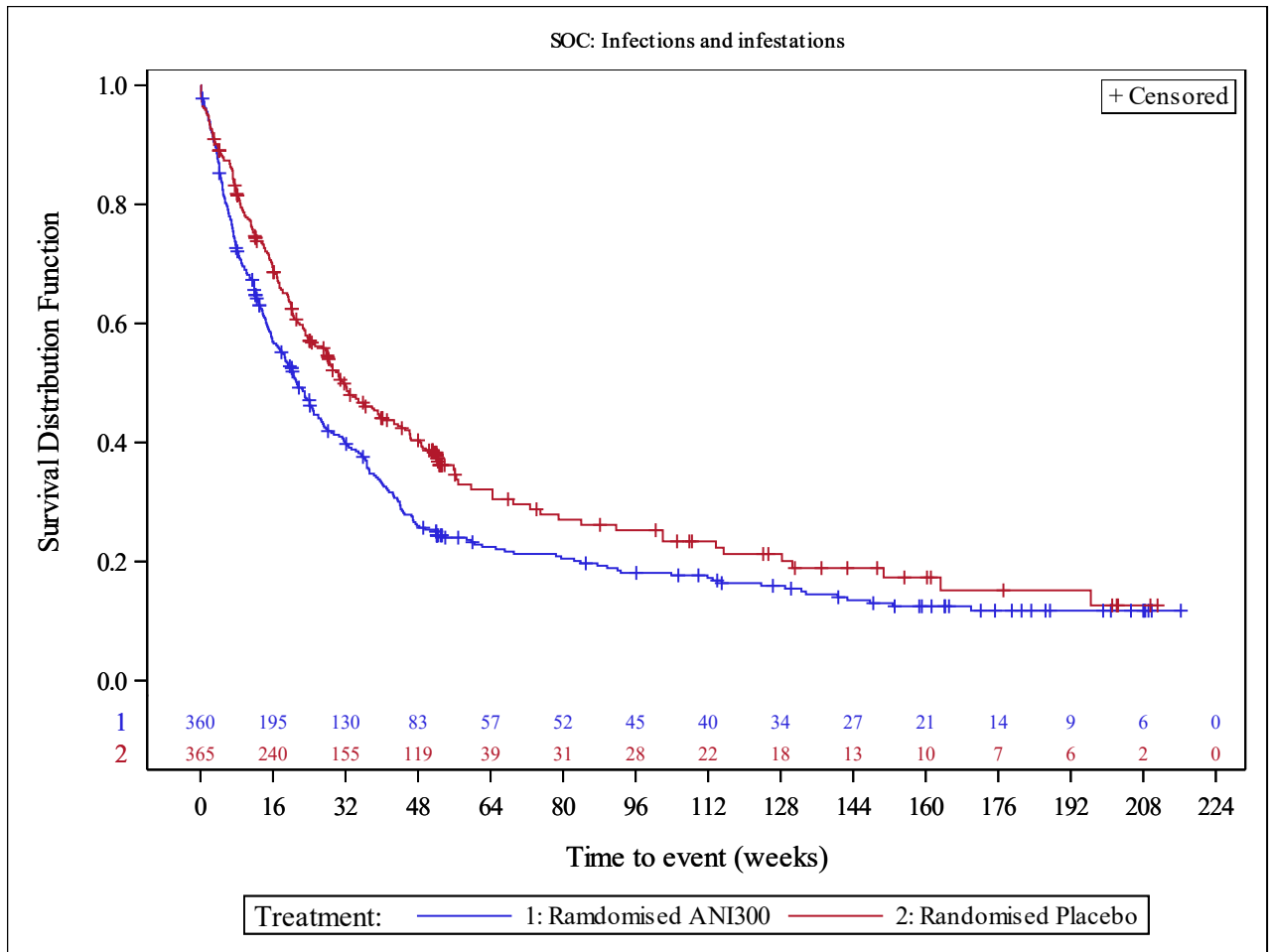


Abbildung 4-250: Kaplan-Meier-Kurve der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen (TULIP SLE LTE, ITT-Population)

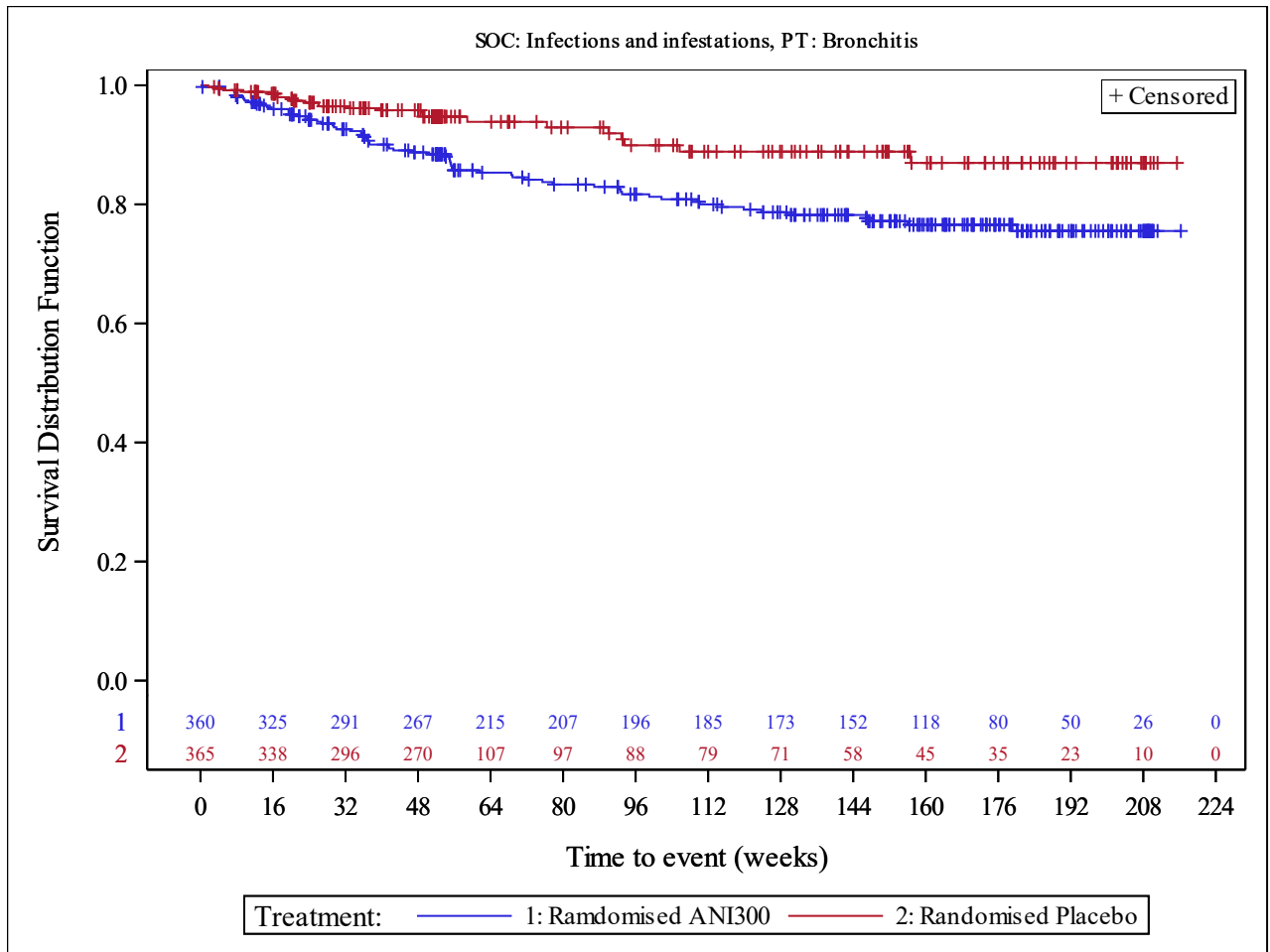


Abbildung 4-251: Kaplan-Meier-Kurve des PT Bronchitis (SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen) (TULIP SLE LTE, ITT-Population)

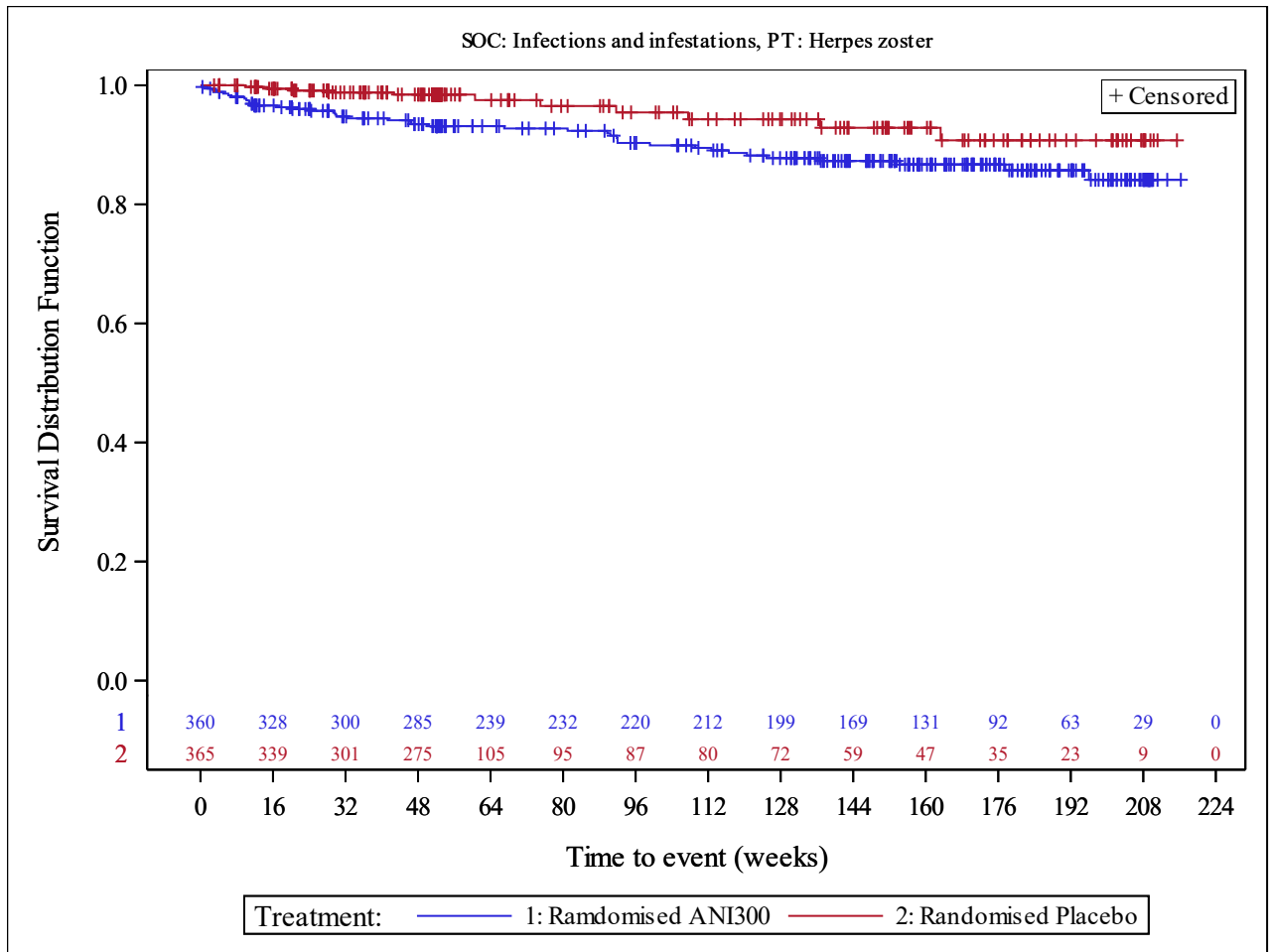


Abbildung 4-252: Kaplan-Meier-Kurve des PT Herpes Zoster (SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen) (TULIP SLE LTE, ITT-Population)



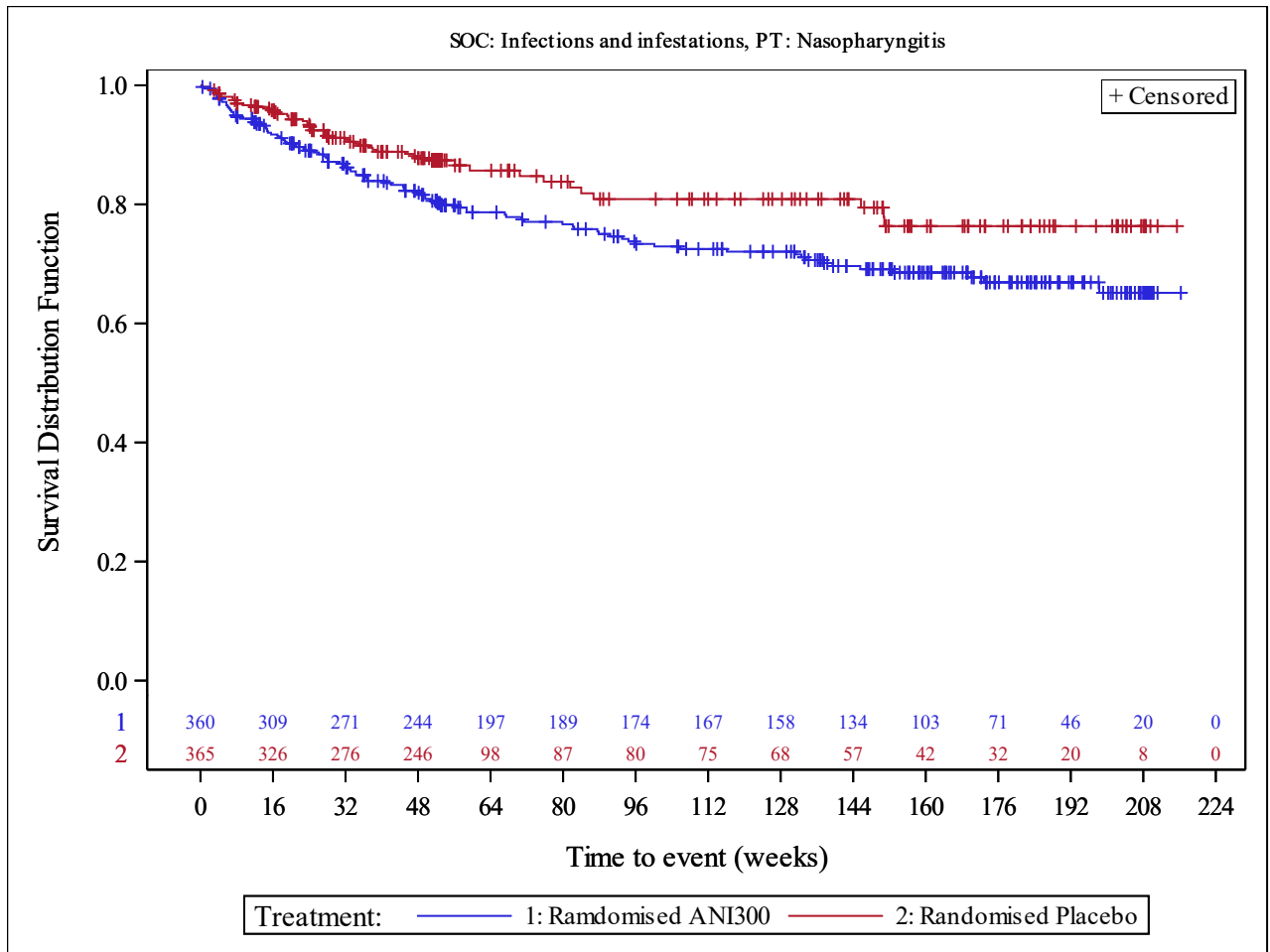


Abbildung 4-253: Kaplan-Meier-Kurve des PT Nasopharyngitis (SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen) (TULIP SLE LTE, ITT-Population)

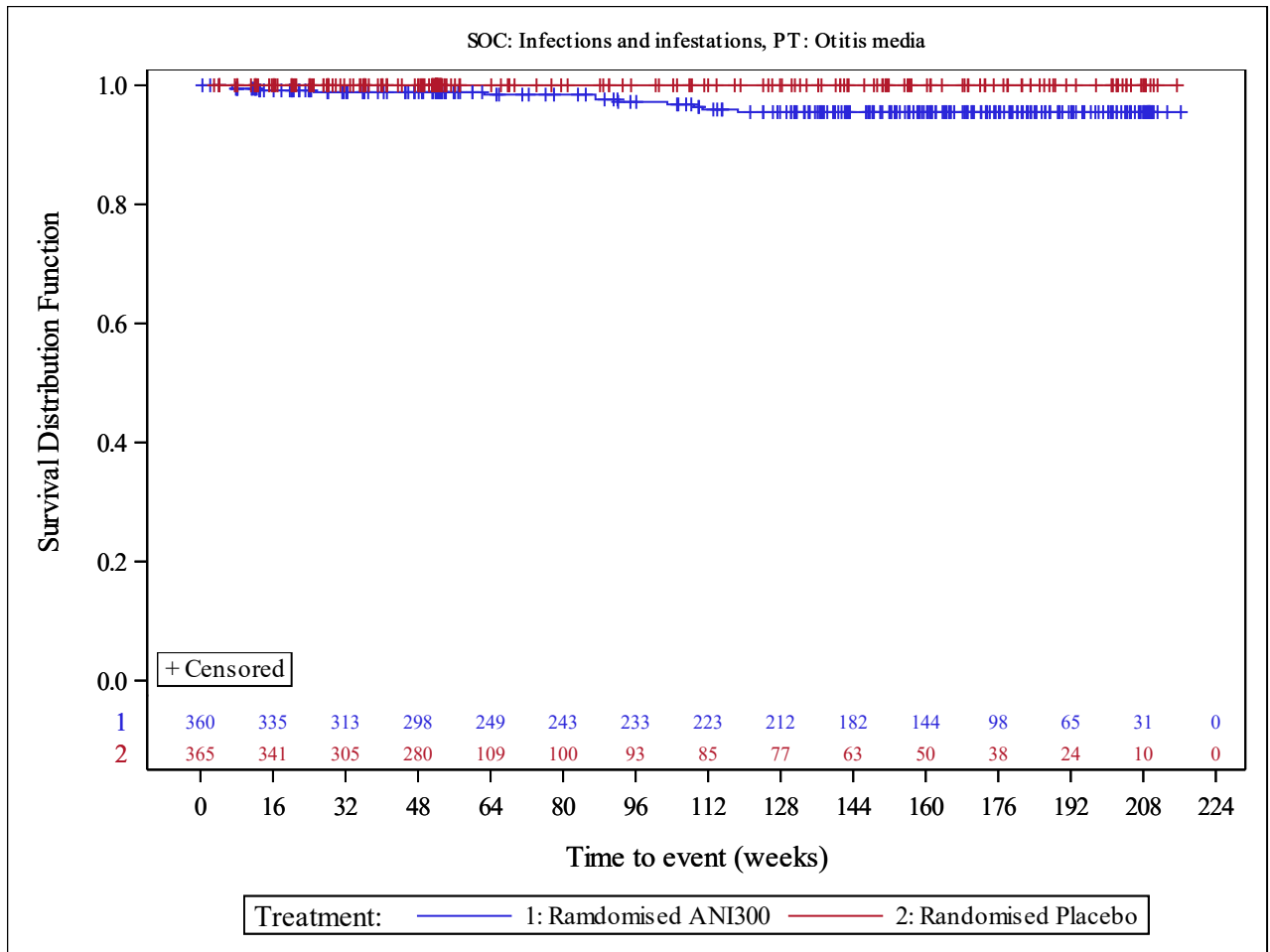


Abbildung 4-254: Kaplan-Meier-Kurve des PT Otitis media (SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen) (TULIP SLE LTE, ITT-Population)

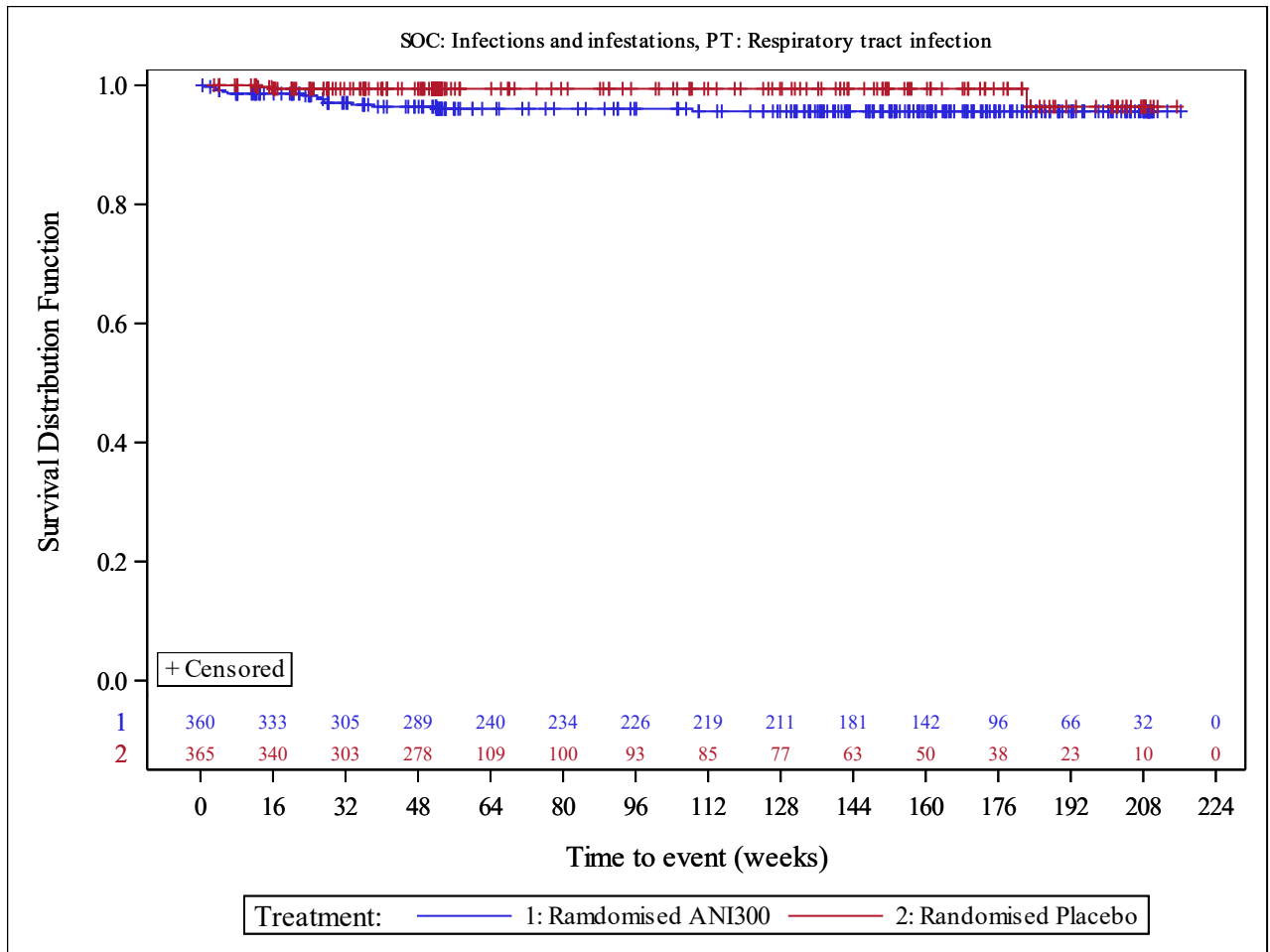


Abbildung 4-255: Kaplan-Meier-Kurve des PT Atemwegsinfektion (SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen) (TULIP SLE LTE, ITT-Population)

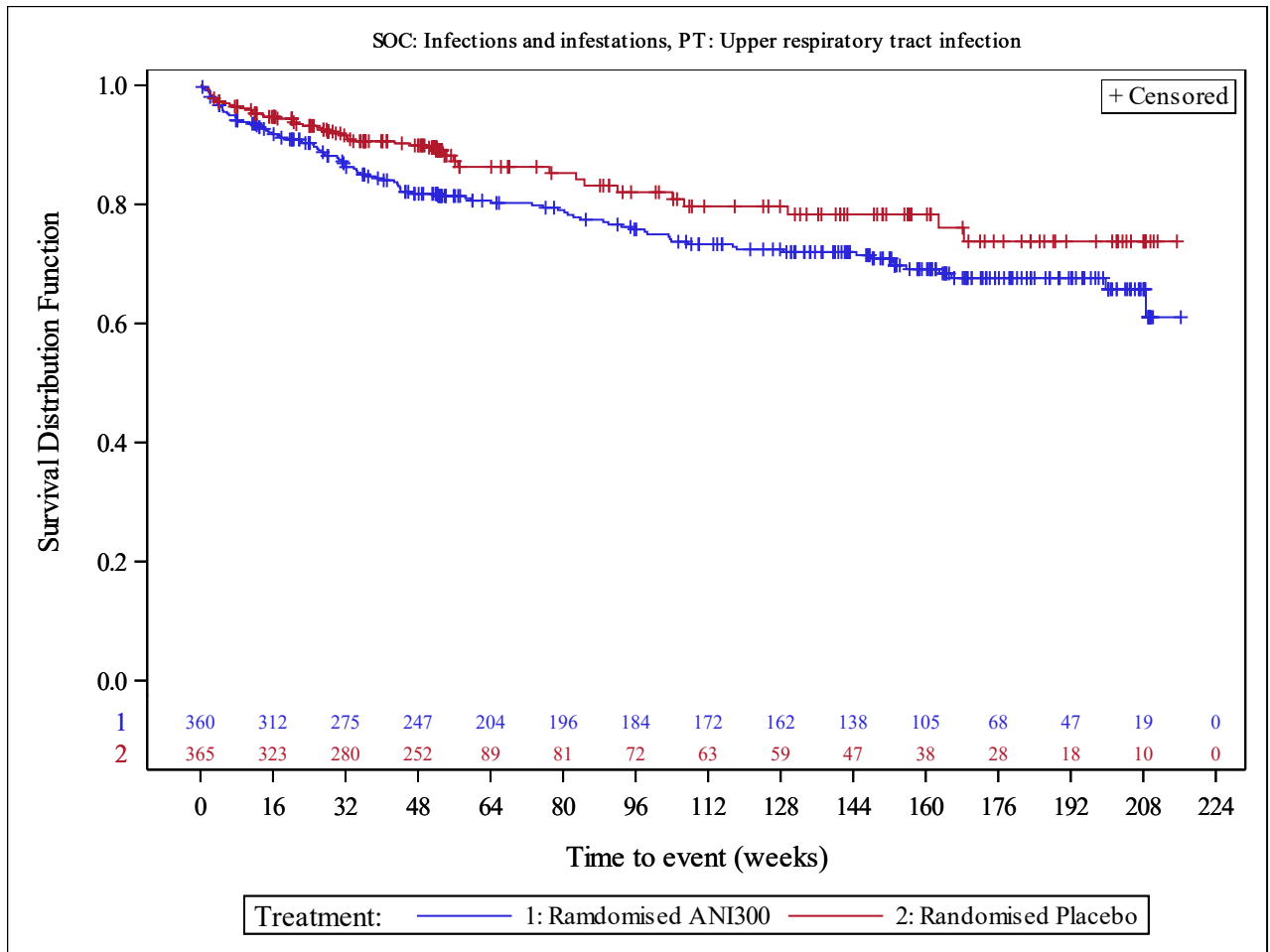


Abbildung 4-256: Kaplan-Meier-Kurve des PT Infektion der oberen Atemwege (SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen) (TULIP SLE LTE, ITT-Population)

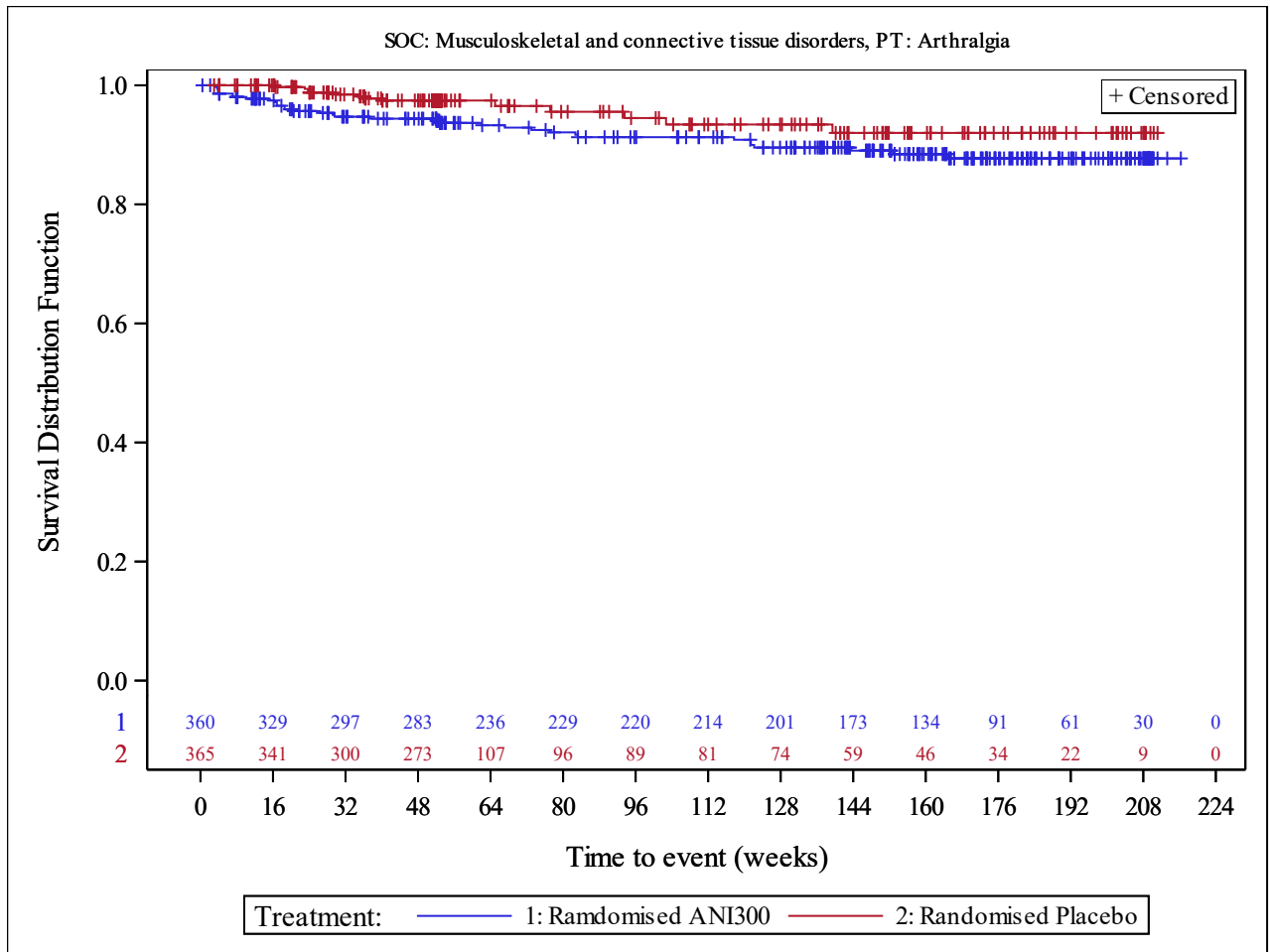


Abbildung 4-257: Kaplan-Meier-Kurve des PT Arthralgie (SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen) (TULIP SLE LTE, ITT-Population)

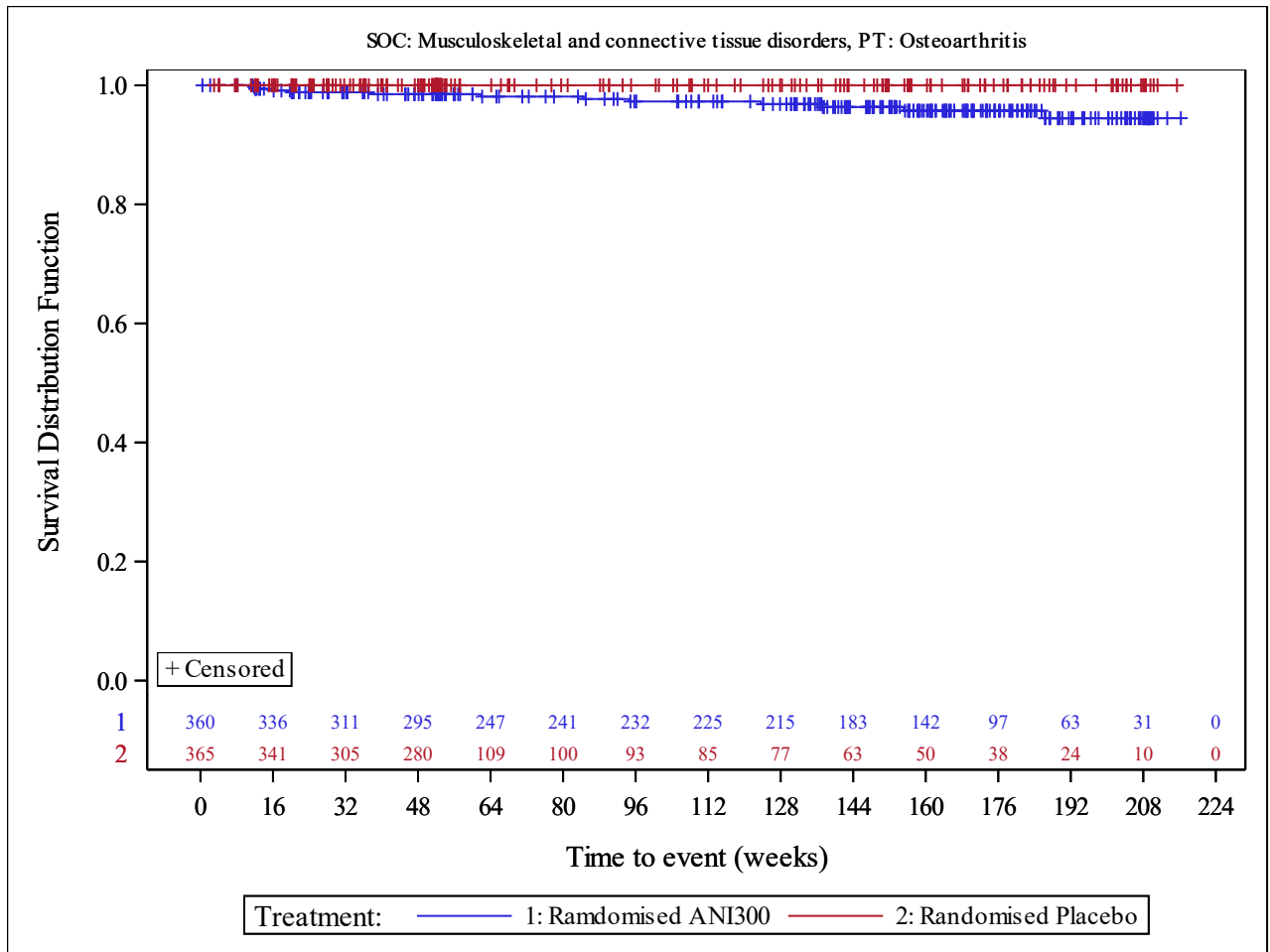


Abbildung 4-258: Kaplan-Meier-Kurve des PT Osteoarthritis (SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen) (TULIP SLE LTE, ITT-Population)

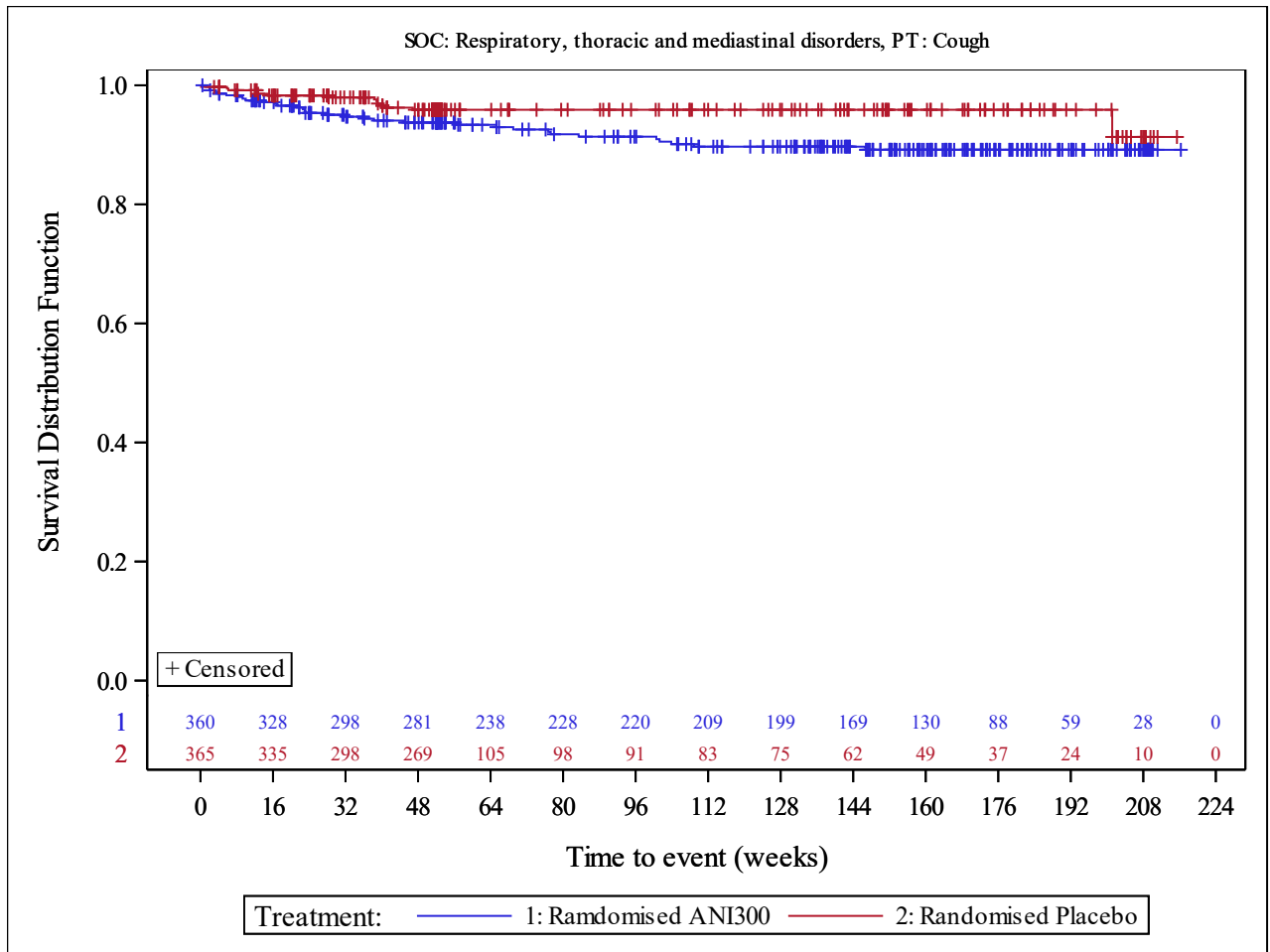


Abbildung 4-259: Kaplan-Meier-Kurve des PT Husten (SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums) (TULIP SLE LTE, ITT-Population)

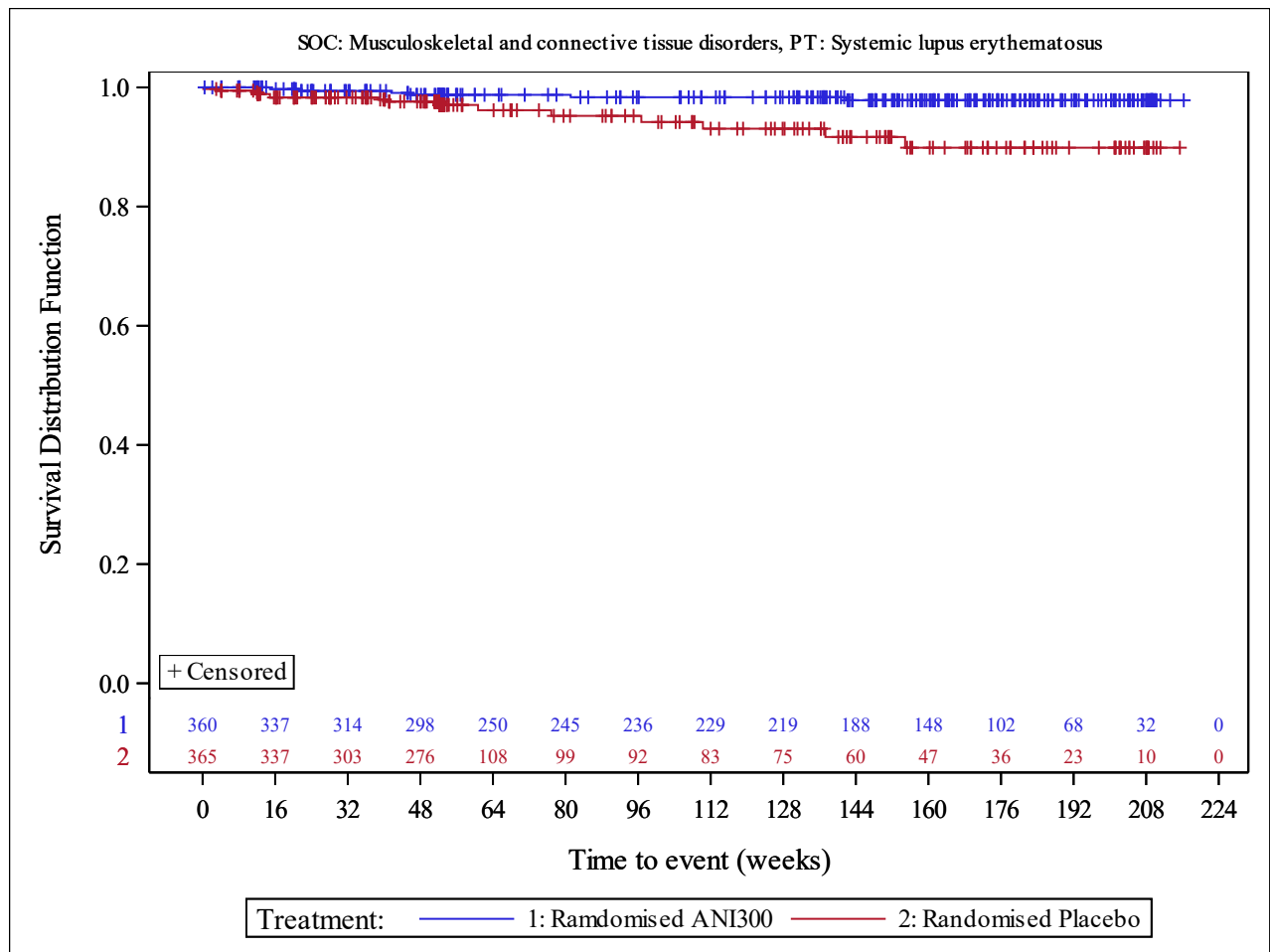


Abbildung 4-260: Kaplan-Meier-Kurve des PT systemischer Lupus erythematosus (SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen) (TULIP SLE LTE, ITT-Population)

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Die Forest-Plots der Meta-Analysen zu den UE nach SOC und PT werden in Anhang 4-G dargestellt. Es traten keine statistisch signifikanten Interaktionen auf.



Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargestellt.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### 4.3.1.3.1.4.4 Modifizierter SELENA-Flare-Index

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-232: Operationalisierung von modifizierter SELENA-Flare-Index

Studie	Operationalisierung
TULIP-1	<p><i>Modifizierter SELENA-Flare-Index</i></p> <p>Eine Modifikation des klassischen SELENA-Flare-Index mittels SLEDAI-2K wird als Verträglichkeitsendpunkt erhoben, um <i>Flares</i> weiter zu charakterisieren. Die Bewertungsskala hat zwei Schweregrad-Definitionen (mild/moderat und schwer). Ein <i>Flare</i> liegt im Rahmen dieser Sicherheitsanalyse bereits vor, wenn im Vergleich zur vorherigen Visite mindestens eines der folgenden Bedingungen (Symptome) erfüllt ist.</p> <p>Milder/moderater <i>Flare</i>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Änderung des SLEDAI-2K-Index von <math>\geq 3</math> aber <math>&lt; 7</math> verglichen zur letzten Visite ODER</li> <li>• Mindestens ein neues oder verschlechtertes Symptom: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ diskoider-, photosensitiver-, bullöser Lupus, kutane Vaskulitis</li> <li>○ Nasopharyngeale Geschwüre (Ulzera)</li> <li>○ Pleuritis</li> <li>○ Perikarditis</li> <li>○ Arthritis</li> <li>○ Fieber (SLE-assoziiert) ODER</li> </ul> </li> <li>• Erhöhung von <math>\geq 1,0</math> Punkt im PGA aber Wert <math>\leq 2,5</math>.</li> </ul> <p>Schwerer <i>Flare</i>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Änderung des SLEDAI-2K-Index von <math>\geq 7</math> verglichen zur letzten Visite ODER</li> <li>• Mindestens ein neues oder verschlechtertes Symptom: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ ZNS (SLE-assoziiert)</li> <li>○ Vaskulitis</li> <li>○ Nephritis</li> <li>○ Myositis</li> </ul> </li> </ul>

Studie	Operationalisierung
	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Hämolytische Anämie: Hb &lt;70g/l oder Abnahme des Hb &gt;30 g/l mit positivem Coombs UND mindestens einer der folgenden Punkte: erniedrigtes Haptoglobin, erhöhtes Gesamtbilirubin, das nicht auf die Gilbert-Krankheit zurückzuführen ist, erhöhte Retikulozytenzahl ODER</li> <li>• Hospitalisierung aufgrund der Krankheitsaktivität (beurteilt durch den Prüfarzt) ODER</li> <li>• Erhöhung von <math>\geq 2,5</math> Punkten im PGA.</li> </ul> <p><b>Präsentierte Analyse:</b> Die <i>Flare</i>-Raten entsprechend der Schweregrad-Definitionen des Anifrolumab-Arms werden mit den <i>Flare</i>-Raten im zVT-Arm unter Verwendung eines negativen binomialen Regressionsmodells verglichen. Die Responsevariable in dem Modell ist die Anzahl der Patienten mit <i>Flares</i> über den 52-wöchigen Behandlungszeitraum. Das Modell wird die Kovariablen der Behandlungsgruppe und die Stratifizierungsvariablen enthalten. Der Logarithmus (zur Basis e) der Nachbeobachtungszeit wird als <i>Offset</i>-Variable in dem Modell verwendet, um die PatientInnen mit unterschiedlichen Expositionszeiten zu berücksichtigen. Der geschätzte Behandlungseffekt und das entsprechende 95%-KI sowie der zweiseitige p-Wert werden dargestellt.</p>
TULIP-2	Die Analyse erfolgte analog zur Studie TULIP-1.
MUSE	Endpunkt nicht erhoben.
TULIP SLE LTE	Endpunkt nicht erhoben.
Hb: Hämoglobin; KI: Konfidenzintervall; LTE: Long-term Extension; PGA: <i>Physician Global Assessment</i> ; SELENA: <i>Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus – National Assessment</i> ; SLE: Systemischer Lupus erythematosus; SLEDAI: Systemischer Lupus erythematosus Krankheitsaktivitäts-Index; SLEDAI-2K: SLEDAI – <i>Revised Version</i> ; ZNS: Zentralnervensystem; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-233: Bewertung des Verzerrungspotenzials für modifizierter SELENA-*Flare* Index in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
TULIP-1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
TULIP-2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

MUSE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: <i>Intention to Treat</i> ; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SELENA: <i>Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus – National Assessment</i> .						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Bei den Studien TULIP-1 und TULIP-2 handelt es sich um multizentrische, doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte, parallele Studien, in welchen Anifrolumab und Placebo für Prüfarzte und PatientInnen nicht unterscheidbar waren.

MUSE ist eine doppelblinde Studie, in der Anifrolumab und Placebo identisch etikettiert wurden und somit nicht unterscheidbar waren. Daher konnten weder die PatientIn noch Prüfarzte, Studienpersonal und der Sponsor Kenntnis über die verabreichte Therapie erlangen. Diese verblieben über den gesamten Studienzeitraum verblindet.

Der Endpunkt modifizierter SELENA-Flare-Index wurde als Verträglichkeitsendpunkt berichtet. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population. Die Einschränkung auf in Deutschland zugelassene Medikamente in einer der dargestellten Subpopulationen hat aus Sicht von AstraZeneca keinen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial. Dies begründet sich auf die gleichmäßige Verteilung der Patienten auf Anifrolumab bzw. auf die zVT bezogen auf die Demografie und die Baseline-Merkmale und damit auch auf die zur Randomisierung verwendeten Stratifizierungsfaktoren. Für die Analyse des Endpunkts modifizierter SELENA-Flare-Index ergibt sich daher kein Hinweis auf ein mögliches Verzerrungspotenzial.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend..*

Tabelle 4-234: Flare-Raten lt. modifiziertem SELENA-Flare-Index aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel bis Woche 52 (TULIP-1+TULIP-2, TULIP-1, TULIP-2, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente)

Studie	Anifrolumab-Arm		zVT-Arm		Behandlungseffekt	
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI]; p-Wert RD [95%-KI]; p-Wert	CMH [95%-KI] p-Wert
<b>Flares, jeglicher Schweregrad</b>						
TULIP-1+ TULIP-2	246	75 (30,5)	246	92 (37,4)	0,82 [0,64; 1,05], 0,1213 0,74 [0,51; 1,08], 0,1195 -6,74 [-15,21; 1,72], 0,1182	-6,83 [-15,23; 1,56] 0,1106

Studie	Anifrolumab-Arm		zVT-Arm		Behandlungseffekt	
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI]; p-Wert RD [95%-KI]; p-Wert	CMH [95%-KI] p-Wert
TULIP-1	127	36 (28,3)	125	42 (33,6)	0,86 [0,59; 1,25], 0,4170 0,80 [0,47; 1,37], 0,4154 -4,81 [-16,38; 6,75], 0,4148	-5,03 [-16,61; 6,56] 0,3951
TULIP-2	119	39 (32,8)	121	50 (41,3)	0,79 [0,56; 1,11], 0,1693 0,69 [0,41; 1,17], 0,1666 -8,79 [-21,17; 3,58], 0,1637	-8,75 [-20,93; 3,43] 0,1591
<b>Flares, mild/moderat</b>						
TULIP-1+ TULIP-2	246	73 (29,7)	246	84 (34,1)	0,88 [0,67; 1,14], 0,3327 0,83 [0,57; 1,21], 0,3297 -4,15 [-12,50; 4,19], 0,3291	-4,27 [-12,57; 4,04] 0,3142
TULIP-1	127	36 (28,3)	125	37 (29,6)	0,97 [0,66; 1,44], 0,8987 0,97 [0,56; 1,66], 0,8985 -0,74 [-12,06; 10,59], 0,8985	-0,99 [-12,45; 10,48] 0,8662
TULIP-2	119	37 (31,1)	121	47 (38,8)	0,80 [0,56; 1,15], 0,2210 0,71 [0,42; 1,22], 0,2164 -7,78 [-20,04; 4,48], 0,2138	-7,74 [-19,79; 4,30] 0,2078
<b>Flares, schwer</b>						
TULIP-1+ TULIP-2	246	5 (2,0)	246	13 (5,3)	0,40 [0,15; 1,09], 0,0745 0,39 [0,14; 1,10], 0,0762 -3,15 [-6,50; 0,20], 0,0654	-3,28 [-8,63; 2,08] 0,2301
TULIP-1	127	2 (1,6)	125	7 (5,6)	0,29 [0,07; 1,33], 0,1116 0,27 [0,05; 1,35], 0,1114 -3,97 [-8,56; 0,61], 0,0896	-3,94 [-11,32; 3,44] 0,2958
TULIP-2	119	3 (2,5)	121	6 (5,0)	0,54 [0,14; 2,07], 0,3671 0,53 [0,13; 2,14], 0,3719 -2,28 [-7,18; 2,62], 0,3622	-2,58 [-10,35; 5,19] 0,5156
<p>RR, OR und RD wurden mittels Mantel-Haenszel Methode berechnet.  KIs und p-Werte wurden mittels Normalapproximation (Wald) berechnet. Die Responderraten (%), die Risikodifferenz und 95%-KI wurden mittels eines stratifizierten Cochran-Mantel-Haenszel-Modells mit Stratifizierungsfaktoren berechnet. Stratifizierungsfaktoren: SLEDAI-2K Score zum Screening (&lt;10 Punkte vs. ≥10 Punkte), OCS-Dosis zu Woche 0 (&lt;10 mg/Tag vs. ≥10 mg/Tag Prednison oder Äquivalent) und Typ I Interferon Gensignaturtestergebnis zum Screening (hoch vs. niedrig). Für die Meta-Analyse wurde zusätzlich nach Studie (TULIP-1, TULIP-2) stratifiziert.  CMH: Cochran-Mantel Haenszel; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; OCS: Orales Kortikosteroid; OR: <i>Odds Ratio</i>; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SLEDAI: Systemischer Lupus erythematodes Krankheitsaktivitäts-Index; SLEDAI-2K: SLEDAI – <i>Revised Version</i>; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.</p>						

Tabelle 4-235: Flare-Raten lt. modifiziertem SELENA-Flare-Index aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel bis Woche 52 (TULIP-1+TULIP-2, TULIP-1, TULIP-2, ITT-Population)

Studie	Anifrolumab-Arm		zVT-Arm		Behandlungseffekt	
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI]; p-Wert RD [95%-KI]; p-Wert	CMH [95%-KI] p-Wert
<b>Flares, jeglicher Schweregrad</b>						
TULIP-1+ TULIP-2	360	118 (32,8)	366	137 (37,4)	0,87 [0,71; 1,07], 0,1832 0,81 [0,60; 1,10], 0,1821 -4,76 [-11,73; 2,21], 0,1811	-4,79 [-11,73; 2,15] 0,1762
TULIP-1	180	58 (32,2)	184	67 (36,4)	0,88 [0,66; 1,17], 0,3830 0,82 [0,53; 1,27], 0,3818 -4,37 [-14,13; 5,40], 0,3808	-4,40 [-14,21; 5,40] 0,3786
TULIP-2	180	60 (33,3)	182	70 (38,5)	0,87 [0,65; 1,15], 0,3131 0,80 [0,52; 1,23], 0,3118 -5,15 [-15,10; 4,80], 0,3105	-5,18 [-15,01; 4,65] 0,3019
<b>Flares, mild/moderat</b>						
TULIP-1+ TULIP-2	360	114 (31,7)	366	127 (34,7)	0,91 [0,74; 1,12], 0,3839 0,87 [0,64; 1,19], 0,3830 -3,07 [-9,95; 3,82], 0,3824	-3,10 [-9,97; 3,76] 0,3757
TULIP-1	180	56 (31,1)	184	60 (32,6)	0,95 [0,70; 1,29], 0,7458 0,93 [0,60; 1,45], 0,7456 -1,59 [-11,17; 8,00], 0,7455	-1,63 [-11,30; 8,04] 0,7413
TULIP-2	180	58 (32,2)	182	67 (36,8)	0,88 [0,66; 1,17], 0,3687 0,82 [0,53; 1,26], 0,3672 -4,56 [-14,44; 5,33], 0,3661	-4,59 [-14,34; 5,17] 0,3567
<b>Flares, schwer</b>						
TULIP-1+ TULIP-2	360	8 (2,2)	366	17 (4,6)	0,47 [0,21; 1,08], 0,0753 0,46 [0,19; 1,08], 0,0734 -2,46 [-5,09; 0,16], 0,0661	-2,49 [-6,43; 1,45] 0,2147
TULIP-1	180	5 (2,8)	184	10 (5,4)	0,50 [0,17; 1,43], 0,1971 0,48 [0,16; 1,45], 0,1933 -2,73 [-6,75; 1,29], 0,1829	-2,73 [-8,47; 3,02] 0,3526
TULIP-2	180	3 (1,7)	182	7 (3,8)	0,43 [0,11; 1,65], 0,2192 0,42 [0,11; 1,66], 0,2174 -2,19 [-5,57; 1,19], 0,2034	-2,26 [-7,65; 3,13] 0,4110

Studie	Anifrolumab-Arm		zVT-Arm		Behandlungseffekt	
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI]; p-Wert RD [95%-KI]; p-Wert	CMH [95%-KI] p-Wert
RR, OR und RD wurden mittels Mantel-Haenszel Methode berechnet. KIs und p-Werte wurden mittels Normalapproximation (Wald) berechnet. Die Responderraten (%), die Risikodifferenz und 95%-KI wurden mittels eines stratifizierten Cochran-Mantel-Haenszel-Modells mit Stratifizierungsfaktoren berechnet. Stratifizierungsfaktoren: SLEDAI-2K Score zum Screening (<10 Punkte vs. ≥10 Punkte), OCS-Dosis zu Woche 0 (<10 mg/Tag vs. ≥10 mg/Tag Prednison oder Äquivalent) und Typ I Interferon Gensignaturtestergebnis zum Screening (hoch vs. niedrig). Für die Meta-Analyse wurde zusätzlich nach Studie (TULIP-1, TULIP-2) stratifiziert. CMH: Cochran-Mantel Haenszel; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; OCS: Orales Kortikosteroid; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SLEDAI: Systemischer Lupus erythematodes Krankheitsaktivitäts-Index; SLEDAI-2K: SLEDAI – Revised Version; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.						

Es bestand bei der Meta-Analyse in keiner der beiden Populationen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

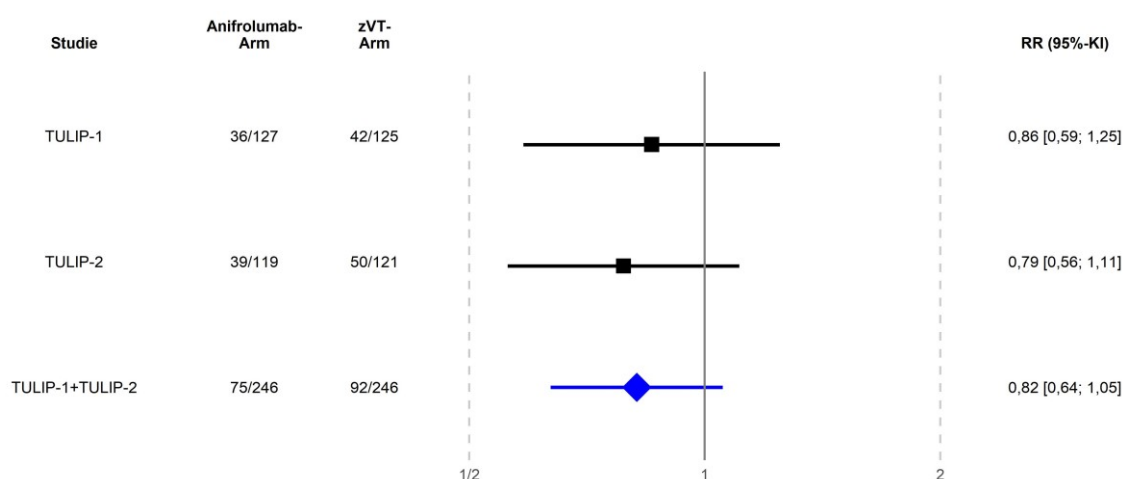


Abbildung 4-261: Forest-Plot für den Endpunkt Flares, jeglicher Schweregrad (TULIP-1, TULIP-2, TULIP-1+TULIP-2, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente)

Der Interaktions-p-Wert zwischen den Studien betrug  $p=0,8081$

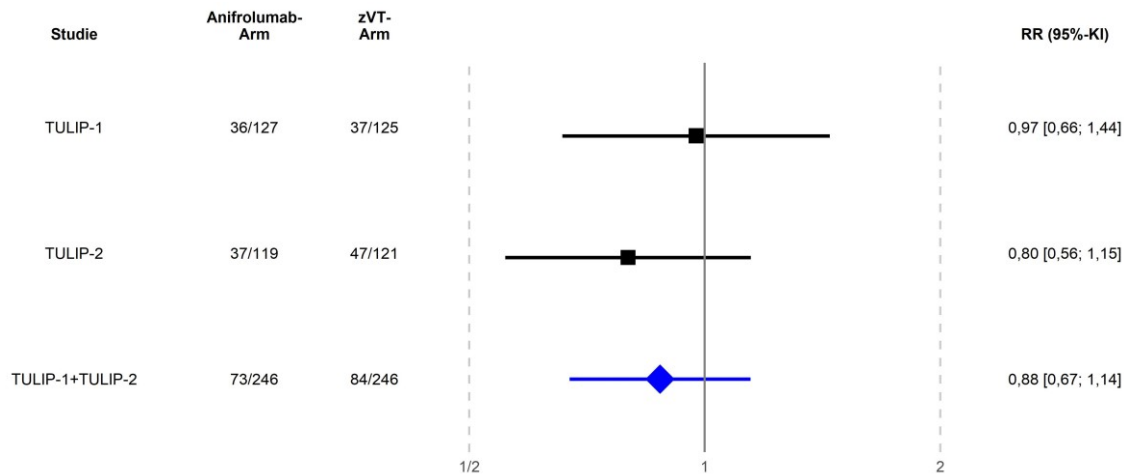


Abbildung 4-262: Forest-Plot für den Endpunkt Flares, mild/moderat (TULIP-1, TULIP-2, TULIP-1+TULIP-2, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente)

Der Interaktions-p-Wert zwischen den Studien betrug  $p=0,4997$

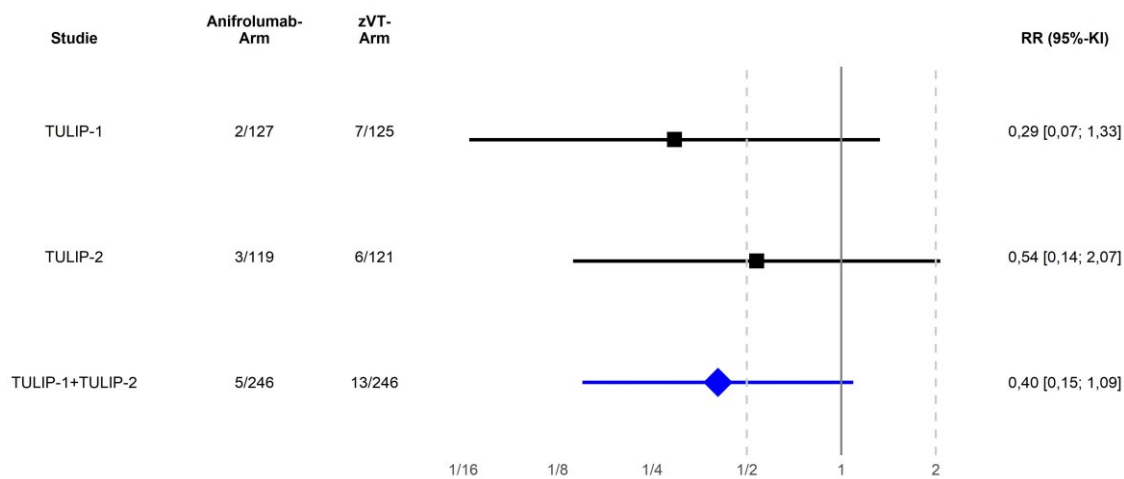


Abbildung 4-263: Forest-Plot für den Endpunkt Flares, schwer (TULIP-1, TULIP-2, TULIP-1+TULIP-2, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente)

Der Interaktions-p-Wert zwischen den Studien betrug  $p=0,5741$

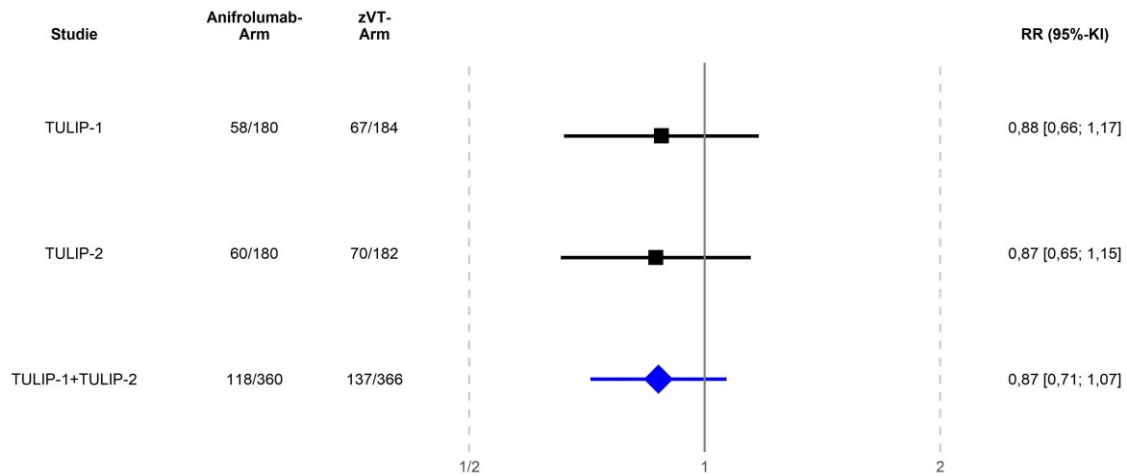


Abbildung 4-264: Forest-Plot für den Endpunkt Flares, jeglicher Schweregrad (TULIP-1, TULIP-2, TULIP-1+TULIP-2, ITT-Population)

Der Interaktions-p-Wert zwischen den Studien betrug  $p=0,9181$

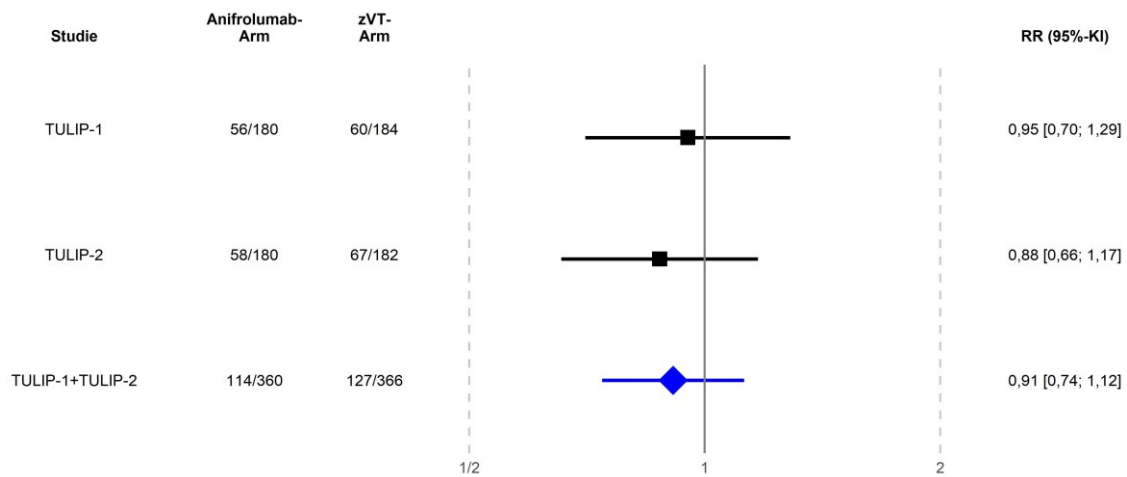


Abbildung 4-265: Forest-Plot für den Endpunkt Flares, mild/moderat (TULIP-1, TULIP-2, TULIP-1+TULIP-2, ITT-Population)

Der Interaktions-p-Wert zwischen den Studien betrug  $p=0,6834$



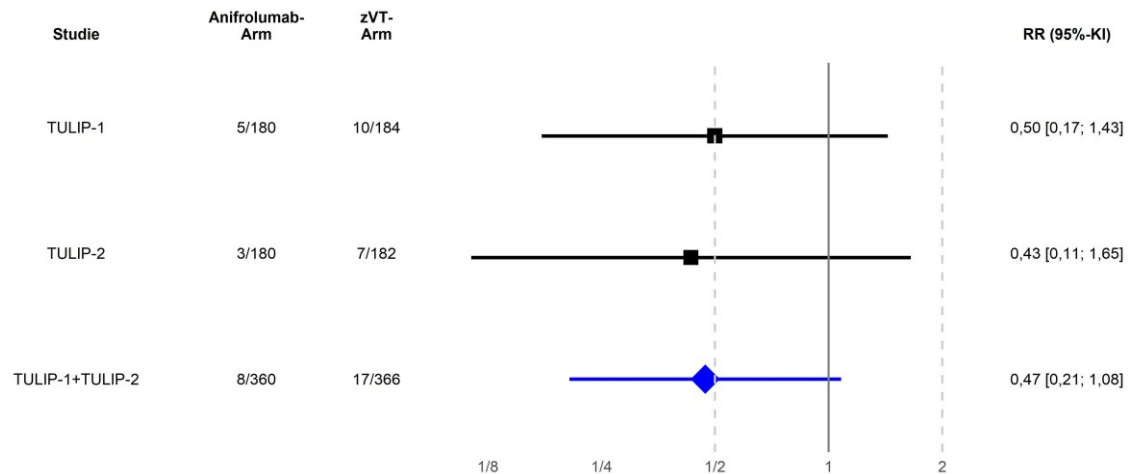


Abbildung 4-266: Forest-Plot für den Endpunkt Flares, schwer (TULIP-1, TULIP-2, TULIP-1+TULIP-2, ITT-Population)

Der Interaktions-p-Wert zwischen den Studien betrug  $p=0,8492$

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargestellt.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### 4.3.1.3.1.4.5 Columbia Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS)

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-236: Operationalisierung von C-SSRS

Studie	Operationalisierung
TULIP-1	<p>Der <i>Columbia Suicide Severity Rating Scale</i> (C-SSRS) ist ein Instrument zur Untersuchung von suizidalen Gedanken und Verhalten. Es wurden zwei verschiedene Versionen des Fragebogens verwendet, eine Baseline/Screening Version, die die letzten zwölf Monate vor der Untersuchung einschließt und eine Version, die die Zeit seit der letzten Visite untersucht.</p> <p>Die folgenden C-SSRS Kategorien sind binär (Ja/Nein) und wurden in aufsteigender Reihenfolge nach Schwere sortiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kategorie 1: Wunsch tot zu sein</li> <li>• Kategorie 2: Unspezifische, aktive Suizidgedanken</li> <li>• Kategorie 3: Aktive Suizidgedanken mit Überlegungen zur Methode (nicht zu einem Plan), aber ohne Vorsatz zu handeln</li> </ul>

Studie	Operationalisierung
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kategorie 4: Aktive Suizidgedanken mit einem gewissen Vorsatz zu handeln, aber ohne spezifischen Plan</li> <li>• Kategorie 5: Aktive Suizidgedanken mit spezifischem Plan und Vorsatz</li> <li>• Kategorie 6: Vorbereitende Handlungen oder vorbereitendes Verhalten</li> <li>• Kategorie 7: Abgebrochener Suizidversuch (selbst eingestellt)</li> <li>• Kategorie 8: Unterbrochener Suizidversuch (durch äußere Umstände)</li> <li>• Kategorie 9: Tatsächlicher Suizidversuch</li> <li>• Kategorie 10: Tatsächliche Letalität</li> </ul> <p>Der Wert für suizidales Verhalten und suizidale Gedanken wird über die maximale Kategorie zum Zeitpunkt der Untersuchung hergeleitet.</p> <p>Für die folgenden zusammengesetzten Variablen wurden die Behandlungsarme zum Screening, während der Behandlung und während der Nachbeobachtung verglichen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Suizidgedanken: Eine „Ja“ Antwort innerhalb der jeweiligen Behandlungsperiode zu einer der Kategorien 1-5</li> <li>• Suizidales Verhalten: Eine „Ja“ Antwort innerhalb der jeweiligen Behandlungsperiode zu einer der Kategorien 6-10</li> <li>• Kein suizidales Verhalten oder Suizidgedanken: Keine „Ja“ Antwort auf die Kategorien 1-10</li> </ul> <p>Die oben genannten Behandlungsperioden waren wie folgt definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Screening: Datum des ersten Screenings <math>\leq</math> Untersuchungsdatum <math>\leq</math> Erste Anifrolumab Dosis</li> <li>• Behandlung: Erste Anifrolumab Dosis <math>&lt;</math> Untersuchungsdatum <math>\leq</math> Letzte Anifrolumab Dosis + 28 Tage</li> <li>• Nachbeobachtung: Letzte Anifrolumab Dosis + 28 Tage <math>&lt;</math> Untersuchungsdatum <math>\leq</math> Letzte Anifrolumab Dosis + 84 Tage</li> </ul> <p><b>Präsentierte Analyse:</b></p> <p>Für die drei oben genannten Operationalisierungen und die Kombination aus Suizidgedanken und suizidalem Verhalten wurden zu den drei Untersuchungsintervallen die Anzahl und der Anteil an PatientInnen mit mindestens einem Ereignis sowie die adjustierten Raten (RR, OR, RD und CMH-Test, basierend auf der Risikodifferenz) dargestellt. Ein RR kleiner als 1 stellte einen Vorteil zugunsten von Anifrolumab dar.</p> <p>Zur Bewertung des Behandlungsunterschieds wird primär das RR herangezogen.</p>
TULIP-2	Die Analyse erfolgte analog zur Studie TULIP-1.
MUSE	Endpunkt nicht erhoben.
TULIP SLE LTE	Endpunkt nicht erhoben.
<p>CMH: Cochran-Mantel Haenszel; C-SSRS: <i>Columbia Suicide Severity Rating Scale</i>; LTE: <i>Long-term Extension</i>; OR: <i>Odds Ratio</i>; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SLE: Systemischer Lupus erythematodes.</p>	

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-237: Bewertung des Verzerrungspotenzials für C-SSRS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
TULIP-1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
TULIP-2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
C-SSRS: <i>Columbia Suicide Severity Rating Scale</i> ; ITT: <i>Intention to Treat</i> ; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei den Studien TULIP-1 und TULIP-2 handelt es sich um multizentrische, doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte, parallele Studien, in welchen Anifrolumab und Placebo für Prüfarzte und PatientInnen nicht unterscheidbar waren.

Der Endpunkt C-SSRS wurde als Verträglichkeitsendpunkt berichtet. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population. Die Einschränkung auf in Deutschland zugelassene Medikamente in einer der dargestellten Subpopulationen hat aus Sicht von AstraZeneca keinen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial. Dies begründet sich auf die gleichmäßige Verteilung der Patienten auf Anifrolumab bzw. auf die zVT bezogen auf die Demografie und die Baseline-Merkmale und damit auch auf die zur Randomisierung verwendeten Stratifizierungsfaktoren. Für die Analyse des Endpunkts C-SSRS ergibt sich daher kein Hinweis auf ein mögliches Verzerrungspotenzial.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-238: Ergebnisse für C-SSRS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zu Woche 52 (TULIP-1+TULIP-2, TULIP-1, TULIP-2, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente)

Studie	Anifrolumab-Arm		zVT-Arm		Behandlungseffekt	
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI]; p-Wert RD [95%-KI]; p-Wert	CMH [95%-KI] p-Wert
<b>C-SSRS</b>						
TULIP-1+ TULIP-2	246	5 (2,0)	246	5 (2,0)	1,19 [0,31; 4,58], 0,8037 1,19 [0,31; 4,53], 0,7958 0,32 [-2,07; 2,70], 0,7956	0,00 [-4,92; 4,93] 0,9993
TULIP-1	127	2 (1,6)	125	0 (0,0)	N.B. [N.B.; N.B.], N.B. N.B. [N.B.; N.B.], N.B. 1,54 [-0,61; 3,70], 0,1606	1,53 [-4,89; 7,95] 0,6401
TULIP-2	119	3 (2,5)	121	5 (4,1)	0,72 [0,15; 3,35], 0,6709 0,71 [0,15; 3,27], 0,6568 -0,99 [-5,32; 3,34], 0,6547	-1,62 [-9,14; 5,90] 0,6731
<p>RR, OR und RD wurden mittels Mantel-Haenszel Methode berechnet.            KIs und p-Werte wurden mittels Normalapproximation (Wald) berechnet. Die Responderraten (%), die Risikodifferenz und 95%-KI wurden mittels eines stratifizierten Cochran-Mantel-Haenszel-Modells mit Stratifizierungsfaktoren berechnet. Stratifizierungsfaktoren: SLEDAI-2K Score zum Screening (&lt;10 Punkte vs. ≥10 Punkte), OCS-Dosis zu Woche 0 (&lt;10 mg/Tag vs. ≥10 mg/Tag Prednison oder Äquivalent) und Typ I Interferon Gensignaturtestergebnis zum Screening (hoch vs. niedrig). Für die Meta-Analyse wurde zusätzlich nach Studie (TULIP-1, TULIP-2) stratifiziert.            C-SSRS: Columbia Suicide Severity Rating Scale; CMH: Cochran-Mantel Haenszel; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; N.B.: Nicht berechenbar; OCS: Orales Kortikosteroid; OR: <i>Odds Ratio</i>; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SLEDAI: Systemischer Lupus erythematodes Krankheitsaktivitäts-Index; SLEDAI-2K: SLEDAI – <i>Revised Version</i>; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.</p>						

Tabelle 4-239: Ergebnisse für C-SSRS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zu Woche 52 (TULIP-1+TULIP-2, TULIP-1, TULIP-2, ITT-Population)

Studie	Anifrolumab-Arm		zVT-Arm		Behandlungseffekt	
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI]; p-Wert RD [95%-KI]; p-Wert	CMH [95%-KI] p-Wert
<b>C-SSRS</b>						
TULIP-1+ TULIP-2	360	5 (1,4)	366	11 (3,0)	0,47 [0,16; 1,37], 0,1679 0,47 [0,16; 1,36], 0,1630 -1,55 [-3,67; 0,57], 0,1523	-1,60 [-5,23; 2,03] 0,3883
TULIP-1	180	2 (1,1)	184	3 (1,6)	0,70 [0,12; 4,04], 0,6938 0,70 [0,12; 4,12], 0,6970 -0,49 [-2,92; 1,95], 0,6949	-0,44 [-5,31; 4,44] 0,8610
TULIP-2	180	3 (1,7)	182	8 (4,4)	0,38 [0,10; 1,49], 0,1665 0,37 [0,10; 1,45], 0,1556 -2,62 [-6,09; 0,86], 0,1398	-2,77 [-8,16; 2,62] 0,3140

Studie	Anifrolumab-Arm		zVT-Arm		Behandlungseffekt	
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI]; p-Wert RD [95%-KI]; p-Wert	CMH [95%-KI] p-Wert
<p>RR, OR und RD wurden mittels Mantel-Haenszel Methode berechnet.            KIs und p-Werte wurden mittels Normalapproximation (Wald) berechnet. Die Responderraten (%), die Risikodifferenz und 95%-KI wurden mittels eines stratifizierten Cochran-Mantel-Haenszel-Modells mit Stratifizierungsfaktoren berechnet. Stratifizierungsfaktoren: SLEDAI-2K Score zum Screening (&lt;10 Punkte vs. ≥10 Punkte), OCS-Dosis zu Woche 0 (&lt;10 mg/Tag vs. ≥10 mg/Tag Prednison oder Äquivalent) und Typ I Interferon Gensignaturtestergebnis zum Screening (hoch vs. niedrig). Für die Meta-Analyse wurde zusätzlich nach Studie (TULIP-1, TULIP-2) stratifiziert.            C-SSRS: Columbia Suicide Severity Rating Scale; CMH: Cochran-Mantel Haenszel; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; OCS: Orales Kortikosteroid; OR: <i>Odds Ratio</i>; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SLEDAI: Systemischer Lupus erythematodes Krankheitsaktivitäts-Index; SLEDAI-2K: SLEDAI – <i>Revised Version</i>; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.</p>						

Für den Endpunkt C-SSRS beträgt das RR der Meta-Analyse 1,19 (95%-KI: 0,31; 4,58; p=0,8037) für die Population, die in Deutschland zugelassene Medikamente erhielt. Für die ITT-Population beträgt das RR der Meta-Analyse 0,47 (95%-KI: 0,16; 1,37; p=0,1679).

Es bestand bei der Meta-Analyse in keiner der beiden Populationen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

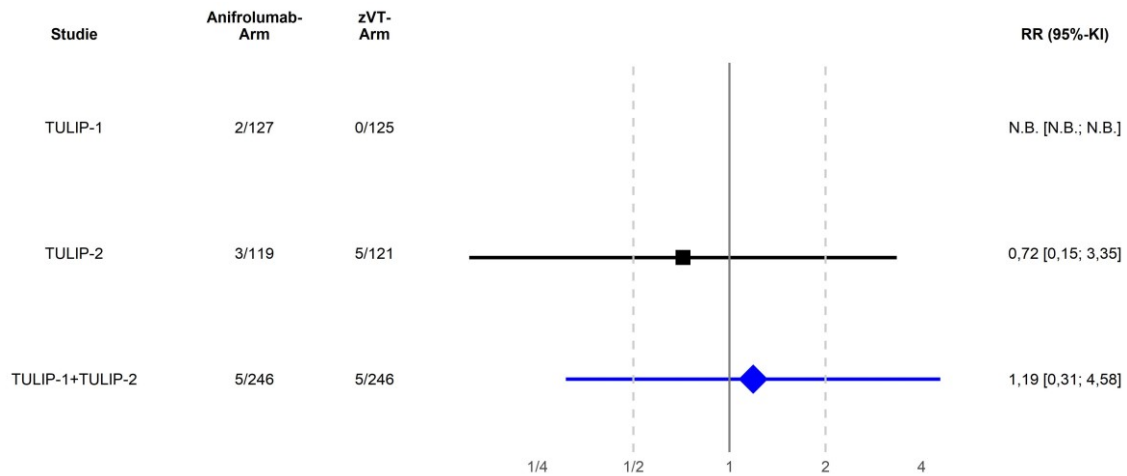


Abbildung 4-267: Forest-Plot für den Endpunkt C-SSRS (TULIP-1, TULIP-2, TULIP-1+TULIP-2, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente)

Der Interaktions-p-Wert zwischen den Studien betrug  $p=0,2203$

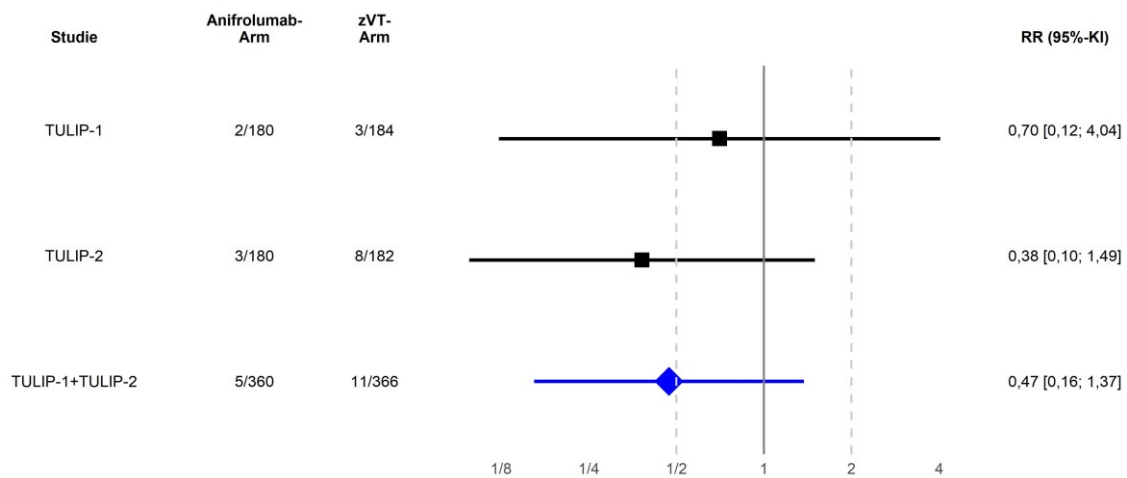


Abbildung 4-268: Forest-Plot für den Endpunkt C-SSRS (TULIP-1, TULIP-2, TULIP-1+TULIP-2, ITT-Population)

Der Interaktions-p-Wert zwischen den Studien betrug  $p=0,6028$

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargestellt.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### 4.3.1.3.1.4.6 Personal Health Questionnaire Depression Scale-8 (PHQ-8)

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-240: Operationalisierung von PHQ-8

Studie	Operationalisierung
TULIP-1	<p>Der <i>Personal Health Questionnaire Depression Scale</i> (PHQ-8) besteht aus acht der neun Kriterien auf welchen die DSM-IV-Diagnose für depressive Erkrankungen basiert. Er untersucht Symptome einer Depression innerhalb der vorangegangenen zwei Wochen. Der PHQ-8 wurde von PatientInnen ausgefüllt und vom Sponsor ausgewertet.</p> <p>Die Skala für Einzelkriterien reicht von 0 bis 3, der Gesamtscore wird als Summe der einzelnen Werte berechnet und reicht von 0 bis 24.</p> <p><b>Präsentierte Analyse:</b>  <b>Veränderung zu Baseline</b></p> <p>Zur Analyse des Endpunkts wird ein MMRM mit fixen Effekten für die Baseline-Werte, Behandlungsgruppe, Visite, Interaktion zwischen Behandlung und Visite und den Stratifizierungsvariablen berechnet. Zusätzlich wird das Hedges' g dargestellt.</p> <p>Der Verlauf der Werte über die Zeit wird grafisch dargestellt.</p> <p>Die Population, auf der die Auswertung durchgeführt wurde, war die <i>Full-Analysis</i>-Population. Diese umfasste alle PatientInnen, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten, PatientInnen wurden entsprechend der Behandlungsgruppe analysiert, in die sie randomisiert wurden.</p>
TULIP-2	Die Analyse erfolgte analog zur Studie TULIP-1.
MUSE	Endpunkt nicht erhoben.
TULIP SLE LTE	Endpunkt nicht erhoben.
<p>DSM: <i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders</i>; LTE: <i>Long-term Extension</i>; MMRM: <i>Mixed Model Repeated Measurement</i>; PHQ-8: <i>Personal Health Questionnaire Depression Scale-8</i>; SLE: Systemischer Lupus erythematodes;</p>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-241: Bewertung des Verzerrungspotenzials für PHQ-8 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
TULIP-1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
TULIP-2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

ITT: *Intention to Treat*; PHQ-8: *Personal Health Questionnaire Depression Scale-8*; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Bei den Studien TULIP-1 und TULIP-2 handelt es sich um multizentrische, doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte, parallele Studien, in welchen Anifrolumab und Placebo für Prüffärzte und PatientInnen nicht unterscheidbar waren.

Der Endpunkt PHQ-8 wurde als Verträglichkeitsendpunkt berichtet. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population. Die Einschränkung auf in Deutschland zugelassene Medikamente in einer der dargestellten Subpopulationen hat aus Sicht von AstraZeneca keinen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial. Dies begründet sich auf die gleichmäßige Verteilung der Patienten auf Anifrolumab bzw. auf die zVT bezogen auf die Demografie und die Baseline-Merkmale und damit auch auf die zur Randomisierung verwendeten Stratifizierungsfaktoren. Für die Analyse des Endpunkts PHQ-8 ergibt sich daher kein Hinweis auf ein mögliches Verzerrungspotenzial.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*



Tabelle 4-242: Veränderung des PHQ-8 (MMRM-Analyse) im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP-1+TULIP-2, TULIP-1, TULIP-2, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente)

Studie	Anifrolumab-Arm						zVT-Arm						Behandlungs- effekt	
	N	Ausgangs- wert MW (SD)	N	Endwert MW (SD)	N	Veränderung MW (SD)	N	Ausgangs- wert MW (SD)	N	Endwert MW (SD)	N	Veränderung MW (SD)	Veränderung adj. MW (SE) [95%-KI] p-Wert	Hedges' g (SE) [95%-KI] p-Wert
<b>PHQ-8</b>														
TULIP-1+ TULIP-2	232	9,40 (6,19)	192	7,18 (5,70)	178	-2,19 (5,28)	233	9,82 (6,03)	180	7,82 (5,92)	172	-1,63 (6,12)	-0,40 (0,38) [-1,14; 0,34] 0,2869	-0,09 (0,09) [-0,27; 0,10] 0,3641
TULIP-1	122	10,16 (6,30)	99	7,74 (5,96)	94	-2,72 (5,51)	117	8,90 (5,96)	99	7,07 (5,94)	94	-1,53 (5,39)	-0,45 (0,51) [-1,45; 0,56] 0,3846	-0,10 (0,13) [-0,36; 0,16] 0,4607
TULIP-2	110	8,55 (5,98)	93	6,59 (5,39)	84	-1,58 (4,97)	116	10,75 (5,98)	81	8,73 (5,80)	78	-1,74 (6,92)	-0,62 (0,57) [-1,74; 0,49] 0,2719	-0,13 (0,13) [-0,39; 0,14] 0,3435
<p>Ein MMRM wurde mit fixen Effekten für die Baseline-Werte, Behandlungsgruppe, Visite, Interaktion zwischen Behandlung und Visite und den Stratifizierungsvariablen berechnet. N ist definiert als Anzahl Patienten im MMRM-Model, d.h. Patienten mit vorhandenen Baseline-Werten und zumindest einem vorhandenen post-Baseline-Wert. Eine approximierte SD wurde für jeden Arm berechnet, basierend auf dem SE vom LS mean um eine gepoolte SD für Hedges'g zu erhalten. Stratifizierungsfaktoren: SLEDAI-2K Score zum Screening (&lt;10 Punkte vs. ≥10 Punkte), OCS-Dosis zu Woche 0 (&lt;10 mg/Tag vs. ≥10 mg/Tag Prednison oder Äquivalent) und Typ I Interferon Gensignaturtestergebnis zum Screening (hoch vs. niedrig). Für die Meta-Analyse wurde zusätzlich nach Studie (TULIP-1, TULIP-2) stratifiziert ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; LS: <i>Least Squares</i>; MMRM: <i>Mixed Model Repeated Measurement</i>; MW: Mittelwert; OCS: Orales Kortikosteroid; PHQ-8: <i>Personal Health Questionnaire Depression Scale-8</i>; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SLEDAI: Systemischer Lupus erythematodes Krankheitsaktivitäts-Index; SLEDAI-2K: SLEDAI – <i>Revised Version</i>; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.</p>														

Tabelle 4-243: Veränderung des PHQ-8 (MMRM-Analyse) im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP-1+TULIP-2, TULIP-1, TULIP-2, ITT-Population)

Studie	Anifrolumab-Arm						zVT-Arm						Behandlungseffekt	
	N	Ausgangswert MW (SD)	N	Endwert MW (SD)	N	Veränderung MW (SD)	N	Ausgangswert MW (SD)	N	Endwert MW (SD)	N	Veränderung MW (SD)	Veränderung adj. MW (SE) [95%-KI] p-Wert	Hedges' g (SE) [95%-KI] p-Wert
<b>PHQ-8</b>														
TULIP-1+TULIP-2	341	9,65 (6,26)	283	7,63 (6,02)	266	-2,03 (5,65)	349	9,66 (6,11)	272	7,90 (6,03)	262	-1,30 (5,91)	-0,50 (0,32) [-1,13; 0,12] 0,1137	-0,10 (0,08) [-0,25; 0,05] 0,1873
TULIP-1	171	10,11 (6,20)	137	7,66 (6,08)	130	-2,68 (5,58)	174	9,44 (6,06)	144	7,54 (6,31)	138	-1,69 (5,40)	-0,58 (0,44) [-1,44; 0,29] 0,1909	-0,12 (0,11) [-0,34; 0,09] 0,2729
TULIP-2	170	9,19 (6,30)	146	7,60 (5,99)	136	-1,42 (5,68)	175	9,89 (6,17)	128	8,30 (5,70)	124	-0,86 (6,42)	-0,56 (0,46) [-1,46; 0,35] 0,2248	-0,11 (0,11) [-0,32; 0,10] 0,3170
<p>Ein MMRM wurde mit fixen Effekten für die Baseline-Werte, Behandlungsgruppe, Visite, Interaktion zwischen Behandlung und Visite und den Stratifizierungsvariablen berechnet. N ist definiert als Anzahl Patienten im MMRM-Model, d.h. Patienten mit vorhandenen Baseline-Werten und zumindest einem vorhandenen post-Baseline-Wert. Eine approximierte SD wurde für jeden Arm berechnet, basierend auf dem SE vom LS mean um eine gepoolte SD für Hedges'g zu erhalten. Stratifizierungsfaktoren: SLEDAI-2K Score zum Screening (&lt;10 Punkte vs. ≥10 Punkte), OCS-Dosis zu Woche 0 (&lt;10 mg/Tag vs. ≥10 mg/Tag Prednison oder Äquivalent) und Typ I Interferon Gensignaturtestergebnis zum Screening (hoch vs. niedrig). Für die Meta-Analyse wurde zusätzlich nach Studie (TULIP-1, TULIP-2) stratifiziert</p> <p>ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; LS: <i>Least Squares</i>; MMRM: <i>Mixed Model Repeated Measurement</i>; MW: Mittelwert; OCS: Orales Kortikosteroid; PHQ-8: <i>Personal Health Questionnaire Depression Scale-8</i>; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SLEDAI: Systemischer Lupus erythematodes Krankheitsaktivitäts-Index; SLEDAI-2K: SLEDAI – <i>Revised Version</i>; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.</p>														

Für den Endpunkt PHQ-8 ergibt sich in der Meta-Analyse eine adjustierte Mittelwertsdifferenz von -0,40 (95%-KI: -1,14; 0,34; p=0,2869) für die Population, die in Deutschland zugelassene Medikamente erhielt. Für die ITT-Population ergibt sich bei dem Endpunkt PHQ-8 in der Meta-Analyse eine adjustierte Mittelwertsdifferenz von -0,50 (95%-KI: -1,13; 0,12; p=0,1137). Es bestand bei der Meta-Analyse in keiner der beiden Populationen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Tabelle 4-244: Rücklaufquoten für den Endpunkt PHQ-8 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP-1+TULIP-2, ITT-Population, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente)

Charakteristika	TULIP-1+TULIP-2, ITT-Population		TULIP-1+TULIP-2, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente	
	Anifrolumab-Arm N=360	zVT-Arm N=366	Anifrolumab-Arm N=246	zVT-Arm N=246
<b>PHQ-8</b>				
Baseline	341 (94,7)	349 (95,4)	232 (94,3)	233 (94,7)
Woche 12	331 (92,2)	331 (90,4)	228 (93,1)	218 (88,6)
Woche 24	311 (86,6)	318 (86,9)	211 (86,1)	212 (86,2)
Woche 36	302 (84,4)	297 (81,1)	205 (83,7)	192 (78,0)
Woche 52	283 (79,1)	272 (74,5)	192 (78,4)	180 (73,5)
Bei der Kalkulation der Rücklaufquoten werden zu den jeweiligen Zeitpunkten die verstorbenen Patienten von den Patienten unter Risiko (N) abgezogen ITT: Intention to Treat; PHQ-8: <i>Personal Health Questionnaire Depression Scale-8</i> ; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.				

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

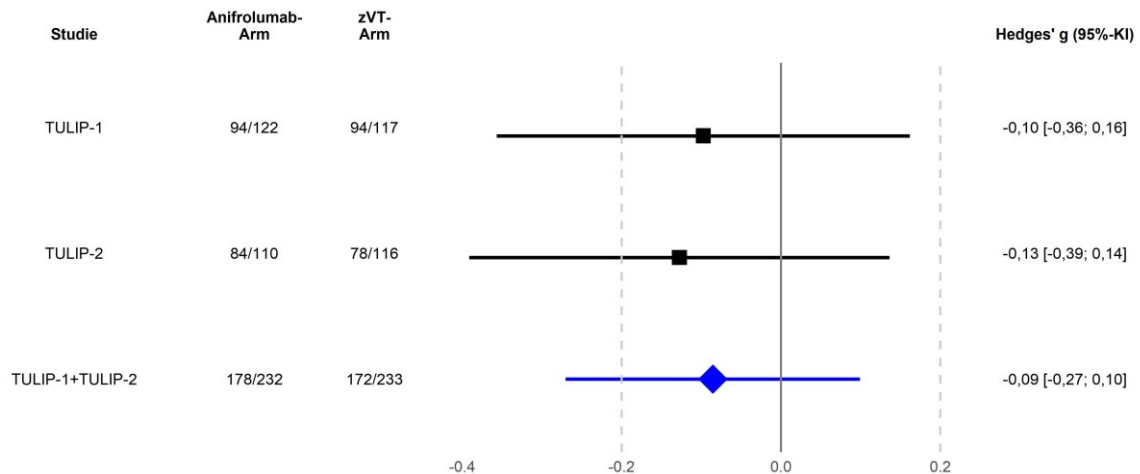


Abbildung 4-269: Forest-Plot für den Endpunkt PHQ-8 (TULIP-1, TULIP-2, TULIP-1+TULIP-2, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente)

Der Interaktions-p-Wert zwischen den Studien betrug  $p=0,8162$

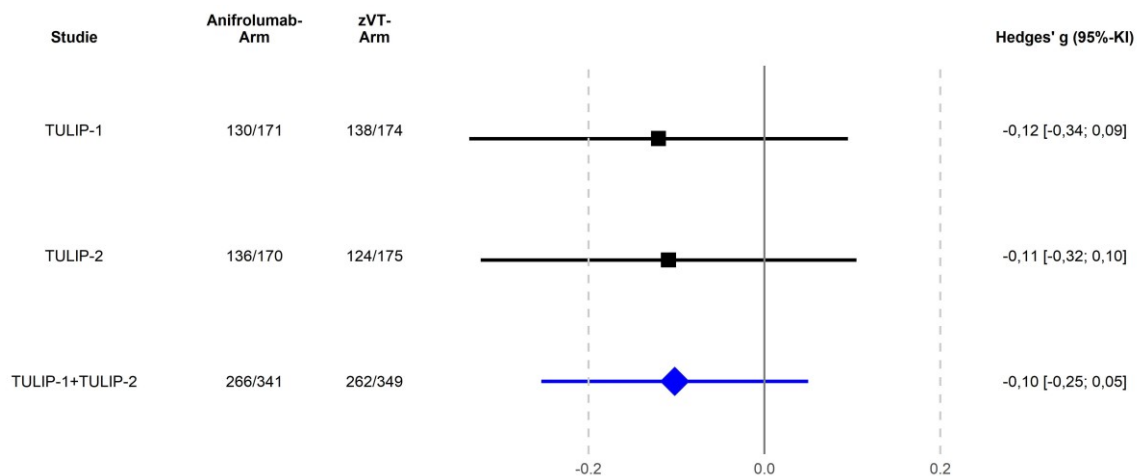


Abbildung 4-270: Forest-Plot für den Endpunkt PHQ-8 (TULIP-1, TULIP-2, TULIP-1+TULIP-2, ITT-Population)

Der Interaktions-p-Wert zwischen den Studien betrug  $p=0,9790$

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargestellt.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### 4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ( $p < 0,05$ ) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

*Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.4 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.*

*Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.*

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-245: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen für TULIP-1+TULIP-2+MUSE, TULIP SLE LTE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente

Endpunkt	Altersgruppe	Geschlecht	Geografische Region	Ethnische Abstammung	Ethnie	BMI (kg/m <sup>2</sup> ) bei Studieneinschluss	SLEDAI-2K-Score zu Screening	OCS-Dosis zu Baseline	Resultat von Typ I IFN Gensignatur-Test	Alter bei Ausbruch der Erkrankung	ADA-Resultat
<b>Mortalität</b>											
<b>Gesamtüberleben</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
<b>Morbidität</b>											
<b>BICLA-Ansprechrage</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
<b>Zeit bis zum anhaltenden BICLA-Ansprechen bis Woche 52</b>											
TULIP-1+TULIP-2	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
<b>SRI(4)-Ansprechrage</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
<b>SRI(8)-Ansprechrage</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
<b>BILAG-2004-Globaler-Score</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	N.B.	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Altersgruppe	Geschlecht	Geografische Region	Ethnische Abstammung	Ethnie	BMI (kg/m <sup>2</sup> ) bei Studieneinschluss	SLEDAI-2K-Score zu Screening	OCS-Dosis zu Baseline	Resultat von Typ I IFN Gensignatur-Test	Alter bei Ausbruch der Erkrankung	ADA-Resultat
<b>BILAG-2004 – Allgemeine körperliche Verfassung</b>											
TULIP-1+TULIP-2	N.B.	N.B.	○	N.B.	○	○	N.B.	○	○	○	N.B.
<b>BILAG-2004 – Haut und Schleimhäute</b>											
TULIP-1+TULIP-2	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
<b>BILAG-2004 – Gehirn und Nervensystem</b>											
TULIP-1+TULIP-2	N.B.	N.B.	○	○	○	N.B.	N.B.	○	○	N.B.	N.B.
<b>BILAG-2004 – Muskulatur und Skelett</b>											
TULIP-1+TULIP-2	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
<b>BILAG-2004 – Herz und Lunge</b>											
TULIP-1+TULIP-2	N.B.	N.B.	○	N.B.	○	○	N.B.	○	○	N.B.	N.B.
<b>BILAG-2004 – Verdauungstrakt</b>											
TULIP-1+TULIP-2	N.B.	N.B.	○	○	N.B.	N.B.	○	○	N.B.	N.B.	N.B.
<b>BILAG-2004 – Augen</b>											
TULIP-1+TULIP-2	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
<b>BILAG-2004 – Nieren</b>											
TULIP-1+TULIP-2	N.B.	○	○	○	○	○	N.B.	○	N.B.	○	○



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Altersgruppe	Geschlecht	Geografische Region	Ethnische Abstammung	Ethnie	BMI (kg/m <sup>2</sup> ) bei Studieneinschluss	SLEDAI-2K-Score zu Screening	OCS-Dosis zu Baseline	Resultat von Typ I IFN Gensignatur-Test	Alter bei Ausbruch der Erkrankung	ADA-Resultat
<b>BILAG-2004 – Blut</b>											
TULIP-1+TULIP-2	N.B.	N.B.	N.B.	○	○	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
<b>BILAG-2004-Globaler-Score Verbesserung ≥15%<sup>a</sup></b>											
TULIP-1+TULIP-2	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
<b>Erhebliches klinisches Ansprechen (MCR)-Ansprechrte</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
<b>Teilweises klinisches Ansprechen (PCR)-Ansprechrte</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
<b>SLEDAI-2K-Gesamtscore</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	N.B.	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
TULIP SLE LTE	N.B.	●	●	N.B.	N.B.	N.B.	●	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
<b>SLEDAI-2K Verbesserung (≥4 Punkte)</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
<b>SLEDAI-2K Verbesserung (≥8 Punkte)</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
<b>SLEDAI-2K – Gehirn und Nervensystem</b>											
TULIP-1+TULIP-2	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Altersgruppe	Geschlecht	Geografische Region	Ethnische Abstammung	Ethnie	BMI (kg/m <sup>2</sup> ) bei Studieneinschluss	SLEDAI-2K-Score zu Screening	OCS-Dosis zu Baseline	Resultat von Typ I IFN Gensignatur-Test	Alter bei Ausbruch der Erkrankung	ADA-Resultat
<b>SLEDAI-2K – Herz und Lunge</b>											
TULIP-1+TULIP-2	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
<b>SLEDAI-2K – Blut und Fieber</b>											
TULIP-1+TULIP-2	N.B.	N.B.	○	N.B.	N.B.	○	○	○	N.B.	N.B.	N.B.
<b>SLEDAI-2K – Immunsystem</b>											
TULIP-1+TULIP-2	N.B.	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
<b>SLEDAI-2K – Haut und Schleimhäute</b>											
TULIP-1+TULIP-2	N.B.	○	○	○	○	○	○	○	○	N.B.	N.B.
<b>SLEDAI-2K – Muskulatur und Skelett</b>											
TULIP-1+TULIP-2	N.B.	N.B.	○	○	○	○	○	○	○	N.B.	N.B.
<b>SLEDAI-2K – Nieren</b>											
TULIP-1+TULIP-2	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	○	N.B.	○	N.B.	N.B.	N.B.
<b>SLEDAI-2K – Blutgefäße</b>											
TULIP-1+TULIP-2	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
<b>PGA VAS</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	N.B.	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
TULIP SLE LTE	N.B.	●	●	N.B.	N.B.	N.B.	●	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Altersgruppe	Geschlecht	Geografische Region	Ethnische Abstammung	Ethnie	BMI (kg/m <sup>2</sup> ) bei Studieneinschluss	SLEDAI-2K-Score zu Screening	OCS-Dosis zu Baseline	Resultat von Typ I IFN Gensignatur-Test	Alter bei Ausbruch der Erkrankung	ADA-Resultat
<b>Keine PGA-Verschlechterung (Veränderung &lt;0,3 Punkte)</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
<b>Keine PGA-Verschlechterung (Veränderung &lt;0,45 Punkte)</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
<b>PtGA VAS</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	N.B.	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
<b>Zeit bis zum ersten BILAG-2004 Krankheitsschub</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
<b>Annualisierte Schubrate</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
<b>Kortikosteroid-Reduktion auf ≤7,5 mg Prednison/Tag</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	○	○	○	○	○	○	○	N.B.	○	○	○
<b>Zeit bis zur Kortikosteroid-Reduktion ≤7,5 mg Prednison/Tag</b>											
TULIP-1+TULIP-2	○	○	○	○	○	○	○	N.B.	○	○	○
<b>Anzahl der geschwollenen Gelenke</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	N.B.	○	○	○	○	○	○	○	○	N.B.	N.B.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Altersgruppe	Geschlecht	Geografische Region	Ethnische Abstammung	Ethnie	BMI (kg/m <sup>2</sup> ) bei Studieneinschluss	SLEDAI-2K-Score zu Screening	OCS-Dosis zu Baseline	Resultat von Typ I IFN Gensignatur-Test	Alter bei Ausbruch der Erkrankung	ADA-Resultat
<b>Anzahl der schmerzhaften Gelenke</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	N.B.	N.B.	○	○	○	○	○	○	○	N.B.	○
<b>Rückgang der Gelenksymptomatik um ≥50% (mindestens 6 schmerzhaft und geschwollene Gelenke zu Baseline)</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
<b>Rückgang der Gelenksymptomatik um ≥50% (mindestens 8 schmerzhaft und geschwollene Gelenke zu Baseline)</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
<b>LLDAS-Ansprechrates</b>											
TULIP-1+TULIP-2	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
<b>≥50% Reduktion des CLASI-Aktivitäts-Score</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	N.B.	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
<b>CLASI-Aktivitäts-Score-Reduktion</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	N.B.	N.B.	○	N.B.	○	○	○	○	○	○	N.B.
<b>CLASI-Schadens-Score-Reduktion</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	N.B.	N.B.	○	N.B.	N.B.	N.B.	○	○	N.B.	N.B.	N.B.
<b>SDI-Score</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	N.B.	N.B.	○	○	○	○	○	○	○	N.B.	N.B.
TULIP SLE LTE	N.B.	N.B.	●	N.B.	N.B.	N.B.	●	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Altersgruppe	Geschlecht	Geografische Region	Ethnische Abstammung	Ethnie	BMI (kg/m <sup>2</sup> ) bei Studieneinschluss	SLEDAI-2K-Score zu Screening	OCS-Dosis zu Baseline	Resultat von Typ I IFN Gensignatur-Test	Alter bei Ausbruch der Erkrankung	ADA-Resultat
<b>Fatigue (FACIT-F)</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	N.B.	○	○	○	○	○	○	○	○	N.B.	○
<b>NRS Schmerz-Score</b>											
TULIP-1+TULIP-2	N.B.	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
<b>Schmerz-VAS</b>											
MUSE	N.B.	N.B.	N.B.	○	○	N.B.	○	○	○	N.B.	N.B.
<b>EQ-5D VAS</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	N.B.	○	○	○	○	○	○	○	○	○	N.B.
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>											
<b>Lupus-Lebensqualität (QoL) – Körperbild</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	N.B.	N.B.	○	○	○	○	○	○	○	○	N.B.
<b>Lupus-Lebensqualität (QoL) – Belastung für andere</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	N.B.	○	○	○	○	○	○	○	○	○	N.B.
<b>Lupus-Lebensqualität (QoL) – emotionale Gesundheit</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	N.B.	N.B.	○	○	○	○	○	○	○	○	N.B.
<b>Lupus-Lebensqualität (QoL) – Fatigue</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	N.B.	N.B.	○	○	○	○	○	○	○	○	N.B.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Altersgruppe	Geschlecht	Geografische Region	Ethnische Abstammung	Ethnie	BMI (kg/m <sup>2</sup> ) bei Studieneinschluss	SLEDAI-2K-Score zu Screening	OCS-Dosis zu Baseline	Resultat von Typ I IFN Gensignatur-Test	Alter bei Ausbruch der Erkrankung	ADA-Resultat
<b>Lupus-Lebensqualität (QoL) – intime Beziehungen</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	N.B.	N.B.	○	○	○	○	○	○	○	○	N.B.
<b>Lupus-Lebensqualität (QoL) – Schmerzen</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	N.B.	○	○	○	○	○	○	○	○	○	N.B.
<b>Lupus-Lebensqualität (QoL) – körperliche Gesundheit</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	N.B.	○	○	○	○	○	○	○	○	○	N.B.
<b>Lupus-Lebensqualität (QoL) – Planung</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	N.B.	○	○	○	○	○	○	○	○	○	N.B.
<b>SF-36 MCS</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	○	N.B.	N.B.	N.B.
<b>SF-36 PCS</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	N.B.	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
<b>HAQ-Score</b>											
MUSE	N.B.	N.B.	N.B.	○	○	N.B.	○	○	○	N.B.	N.B.
<b>HAQ-Score Verbesserung (≥0,22 Punkte)</b>											
MUSE	N.B.	○	N.B.	○	○	N.B.	○	○	○	N.B.	N.B.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Altersgruppe	Geschlecht	Geografische Region	Ethnische Abstammung	Ethnie	BMI (kg/m <sup>2</sup> ) bei Studieneinschluss	SLEDAI-2K-Score zu Screening	OCS-Dosis zu Baseline	Resultat von Typ I IFN Gensignatur-Test	Alter bei Ausbruch der Erkrankung	ADA-Resultat
<b>Verträglichkeit</b>											
<b>Jegliche UE</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
TULIP SLE LTE	●	●	●	N.B.	N.B.	N.B.	●	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
<b>SUE</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
TULIP SLE LTE	●	●	●	N.B.	N.B.	N.B.	●	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
<b>Schwere UE</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	N.B.	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
TULIP SLE LTE	●	●	●	N.B.	N.B.	N.B.	●	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
<b>Nicht schwere UE</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
TULIP SLE LTE	●	●	●	N.B.	N.B.	N.B.	●	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
<b>UE, die zum Abbruch der Behandlung führten</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	○	N.B.	○	○	○	○	○	○	○	○	○
TULIP SLE LTE	●	●	●	N.B.	N.B.	N.B.	●	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Altersgruppe	Geschlecht	Geografische Region	Ethnische Abstammung	Ethnie	BMI (kg/m <sup>2</sup> ) bei Studieneinschluss	SLEDAI-2K-Score zu Screening	OCS-Dosis zu Baseline	Resultat von Typ I IFN Gensignatur-Test	Alter bei Ausbruch der Erkrankung	ADA-Resultat
<b>SUE, die zum Abbruch der Behandlung führten</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	○	N.B.	○	○	○	○	○	○	○	○	○
<b>UE, die zum Tod führten</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
TULIP SLE LTE	●	●	●	N.B.	N.B.	N.B.	●	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
<b>UE von speziellem Interesse – Anaphylaxie</b>											
TULIP-1+TULIP-2	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
TULIP SLE LTE	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
<b>UE von speziellem Interesse – Herpes Zoster</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	N.B.	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
TULIP SLE LTE	●	●	●	N.B.	N.B.	N.B.	●	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
<b>UE von speziellem Interesse, die zum Abbruch der Behandlung führten – Herpes Zoster</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
<b>UE von speziellem Interesse – Bösartiger Tumor</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	N.B.	N.B.	○	N.B.	N.B.	○	○	○	○	N.B.	N.B.
TULIP SLE LTE	●	●	●	N.B.	N.B.	N.B.	●	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
<b>UE von speziellem Interesse – Hypersensitivität</b>											
TULIP-1+TULIP-2	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	N.B.



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Altersgruppe	Geschlecht	Geografische Region	Ethnische Abstammung	Ethnie	BMI (kg/m <sup>2</sup> ) bei Studieneinschluss	SLEDAI-2K-Score zu Screening	OCS-Dosis zu Baseline	Resultat von Typ I IFN Gensignatur-Test	Alter bei Ausbruch der Erkrankung	ADA-Resultat
<b>UE von speziellem Interesse – Influenza</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	N.B.	○	○	○	○	○	○	○	○	N.B.	○
TULIP SLE LTE	●	●	●	N.B.	N.B.	N.B.	●	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
<b>UE von speziellem Interesse – MACE</b>											
TULIP-1+TULIP-2	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
TULIP SLE LTE	●	●	●	N.B.	N.B.	N.B.	●	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
<b>UE von speziellem Interesse – Nicht opportunistische Infektion</b>											
TULIP-1+TULIP-2	N.B.	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
TULIP SLE LTE	●	●	●	N.B.	N.B.	N.B.	●	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
<b>UE von speziellem Interesse – Opportunistische Infektion</b>											
TULIP-1+TULIP-2	N.B.	N.B.	N.B.	○	N.B.	○	N.B.	○	N.B.	N.B.	○
TULIP SLE LTE	●	●	●	N.B.	N.B.	N.B.	●	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
<b>UE von speziellem Interesse – Tuberkulose (inklusive latente TB)</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	N.B.	N.B.	○	○	○	○	○	○	N.B.	N.B.	N.B.
TULIP SLE LTE	●	●	●	N.B.	N.B.	N.B.	●	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
<b>UE von speziellem Interesse – Vaskulitis</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	N.B.	N.B.	N.B.	○	○	N.B.	○	○	N.B.	○	○

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Altersgruppe	Geschlecht	Geografische Region	Ethnische Abstammung	Ethnie	BMI (kg/m <sup>2</sup> ) bei Studieneinschluss	SLEDAI-2K-Score zu Screening	OCS-Dosis zu Baseline	Resultat von Typ I IFN Gensignatur-Test	Alter bei Ausbruch der Erkrankung	ADA-Resultat
TULIP SLE LTE	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
<b>SUE von speziellem Interesse – Anaphylaxie</b>											
TULIP-1+TULIP-2	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
TULIP SLE LTE	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
<b>SUE von speziellem Interesse – Herpes Zoster</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
TULIP SLE LTE	N.B.	●	●	N.B.	N.B.	N.B.	●	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
<b>SUE von speziellem Interesse – Influenza</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	N.B.	N.B.	N.B.	○	○	○	○	○	N.B.	N.B.	○
TULIP SLE LTE	●	●	●	N.B.	N.B.	N.B.	●	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
<b>SUE von speziellem Interesse – MACE</b>											
TULIP-1+TULIP-2	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
TULIP SLE LTE	●	●	●	N.B.	N.B.	N.B.	●	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
<b>SUE von speziellem Interesse – Bösartiger Tumor</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	N.B.	N.B.	○	N.B.	N.B.	○	○	○	○	N.B.	N.B.
TULIP SLE LTE	●	●	●	N.B.	N.B.	N.B.	●	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
<b>SUE von speziellem Interesse – Hypersensitivität</b>											
TULIP-1+TULIP-2	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Altersgruppe	Geschlecht	Geografische Region	Ethnische Abstammung	Ethnie	BMI (kg/m <sup>2</sup> ) bei Studieneinschluss	SLEDAI-2K-Score zu Screening	OCS-Dosis zu Baseline	Resultat von Typ I IFN Gensignatur-Test	Alter bei Ausbruch der Erkrankung	ADA-Resultat
<b>SUE von speziellem Interesse – Nicht opportunistische Infektion</b>											
TULIP-1+TULIP-2	N.B.	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
TULIP SLE LTE	●	●	●	N.B.	N.B.	N.B.	●	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
<b>SUE von speziellem Interesse – Opportunistische Infektion</b>											
TULIP-1+TULIP-2	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
TULIP SLE LTE	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
<b>SUE von speziellem Interesse – Tuberkulose (inklusive latente TB)</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
TULIP SLE LTE	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
<b>SUE von speziellem Interesse – Vaskulitis</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	N.B.	N.B.	N.B.	○	N.B.	N.B.	○	○	N.B.	N.B.	N.B.
TULIP SLE LTE	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
<b>Schwere UE von speziellem Interesse – Anaphylaxie</b>											
TULIP-1+TULIP-2	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
TULIP SLE LTE	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
<b>Schwere UE von speziellem Interesse – Herpes Zoster</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
TULIP SLE LTE	N.B.	●	●	N.B.	N.B.	N.B.	●	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Altersgruppe	Geschlecht	Geografische Region	Ethnische Abstammung	Ethnie	BMI (kg/m <sup>2</sup> ) bei Studieneinschluss	SLEDAI-2K-Score zu Screening	OCS-Dosis zu Baseline	Resultat von Typ I IFN Gensignatur-Test	Alter bei Ausbruch der Erkrankung	ADA-Resultat
<b>Schwere UE von speziellem Interesse – Influenza</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	N.B.	N.B.	N.B.	○	○	○	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
TULIP SLE LTE	●	●	●	N.B.	N.B.	N.B.	●	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
<b>Schwere UE von speziellem Interesse – MACE</b>											
TULIP-1+TULIP-2	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
TULIP SLE LTE	●	●	●	N.B.	N.B.	N.B.	●	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
<b>Schwere UE von speziellem Interesse – Bösartiger Tumor</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
TULIP SLE LTE	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
<b>Schwere UE von speziellem Interesse – Hypersensitivität</b>											
TULIP-1+TULIP-2	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
<b>Schwere UE von speziellem Interesse – Nicht opportunistische Infektion</b>											
TULIP-1+TULIP-2	N.B.	N.B.	N.B.	○	○	○	○	○	○	○	○
TULIP SLE LTE	●	●	●	N.B.	N.B.	N.B.	●	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
<b>Schwere UE von speziellem Interesse – Opportunistische Infektion</b>											
TULIP-1+TULIP-2	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
TULIP SLE LTE	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Altersgruppe	Geschlecht	Geografische Region	Ethnische Abstammung	Ethnie	BMI (kg/m <sup>2</sup> ) bei Studieneinschluss	SLEDAI-2K-Score zu Screening	OCS-Dosis zu Baseline	Resultat von Typ I IFN Gensignatur-Test	Alter bei Ausbruch der Erkrankung	ADA-Resultat
<b>Schwere UE von speziellem Interesse – Tuberkulose (inklusive latente TB)</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
TULIP SLE LTE	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
<b>Schwere UE von speziellem Interesse – Vaskulitis</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
TULIP SLE LTE	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
<b>Nicht schwere UE von speziellem Interesse – Anaphylaxie</b>											
TULIP-1+TULIP-2	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
TULIP SLE LTE	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
<b>Nicht schwere UE von speziellem Interesse – Herpes Zoster</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	N.B.	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
TULIP SLE LTE	●	●	●	N.B.	N.B.	N.B.	●	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
<b>Nicht schwere UE von speziellem Interesse – Influenza</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	N.B.	○	○	○	○	○	○	○	○	N.B.	○
TULIP SLE LTE	●	●	●	N.B.	N.B.	N.B.	●	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
<b>Nicht schwere UE von speziellem Interesse – MACE</b>											
TULIP-1+TULIP-2	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
TULIP SLE LTE	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Altersgruppe	Geschlecht	Geografische Region	Ethnische Abstammung	Ethnie	BMI (kg/m <sup>2</sup> ) bei Studieneinschluss	SLEDAI-2K-Score zu Screening	OCS-Dosis zu Baseline	Resultat von Typ I IFN Gensignatur-Test	Alter bei Ausbruch der Erkrankung	ADA-Resultat
<b>Nicht schwere UE von speziellem Interesse – Bösartiger Tumor</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	○	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
TULIP SLE LTE	●	●	●	N.B.	N.B.	N.B.	●	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
<b>Nicht schwere UE von speziellem Interesse – Hypersensitivität</b>											
TULIP-1+TULIP-2	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	N.B.
<b>Nicht schwere UE von speziellem Interesse – Nicht opportunistische Infektion</b>											
TULIP-1+TULIP-2	N.B.	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
TULIP SLE LTE	●	●	●	N.B.	N.B.	N.B.	●	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
<b>Nicht schwere UE von speziellem Interesse – Opportunistische Infektion</b>											
TULIP-1+TULIP-2	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
TULIP SLE LTE	●	●	●	N.B.	N.B.	N.B.	●	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
<b>Nicht schwere UE von speziellem Interesse – Tuberkulose (inklusive latente TB)</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	N.B.	N.B.	○	○	○	○	○	○	N.B.	N.B.	N.B.
TULIP SLE LTE	●	●	●	N.B.	N.B.	N.B.	●	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
<b>Nicht schwere UE von speziellem Interesse – Vaskulitis</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	N.B.	N.B.	N.B.	○	○	N.B.	○	○	N.B.	○	○
TULIP SLE LTE	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Altersgruppe	Geschlecht	Geografische Region	Ethnische Abstammung	Ethnie	BMI (kg/m <sup>2</sup> ) bei Studieneinschluss	SLEDAI-2K-Score zu Screening	OCS-Dosis zu Baseline	Resultat von Typ I IFN Gensignatur-Test	Alter bei Ausbruch der Erkrankung	ADA-Resultat
<b>Flares, jeglicher Schweregrad</b>											
TULIP-1+TULIP-2	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
<b>Flares, mild/moderat</b>											
TULIP-1+TULIP-2	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
<b>Flares, schwer</b>											
TULIP-1+TULIP-2	N.B.	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
<b>C-SSRS</b>											
TULIP-1+TULIP-2	N.B.	N.B.	○	○	○	○	○	○	○	○	N.B.
<b>PHQ-8</b>											
TULIP-1+TULIP-2	N.B.	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
<b>UE nach SOC und PT</b>											
<b>SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
TULIP SLE LTE	●	●	●	N.B.	N.B.	N.B.	●	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
<b>SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen, PT: Bronchitis</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
TULIP SLE LTE	●	●	●	N.B.	N.B.	N.B.	●	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Altersgruppe	Geschlecht	Geografische Region	Ethnische Abstammung	Ethnie	BMI (kg/m <sup>2</sup> ) bei Studieneinschluss	SLEDAI-2K-Score zu Screening	OCS-Dosis zu Baseline	Resultat von Typ I IFN Gensignatur-Test	Alter bei Ausbruch der Erkrankung	ADA-Resultat
<b>SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen, PT: Herpes Zoster</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	N.B.	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
TULIP SLE LTE	●	●	●	N.B.	N.B.	N.B.	●	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
<b>SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen, PT: Infektion der oberen Atemwege</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
TULIP SLE LTE	●	●	●	N.B.	N.B.	N.B.	●	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
<b>SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen, PT: Atemwegsinfektion</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	N.B.	○	○	○	○	○	○	○	N.B.	N.B.	N.B.
TULIP SLE LTE	●	●	●	N.B.	N.B.	N.B.	●	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
<b>SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen, PT: Nasopharyngitis</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
TULIP SLE LTE	●	●	●	N.B.	N.B.	N.B.	●	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
<b>SOC: Gefäßerkrankungen</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	N.B.	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
TULIP SLE LTE	●	●	●	N.B.	N.B.	N.B.	●	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
<b>SOC: Augenerkrankungen</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	N.B.	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Altersgruppe	Geschlecht	Geografische Region	Ethnische Abstammung	Ethnie	BMI (kg/m <sup>2</sup> ) bei Studieneinschluss	SLEDAI-2K-Score zu Screening	OCS-Dosis zu Baseline	Resultat von Typ I IFN Gensignatur-Test	Alter bei Ausbruch der Erkrankung	ADA-Resultat
<b>SOC: Gefäßerkrankungen, PT: Hypertonie</b>											
TULIP SLE LTE	●	●	●	N.B.	N.B.	N.B.	●	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
<b>SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, PT: Husten</b>											
TULIP SLE LTE	●	●	●	N.B.	N.B.	N.B.	●	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
<b>Schwere UE nach SOC und PT</b>											
<b>SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen, PT: Systemischer Lupus erythematodes</b>											
TULIP SLE LTE	●	●	●	N.B.	N.B.	N.B.	●	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
<p>●: Präspezifizierte Subgruppenanalyse                      ○: Post-Hoc durchgeführte Subgruppenanalyse                      a: Das beobachtete Maximum für die Studie TULIP-1 betrug 40 Punkte, für die Studie TULIP-2 33 Punkte. Für die Meta-Analyse wurde das globale Maximum verwendet.                      ADA: <i>Anti-drug Antibodies</i>; BICLA: <i>BILAG-based Composite Lupus Assessment</i>; BILAG: <i>British Isles Lupus Assessment Group of SLE Clinics</i>; BMI: <i>Body Mass Index</i>; C-SSRS: <i>Columbia Suicide Severity Rating Scale</i>; CLASI: <i>Cutaneous Lupus Disease Area and Severity Index</i>; EQ-5D VAS: <i>Visuelle Analogskala des EuroQol-5-Dimensionen-Fragebogens</i>; FACIT-F: <i>Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue</i>; HAQ: <i>Health Assessment Questionnaire</i>; IFN: <i>Interferon</i>; ITT: <i>Intention to Treat</i>; LLDAS: <i>Lupus Low Disease Activity State</i>; LTE: <i>Long-term Extension</i>; MACE: <i>Major Adverse Cardiac Event</i>; MCR: <i>Major Clinical Response</i>; MCS: <i>Mental Component Score</i>; N.B.: <i>Nicht berechenbar</i>; NRS: <i>Numeric Rating Scale</i>; OCS: <i>Orales Kortikosteroid</i>; PCR: <i>Partial Clinical Response</i>; PCS: <i>Physical Component Score</i>; PGA: <i>Physician Global Assessment</i>; PHQ-8: <i>Personal Health Questionnaire Depression Scale-8</i>; PT: <i>Preferred Terms</i> nach MedDRA; PtGA: <i>Patient Global Assessment</i>; QoL: <i>Lebensqualität</i>; RCT: <i>Randomisierte kontrollierte Studie</i>; SDI: <i>Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index</i>; SF-36: <i>Short Form 36</i>; SLE: <i>Systemischer Lupus erythematodes</i>; SLEDAI: <i>Systemischer Lupus erythematodes Krankheitsaktivitäts-Index</i>; SLEDAI-2K: <i>SLEDAI – Revised Version</i>; SOC: <i>System Organ Class</i> nach MedDRA; SUE: <i>Schwerwiegendes UE</i>; TB: <i>Tuberkulose</i>; UE: <i>Unerwünschtes Ereignis</i>; VAS: <i>Visuelle Analogskala</i>.</p>											

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-246: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen für TULIP-1+TULIP-2+MUSE, TULIP SLE LTE, ITT-Population

Endpunkt	Altersgruppe	Geschlecht	Geografische Region	Ethnische Abstammung	Ethnie	BMI (kg/m <sup>2</sup> ) bei Studieneinschluss	SLEDAI-2K-Score zu Screening	OCS-Dosis zu Baseline	Resultat von Typ I IFN Gensignatur-Test	Alter bei Ausbruch der Erkrankung	ADA-Resultat
<b>Mortalität</b>											
<b>Gesamtüberleben</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
<b>Morbidität</b>											
<b>BICLA-Ansprechrage</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
<b>Zeit bis zum anhaltenden BICLA-Ansprechen bis Woche 52</b>											
TULIP-1+TULIP-2	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
<b>SRI(4)-Ansprechrage</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
<b>SRI(8)-Ansprechrage</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
<b>BILAG-2004-Globaler-Score</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	N.B.	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
<b>BILAG-2004 – Allgemeine körperliche Verfassung</b>											
TULIP-1+TULIP-2	○	N.B.	○	○	○	○	○	○	○	○	○

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Altersgruppe	Geschlecht	Geografische Region	Ethnische Abstammung	Ethnie	BMI (kg/m <sup>2</sup> ) bei Studieneinschluss	SLEDAI-2K-Score zu Screening	OCS-Dosis zu Baseline	Resultat von Typ I IFN Gensignatur-Test	Alter bei Ausbruch der Erkrankung	ADA-Resultat
<b>BILAG-2004 – Haut und Schleimhäute</b>											
TULIP-1+TULIP-2	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
<b>BILAG-2004 – Gehirn und Nervensystem</b>											
TULIP-1+TULIP-2	N.B.	○	○	○	○	○	○	○	○	N.B.	N.B.
<b>BILAG-2004 – Muskulatur und Skelett</b>											
TULIP-1+TULIP-2	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
<b>BILAG-2004 – Herz und Lunge</b>											
TULIP-1+TULIP-2	N.B.	○	○	○	○	○	○	○	○	N.B.	○
<b>BILAG-2004 – Verdauungstrakt</b>											
TULIP-1+TULIP-2	N.B.	N.B.	○	○	N.B.	N.B.	○	○	N.B.	○	N.B.
<b>BILAG-2004 – Augen</b>											
TULIP-1+TULIP-2	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
<b>BILAG-2004 – Nieren</b>											
TULIP-1+TULIP-2	N.B.	○	○	○	○	○	○	○	N.B.	○	○
<b>BILAG-2004 – Blut</b>											
TULIP-1+TULIP-2	N.B.	N.B.	N.B.	○	○	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Altersgruppe	Geschlecht	Geografische Region	Ethnische Abstammung	Ethnie	BMI (kg/m <sup>2</sup> ) bei Studieneinschluss	SLEDAI-2K-Score zu Screening	OCS-Dosis zu Baseline	Resultat von Typ I IFN Gensignatur-Test	Alter bei Ausbruch der Erkrankung	ADA-Resultat
<b>BILAG-2004-Globaler-Score Verbesserung <math>\geq 15\%</math><sup>a</sup></b>											
TULIP-1+TULIP-2	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
<b>Erhebliches klinisches Ansprechen (MCR)-Ansprechrate</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
<b>Teilweises klinisches Ansprechen (PCR)-Ansprechrate</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
<b>SLEDAI-2K-Gesamtscore</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	N.B.	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
TULIP SLE LTE	N.B.	●	●	N.B.	N.B.	N.B.	●	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
<b>SLEDAI-2K Verbesserung (<math>\geq 4</math> Punkte)</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
<b>SLEDAI-2K Verbesserung (<math>\geq 8</math> Punkte)</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
<b>SLEDAI-2K – Gehirn und Nervensystem</b>											
TULIP-1+TULIP-2	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
<b>SLEDAI-2K – Herz und Lunge</b>											
TULIP-1+TULIP-2	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Altersgruppe	Geschlecht	Geografische Region	Ethnische Abstammung	Ethnie	BMI (kg/m <sup>2</sup> ) bei Studieneinschluss	SLEDAI-2K-Score zu Screening	OCS-Dosis zu Baseline	Resultat von Typ I IFN Gensignatur-Test	Alter bei Ausbruch der Erkrankung	ADA-Resultat
<b>SLEDAI-2K – Blut und Fieber</b>											
TULIP-1+TULIP-2	N.B.	N.B.	○	○	○	○	○	○	N.B.	N.B.	N.B.
<b>SLEDAI-2K – Immunsystem</b>											
TULIP-1+TULIP-2	N.B.	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
<b>SLEDAI-2K – Haut und Schleimhäute</b>											
TULIP-1+TULIP-2	N.B.	○	○	○	○	○	○	○	○	N.B.	○
<b>SLEDAI-2K – Muskulatur und Skelett</b>											
TULIP-1+TULIP-2	N.B.	N.B.	○	○	○	○	○	○	○	○	○
<b>SLEDAI-2K – Nieren</b>											
TULIP-1+TULIP-2	N.B.	N.B.	○	N.B.	○	○	N.B.	○	N.B.	N.B.	N.B.
<b>SLEDAI-2K – Blutgefäße</b>											
TULIP-1+TULIP-2	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
<b>PGA VAS</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	N.B.	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
TULIP SLE LTE	N.B.	●	●	N.B.	N.B.	N.B.	●	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
<b>Keine PGA-Verschlechterung (Veränderung &lt;0,3 Punkte)</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Altersgruppe	Geschlecht	Geografische Region	Ethnische Abstammung	Ethnie	BMI (kg/m <sup>2</sup> ) bei Studieneinschluss	SLEDAI-2K-Score zu Screening	OCS-Dosis zu Baseline	Resultat von Typ I IFN Gensignatur-Test	Alter bei Ausbruch der Erkrankung	ADA-Resultat
<b>Keine PGA-Verschlechterung (Veränderung &lt;0,45 Punkte)</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
<b>PtGA VAS</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	N.B.	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
<b>Zeit bis zum ersten BILAG-2004 Krankheitsschub</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
<b>Annualisierte Schubrate</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
<b>Kortikosteroid-Reduktion auf ≤7,5 mg Prednison/Tag</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	○	○	○	○	○	○	○	N.B.	○	○	○
<b>Zeit bis zur Kortikosteroid-Reduktion ≤7,5 mg Prednison/Tag</b>											
TULIP-1+TULIP-2	○	○	○	○	○	○	○	N.B.	○	○	○
<b>Anzahl der geschwollenen Gelenke</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	N.B.	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
<b>Anzahl der schmerzhaften Gelenke</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	N.B.	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Altersgruppe	Geschlecht	Geografische Region	Ethnische Abstammung	Ethnie	BMI (kg/m <sup>2</sup> ) bei Studieneinschluss	SLEDAI-2K-Score zu Screening	OCS-Dosis zu Baseline	Resultat von Typ I IFN Gensignatur-Test	Alter bei Ausbruch der Erkrankung	ADA-Resultat
<b>Rückgang der Gelenksymptomatik um ≥50% (mindestens 6 schmerzhafte und geschwollene Gelenke zu Baseline)</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
<b>Rückgang der Gelenksymptomatik um ≥50% (mindestens 8 schmerzhafte und geschwollene Gelenke zu Baseline)</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
<b>LLDAS-Ansprechrage</b>											
TULIP-1+TULIP-2	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
<b>≥50% Reduktion des CLASI-Aktivitäts-Score</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	N.B.	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
<b>CLASI-Aktivitäts-Score-Reduktion</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	N.B.	○	○	○	○	○	○	○	○	N.B.	○
<b>CLASI-Schadens-Score-Reduktion</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	N.B.	N.B.	○	N.B.	○	○	○	N.B.	○	N.B.	N.B.
<b>SDI-Score</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	N.B.	○	○	○	○	○	○	○	○	N.B.	N.B.
TULIP SLE LTE	N.B.	●	●	N.B.	N.B.	N.B.	●	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
<b>Fatigue (FACIT-F)</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	N.B.	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Altersgruppe	Geschlecht	Geografische Region	Ethnische Abstammung	Ethnie	BMI (kg/m <sup>2</sup> ) bei Studieneinschluss	SLEDAI-2K-Score zu Screening	OCS-Dosis zu Baseline	Resultat von Typ I IFN Gensignatur-Test	Alter bei Ausbruch der Erkrankung	ADA-Resultat
<b>NRS Schmerz-Score</b>											
TULIP-1+TULIP-2	N.B.	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
<b>Schmerz-VAS</b>											
MUSE	N.B.	○	N.B.	○	○	N.B.	○	○	○	N.B.	N.B.
<b>EQ-5D VAS</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>											
<b>Lupus-Lebensqualität (QoL) – Körperbild</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	N.B.	○	○	○	○	○	○	○	○	○	N.B.
<b>Lupus-Lebensqualität (QoL) – Belastung für andere</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
<b>Lupus-Lebensqualität (QoL) – emotionale Gesundheit</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
<b>Lupus-Lebensqualität (QoL) – Fatigue</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	N.B.
<b>Lupus-Lebensqualität (QoL) – intime Beziehungen</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	N.B.	○	○	○	○	○	○	○	○	○	N.B.



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Altersgruppe	Geschlecht	Geografische Region	Ethnische Abstammung	Ethnie	BMI (kg/m <sup>2</sup> ) bei Studieneinschluss	SLEDAI-2K-Score zu Screening	OCS-Dosis zu Baseline	Resultat von Typ I IFN Gensignatur-Test	Alter bei Ausbruch der Erkrankung	ADA-Resultat
<b>Lupus-Lebensqualität (QoL) – Schmerzen</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
<b>Lupus-Lebensqualität (QoL) – körperliche Gesundheit</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
<b>Lupus-Lebensqualität (QoL) – Planung</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
<b>SF-36 MCS</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
<b>SF-36 PCS</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
<b>HAQ-Score</b>											
MUSE	N.B.	○	N.B.	○	○	N.B.	○	○	○	N.B.	N.B.
<b>HAQ-Score Verbesserung (≥0,22 Punkte)</b>											
MUSE	N.B.	○	N.B.	○	○	N.B.	○	○	○	N.B.	N.B.
<b>Verträglichkeit</b>											
<b>Jegliche UE</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Altersgruppe	Geschlecht	Geografische Region	Ethnische Abstammung	Ethnie	BMI (kg/m <sup>2</sup> ) bei Studieneinschluss	SLEDAI-2K-Score zu Screening	OCS-Dosis zu Baseline	Resultat von Typ I IFN Gensignatur-Test	Alter bei Ausbruch der Erkrankung	ADA-Resultat
TULIP SLE LTE	●	●	●	N.B.	N.B.	N.B.	●	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
<b>SUE</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
TULIP SLE LTE	●	●	●	N.B.	N.B.	N.B.	●	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
<b>Schwere UE</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	N.B.	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
TULIP SLE LTE	●	●	●	N.B.	N.B.	N.B.	●	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
<b>Nicht schwere UE</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
TULIP SLE LTE	●	●	●	N.B.	N.B.	N.B.	●	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
<b>UE, die zum Abbruch der Behandlung führten</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	○	N.B.	○	○	○	○	○	○	○	○	○
TULIP SLE LTE	●	●	●	N.B.	N.B.	N.B.	●	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
<b>SUE, die zum Abbruch der Behandlung führten</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	○	N.B.	○	○	○	○	○	○	○	○	○
<b>UE, die zum Tod führten</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	N.B.	N.B.	N.B.	○	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Altersgruppe	Geschlecht	Geografische Region	Ethnische Abstammung	Ethnie	BMI (kg/m <sup>2</sup> ) bei Studieneinschluss	SLEDAI-2K-Score zu Screening	OCS-Dosis zu Baseline	Resultat von Typ I IFN Gensignatur-Test	Alter bei Ausbruch der Erkrankung	ADA-Resultat
TULIP SLE LTE	●	●	●	N.B.	N.B.	N.B.	●	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
<b>UE von speziellem Interesse – Anaphylaxie</b>											
TULIP-1+TULIP-2	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
TULIP SLE LTE	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
<b>UE von speziellem Interesse – Herpes Zoster</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	N.B.	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
TULIP SLE LTE	●	●	●	N.B.	N.B.	N.B.	●	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
<b>UE von speziellem Interesse, die zum Abbruch der Behandlung führten – Herpes Zoster</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	N.B.	N.B.	○	N.B.	○	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	○	N.B.
<b>UE von speziellem Interesse – Bösartiger Tumor</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	N.B.	N.B.	○	N.B.	N.B.	○	○	○	○	N.B.	N.B.
TULIP SLE LTE	●	●	●	N.B.	N.B.	N.B.	●	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
<b>UE von speziellem Interesse – Hypersensitivität</b>											
TULIP-1+TULIP-2	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	N.B.
<b>UE von speziellem Interesse – Influenza</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	N.B.	○	○	○	○	○	○	○	○	N.B.	○
TULIP SLE LTE	●	●	●	N.B.	N.B.	N.B.	●	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Altersgruppe	Geschlecht	Geografische Region	Ethnische Abstammung	Ethnie	BMI (kg/m <sup>2</sup> ) bei Studieneinschluss	SLEDAI-2K-Score zu Screening	OCS-Dosis zu Baseline	Resultat von Typ I IFN Gensignatur-Test	Alter bei Ausbruch der Erkrankung	ADA-Resultat
<b>UE von speziellem Interesse – MACE</b>											
TULIP-1+TULIP-2	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
TULIP SLE LTE	●	●	●	N.B.	N.B.	N.B.	●	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
<b>UE von speziellem Interesse – Nicht opportunistische Infektion</b>											
TULIP-1+TULIP-2	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
TULIP SLE LTE	●	●	●	N.B.	N.B.	N.B.	●	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
<b>UE von speziellem Interesse – Opportunistische Infektion</b>											
TULIP-1+TULIP-2	N.B.	N.B.	N.B.	○	N.B.	○	N.B.	○	N.B.	N.B.	○
TULIP SLE LTE	●	●	●	N.B.	N.B.	N.B.	●	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
<b>UE von speziellem Interesse – Tuberkulose (inklusive latente TB)</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	N.B.	N.B.	○	○	○	○	○	○	○	N.B.	N.B.
TULIP SLE LTE	●	●	●	N.B.	N.B.	N.B.	●	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
<b>UE von speziellem Interesse – Vaskulitis</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	N.B.	N.B.	N.B.	○	○	N.B.	○	○	N.B.	○	○
TULIP SLE LTE	N.B.	●	●	N.B.	N.B.	N.B.	●	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
<b>SUE von speziellem Interesse – Anaphylaxie</b>											
TULIP-1+TULIP-2	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Altersgruppe	Geschlecht	Geografische Region	Ethnische Abstammung	Ethnie	BMI (kg/m <sup>2</sup> ) bei Studieneinschluss	SLEDAI-2K-Score zu Screening	OCS-Dosis zu Baseline	Resultat von Typ I IFN Gensignatur-Test	Alter bei Ausbruch der Erkrankung	ADA-Resultat
TULIP SLE LTE	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
<b>SUE von speziellem Interesse – Herpes Zoster</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	N.B.	N.B.	N.B.	○	N.B.	N.B.	N.B.	○	N.B.	N.B.	N.B.
TULIP SLE LTE	●	●	●	N.B.	N.B.	N.B.	●	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
<b>SUE von speziellem Interesse – Influenza</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	N.B.	N.B.	N.B.	○	○	○	○	○	N.B.	N.B.	○
TULIP SLE LTE	●	●	●	N.B.	N.B.	N.B.	●	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
<b>SUE von speziellem Interesse – MACE</b>											
TULIP-1+TULIP-2	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
TULIP SLE LTE	●	●	●	N.B.	N.B.	N.B.	●	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
<b>SUE von speziellem Interesse – Bösartiger Tumor</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	N.B.	N.B.	○	N.B.	N.B.	○	○	○	○	N.B.	N.B.
TULIP SLE LTE	●	●	●	N.B.	N.B.	N.B.	●	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
<b>SUE von speziellem Interesse – Hypersensitivität</b>											
TULIP-1+TULIP-2	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
<b>SUE von speziellem Interesse – Nicht opportunistische Infektion</b>											
TULIP-1+TULIP-2	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Altersgruppe	Geschlecht	Geografische Region	Ethnische Abstammung	Ethnie	BMI (kg/m <sup>2</sup> ) bei Studieneinschluss	SLEDAI-2K-Score zu Screening	OCS-Dosis zu Baseline	Resultat von Typ I IFN Gensignatur-Test	Alter bei Ausbruch der Erkrankung	ADA-Resultat
TULIP SLE LTE	●	●	●	N.B.	N.B.	N.B.	●	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
<b>SUE von speziellem Interesse – Opportunistische Infektion</b>											
TULIP-1+TULIP-2	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
TULIP SLE LTE	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
<b>SUE von speziellem Interesse – Tuberkulose (inklusive latente TB)</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
TULIP SLE LTE	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
<b>SUE von speziellem Interesse – Vaskulitis</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	N.B.	N.B.	N.B.	○	N.B.	N.B.	○	○	N.B.	N.B.	N.B.
TULIP SLE LTE	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
<b>Schwere UE von speziellem Interesse – Anaphylaxie</b>											
TULIP-1+TULIP-2	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
TULIP SLE LTE	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
<b>Schwere UE von speziellem Interesse – Herpes Zoster</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	N.B.	N.B.	N.B.	○	○	○	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
TULIP SLE LTE	●	●	●	N.B.	N.B.	N.B.	●	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
<b>Schwere UE von speziellem Interesse – Influenza</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	N.B.	N.B.	N.B.	○	○	○	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Altersgruppe	Geschlecht	Geografische Region	Ethnische Abstammung	Ethnie	BMI (kg/m <sup>2</sup> ) bei Studieneinschluss	SLEDAI-2K-Score zu Screening	OCS-Dosis zu Baseline	Resultat von Typ I IFN Gensignatur-Test	Alter bei Ausbruch der Erkrankung	ADA-Resultat
TULIP SLE LTE	●	●	●	N.B.	N.B.	N.B.	●	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
<b>Schwere UE von speziellem Interesse – MACE</b>											
TULIP-1+TULIP-2	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
TULIP SLE LTE	●	●	●	N.B.	N.B.	N.B.	●	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
<b>Schwere UE von speziellem Interesse – Bösartiger Tumor</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
TULIP SLE LTE	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
<b>Schwere UE von speziellem Interesse – Hypersensitivität</b>											
TULIP-1+TULIP-2	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
<b>Schwere UE von speziellem Interesse – Nicht opportunistische Infektion</b>											
TULIP-1+TULIP-2	N.B.	N.B.	○	○	○	○	○	○	○	○	○
TULIP SLE LTE	●	●	●	N.B.	N.B.	N.B.	●	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
<b>Schwere UE von speziellem Interesse – Opportunistische Infektion</b>											
TULIP-1+TULIP-2	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
TULIP SLE LTE	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
<b>Schwere UE von speziellem Interesse – Tuberkulose (inklusive latente TB)</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
TULIP SLE LTE	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Altersgruppe	Geschlecht	Geografische Region	Ethnische Abstammung	Ethnie	BMI (kg/m <sup>2</sup> ) bei Studieneinschluss	SLEDAI-2K-Score zu Screening	OCS-Dosis zu Baseline	Resultat von Typ I IFN Gensignatur-Test	Alter bei Ausbruch der Erkrankung	ADA-Resultat
<b>Schwere UE von speziellem Interesse – Vaskulitis</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
TULIP SLE LTE	N.B.	●	●	N.B.	N.B.	N.B.	●	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
<b>Nicht schwere UE von speziellem Interesse – Anaphylaxie</b>											
TULIP-1+TULIP-2	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
TULIP SLE LTE	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
<b>Nicht schwere UE von speziellem Interesse – Herpes Zoster</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	N.B.	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
TULIP SLE LTE	●	●	●	N.B.	N.B.	N.B.	●	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
<b>Nicht schwere UE von speziellem Interesse – Influenza</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	N.B.	○	○	○	○	○	○	○	○	N.B.	○
TULIP SLE LTE	●	●	●	N.B.	N.B.	N.B.	●	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
<b>Nicht schwere UE von speziellem Interesse – MACE</b>											
TULIP-1+TULIP-2	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
TULIP SLE LTE	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
<b>Nicht schwere UE von speziellem Interesse – Bösartiger Tumor</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	N.B.	N.B.	○	N.B.	N.B.	N.B.	○	○	○	N.B.	N.B.
TULIP SLE LTE	●	●	●	N.B.	N.B.	N.B.	●	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Altersgruppe	Geschlecht	Geografische Region	Ethnische Abstammung	Ethnie	BMI (kg/m <sup>2</sup> ) bei Studieneinschluss	SLEDAI-2K-Score zu Screening	OCS-Dosis zu Baseline	Resultat von Typ I IFN Gensignatur-Test	Alter bei Ausbruch der Erkrankung	ADA-Resultat
<b>Nicht schwere UE von speziellem Interesse – Hypersensitivität</b>											
TULIP-1+TULIP-2	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	N.B.
<b>Nicht schwere UE von speziellem Interesse – Nicht opportunistische Infektion</b>											
TULIP-1+TULIP-2	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
TULIP SLE LTE	●	●	●	N.B.	N.B.	N.B.	●	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
<b>Nicht schwere UE von speziellem Interesse – Opportunistische Infektion</b>											
TULIP-1+TULIP-2	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
TULIP SLE LTE	●	●	●	N.B.	N.B.	N.B.	●	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
<b>Nicht schwere UE von speziellem Interesse – Tuberkulose (inklusive latente TB)</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	N.B.	N.B.	○	○	○	○	○	○	○	N.B.	N.B.
TULIP SLE LTE	●	●	●	N.B.	N.B.	N.B.	●	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
<b>Nicht schwere UE von speziellem Interesse – Vaskulitis</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	N.B.	N.B.	N.B.	○	○	N.B.	○	○	N.B.	○	○
TULIP SLE LTE	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
<b>Flares, jeglicher Schweregrad</b>											
TULIP-1+TULIP-2	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Altersgruppe	Geschlecht	Geografische Region	Ethnische Abstammung	Ethnie	BMI (kg/m <sup>2</sup> ) bei Studieneinschluss	SLEDAI-2K-Score zu Screening	OCS-Dosis zu Baseline	Resultat von Typ I IFN Gensignatur-Test	Alter bei Ausbruch der Erkrankung	ADA-Resultat
<b>Flares, mild/moderat</b>											
TULIP-1+TULIP-2	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
<b>Flares, schwer</b>											
TULIP-1+TULIP-2	N.B.	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
<b>C-SSRS</b>											
TULIP-1+TULIP-2	N.B.	○	○	○	○	○	○	○	○	○	N.B.
<b>PHQ-8</b>											
TULIP-1+TULIP-2	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
<b>UE nach SOC und PT</b>											
<b>SOC: Erkrankungen des Immunsystems</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
TULIP SLE LTE	●	●	●	N.B.	N.B.	N.B.	●	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
<b>SOC: Erkrankungen des Immunsystems, PT: Überempfindlichkeit</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	N.B.
TULIP SLE LTE	●	●	●	N.B.	N.B.	N.B.	●	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
<b>SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen, PT: Arthralgie</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Altersgruppe	Geschlecht	Geografische Region	Ethnische Abstammung	Ethnie	BMI (kg/m <sup>2</sup> ) bei Studieneinschluss	SLEDAI-2K-Score zu Screening	OCS-Dosis zu Baseline	Resultat von Typ I IFN Gensignatur-Test	Alter bei Ausbruch der Erkrankung	ADA-Resultat
TULIP SLE LTE	●	●	●	N.B.	N.B.	N.B.	●	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
<b>SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
TULIP SLE LTE	●	●	●	N.B.	N.B.	N.B.	●	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
<b>SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen, PT: Bronchitis</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
TULIP SLE LTE	●	●	●	N.B.	N.B.	N.B.	●	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
<b>SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen, PT: Herpes Zoster</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	N.B.	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
TULIP SLE LTE	●	●	●	N.B.	N.B.	N.B.	●	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
<b>SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen, PT: Infektion der oberen Atemwege</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
TULIP SLE LTE	●	●	●	N.B.	N.B.	N.B.	●	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
<b>SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen, PT: Atemwegsinfektion</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	N.B.	○	○	○	○	○	○	○	○	○	N.B.
TULIP SLE LTE	●	●	●	N.B.	N.B.	N.B.	●	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Altersgruppe	Geschlecht	Geografische Region	Ethnische Abstammung	Ethnie	BMI (kg/m <sup>2</sup> ) bei Studieneinschluss	SLEDAI-2K-Score zu Screening	OCS-Dosis zu Baseline	Resultat von Typ I IFN Gensignatur-Test	Alter bei Ausbruch der Erkrankung	ADA-Resultat
<b>SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen, PT: Nasopharyngitis</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
TULIP SLE LTE	●	●	●	N.B.	N.B.	N.B.	●	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
<b>SOC: Gefäßerkrankungen</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
<b>SOC: Augenerkrankungen</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
<b>SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen, PT: Schmerz in einer Extremität</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	N.B.	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
<b>SOC: Gefäßerkrankungen, PT: Hypertonie</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
<b>SOC: Herzerkrankungen</b>											
TULIP SLE LTE	●	●	●	N.B.	N.B.	N.B.	●	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
<b>SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, PT: Dyspepsie</b>											
TULIP SLE LTE	●	●	●	N.B.	N.B.	N.B.	●	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
<b>SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, PT: Gastritis</b>											
TULIP SLE LTE	●	●	●	N.B.	N.B.	N.B.	●	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Altersgruppe	Geschlecht	Geografische Region	Ethnische Abstammung	Ethnie	BMI (kg/m <sup>2</sup> ) bei Studieneinschluss	SLEDAI-2K-Score zu Screening	OCS-Dosis zu Baseline	Resultat von Typ I IFN Gensignatur-Test	Alter bei Ausbruch der Erkrankung	ADA-Resultat
<b>SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, PT: Husten</b>											
TULIP SLE LTE	●	●	●	N.B.	N.B.	N.B.	●	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
<b>Schwere UE nach SOC und PT</b>											
<b>SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen, PT: Systemischer Lupus erythematodes</b>											
TULIP SLE LTE	●	●	●	N.B.	N.B.	N.B.	●	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
<p>●: Präspezifizierte Subgruppenanalyse                      ○: Post-Hoc durchgeführte Subgruppenanalyse                      a: Das beobachtete Maximum für die Studie TULIP-1 betrug 40 Punkte, für die Studie TULIP-2 33 Punkte. Für die Meta-Analyse wurde das globale Maximum verwendet.                      ADA: Anti-drug Antibodies; BICLA: BILAG-based Composite Lupus Assessment; BILAG: British Isles Lupus Assessment Group of SLE Clinics; BMI: Body Mass Index; C-SSRS: Columbia Suicide Severity Rating Scale; CLASI: Cutaneous Lupus Disease Area and Severity Index; EQ-5D VAS: Visuelle Analogskala des EuroQol-5-Dimensionen-Fragebogens; FACIT-F: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue; HAQ: Health Assessment Questionnaire; IFN: Interferon; ITT: Intention to Treat; LLDAS: Lupus Low Disease Activity State; LTE: Long-term Extension; MACE: Major Adverse Cardiac Event; MCR: Major Clinical Response; MCS: Mental Component Score; N.B.: Nicht berechenbar; NRS: Numeric Rating Scale; OCS: Orales Kortikosteroid; PCR: Partial Clinical Response; PCS: Physical Component Score; PGA: Physician Global Assessment; PHQ-8: Personal Health Questionnaire Depression Scale-8; PT: Preferred Terms nach MedDRA; PtGA: Patient Global Assessment; QoL: Lebensqualität; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SDI: Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index; SF-36: Short Form 36; SLE: Systemischer Lupus erythematodes; SLEDAI: Systemischer Lupus erythematodes Krankheitsaktivitäts-Index; SLEDAI-2K: SLEDAI – Revised Version; SOC: System Organ Class nach MedDRA; SUE: Schwerwiegendes UE; TB: Tuberkulose; UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala.</p>											

Stellen Sie anschließend in Anhang 4-F die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ( $p < 0,05$ ) Interaktionsterme.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-247: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für TULIP-1+TULIP-2+MUSE, TULIP SLE LTE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente

Endpunkt	Altersgruppe	Geschlecht	Geografische Region	Ethnische Abstammung	Ethnie	BMI (kg/m <sup>2</sup> ) bei Studieneinschluss	SLEDAI-2K-Score zu Screening	OCS-Dosis zu Baseline	Resultat von Typ I IFN Gensignatur-Test	Alter bei Ausbruch der Erkrankung	ADA-Resultat
<b>Mortalität</b>											
<b>Gesamtüberleben</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	0,9998	1,0000	1,0000	1,0000	0,9992	0,9986	0,9988	1,0000	1,0000	1,0000	1,0000
<b>Morbidität</b>											
<b>BICLA-Ansprechrage</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	0,9246	0,5807	0,1752	0,4995	0,9064	0,4285	0,6198	0,7906	0,5759	0,7887	0,4751
<b>Zeit bis zum anhaltenden BICLA-Ansprechen bis Woche 52</b>											
TULIP-1+TULIP-2	0,9721	0,9669	0,5303	0,4851	0,7333	0,8005	0,7609	0,6489	0,3786	0,5874	0,6383
<b>SRI(4)-Ansprechrage</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	0,0579	0,2114	0,6812	0,4582	0,5631	0,3355	0,4043	0,1174	0,3761	0,7678	0,5267
<b>SRI(8)-Ansprechrage</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	0,0902	0,8587	0,9190	0,5388	0,4437	0,7718	0,3744	<b>0,0139</b>	0,1168	0,8071	0,8407
<b>BILAG-2004-Globaler-Score</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	N.B.	0,5621	0,5064	0,0806	0,6441	0,5248	0,7083	0,4663	<b>0,0083</b>	0,8593	0,0789

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Altersgruppe	Geschlecht	Geografische Region	Ethnische Abstammung	Ethnie	BMI (kg/m <sup>2</sup> ) bei Studieneinschluss	SLEDAI-2K-Score zu Screening	OCS-Dosis zu Baseline	Resultat von Typ I IFN Gensignatur-Test	Alter bei Ausbruch der Erkrankung	ADA-Resultat
<b>BILAG-2004 – Allgemeine körperliche Verfassung</b>											
TULIP-1+TULIP-2	N.B.	N.B.	0,1146	N.B.	0,3694	0,4830	N.B.	0,5012	0,1498	0,2224	N.B.
<b>BILAG-2004 – Haut und Schleimhäute</b>											
TULIP-1+TULIP-2	0,7287	0,5957	0,9719	0,5175	0,9274	0,2223	0,8556	0,6491	0,1470	0,4767	0,5761
<b>BILAG-2004 – Gehirn und Nervensystem</b>											
TULIP-1+TULIP-2	N.B.	N.B.	0,9312	0,6843	0,8431	N.B.	N.B.	0,8653	0,8614	N.B.	N.B.
<b>BILAG-2004 – Muskulatur und Skelett</b>											
TULIP-1+TULIP-2	0,8164	0,9109	0,3447	0,0927	0,3093	0,5248	0,4444	0,7098	0,0661	0,7777	0,3204
<b>BILAG-2004 – Herz und Lunge</b>											
TULIP-1+TULIP-2	N.B.	N.B.	0,8225	N.B.	0,9091	0,7220	N.B.	0,9058	0,7498	N.B.	N.B.
<b>BILAG-2004 – Verdauungstrakt</b>											
TULIP-1+TULIP-2	N.B.	N.B.	0,9998	0,8815	N.B.	N.B.	0,9162	0,9754	N.B.	N.B.	N.B.
<b>BILAG-2004 – Augen</b>											
TULIP-1+TULIP-2	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
<b>BILAG-2004 – Nieren</b>											
TULIP-1+TULIP-2	N.B.	0,5840	0,9973	0,5478	0,9438	0,8357	N.B.	0,8973	N.B.	0,4684	0,6448
<b>BILAG-2004 – Blut</b>											
TULIP-1+TULIP-2	N.B.	N.B.	N.B.	0,8815	0,9939	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Altersgruppe	Geschlecht	Geografische Region	Ethnische Abstammung	Ethnie	BMI (kg/m <sup>2</sup> ) bei Studienabschluss	SLEDAI-2K-Score zu Screening	OCS-Dosis zu Baseline	Resultat von Typ I IFN Gensignatur-Test	Alter bei Ausbruch der Erkrankung	ADA-Resultat
<b>BILAG-2004-Globaler-Score Verbesserung <math>\geq 15\%</math><sup>a</sup></b>											
TULIP-1+TULIP-2	0,0702	0,9966	0,5057	0,5668	0,6323	0,8616	0,6153	0,1732	0,5462	0,6761	0,4332
<b>Erhebliches klinisches Ansprechen (MCR)-Ansprechrate</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	0,1088	0,5551	0,8263	0,9435	0,4431	0,9205	0,9736	0,8870	0,5768	0,9873	0,5203
<b>Teilweises klinisches Ansprechen (PCR)-Ansprechrate</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	0,8593	0,8746	0,9656	0,1937	0,4182	0,1185	0,8309	0,4474	0,1188	0,8879	0,1569
<b>SLEDAI-2K-Gesamtscore</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	N.B.	0,2549	0,9826	0,0712	0,6275	0,1239	0,5373	<b>0,0125</b>	<b>0,0025</b>	0,7599	0,0531
TULIP SLE LTE	N.B.	0,1322	0,4531	N.B.	N.B.	N.B.	0,1463	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
<b>SLEDAI-2K Verbesserung (<math>\geq 4</math> Punkte)</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	0,0583	0,2123	0,5482	0,4387	0,5682	0,4153	0,5010	0,0870	0,3808	0,7661	0,5237
<b>SLEDAI-2K Verbesserung (<math>\geq 8</math> Punkte)</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	0,0907	0,7082	0,7958	0,5418	0,4281	0,9013	0,4005	<b>0,0169</b>	0,1396	0,8007	0,9062
<b>SLEDAI-2K – Gehirn und Nervensystem</b>											
TULIP-1+TULIP-2	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
<b>SLEDAI-2K – Herz und Lunge</b>											
TULIP-1+TULIP-2	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Altersgruppe	Geschlecht	Geografische Region	Ethnische Abstammung	Ethnie	BMI (kg/m <sup>2</sup> ) bei Studieneinschluss	SLEDAI-2K-Score zu Screening	OCS-Dosis zu Baseline	Resultat von Typ I IFN Gensignatur-Test	Alter bei Ausbruch der Erkrankung	ADA-Resultat
<b>SLEDAI-2K – Blut und Fieber</b>											
TULIP-1+TULIP-2	N.B.	N.B.	0,6834	N.B.	N.B.	<b>0,0188</b>	0,5856	0,8470	N.B.	N.B.	N.B.
<b>SLEDAI-2K – Immunsystem</b>											
TULIP-1+TULIP-2	N.B.	0,1373	0,3916	0,2293	0,6193	0,2908	0,7765	0,1504	0,7532	0,2646	0,2877
<b>SLEDAI-2K – Haut und Schleimhäute</b>											
TULIP-1+TULIP-2	N.B.	0,0609	0,9568	<b>0,0435</b>	0,7121	0,1157	0,8205	<b>0,0028</b>	0,6317	N.B.	N.B.
<b>SLEDAI-2K – Muskulatur und Skelett</b>											
TULIP-1+TULIP-2	N.B.	N.B.	0,5755	0,6976	0,2302	0,8645	0,9618	0,7133	0,2518	N.B.	N.B.
<b>SLEDAI-2K – Nieren</b>											
TULIP-1+TULIP-2	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	0,9753	N.B.	0,1789	N.B.	N.B.	N.B.
<b>SLEDAI-2K – Blutgefäße</b>											
TULIP-1+TULIP-2	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
<b>PGA VAS</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	N.B.	0,5620	0,8042	0,1347	0,3787	0,3449	0,7803	0,3048	<b>0,0385</b>	0,8151	0,4730
TULIP SLE LTE	N.B.	0,9722	0,0860	N.B.	N.B.	N.B.	0,7378	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
<b>Keine PGA-Verschlechterung (Veränderung &lt;0,3 Punkte)</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	0,0818	0,5798	0,1442	0,6964	0,6045	0,1680	0,3366	0,5781	0,2332	0,6572	0,7357

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Altersgruppe	Geschlecht	Geografische Region	Ethnische Abstammung	Ethnie	BMI (kg/m <sup>2</sup> ) bei Studieneinschluss	SLEDAI-2K-Score zu Screening	OCS-Dosis zu Baseline	Resultat von Typ I IFN Gensignatur-Test	Alter bei Ausbruch der Erkrankung	ADA-Resultat
<b>Keine PGA-Verschlechterung (Veränderung &lt;0,45 Punkte)</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	0,0854	0,5932	0,1203	0,6943	0,5774	0,1794	0,4591	0,4502	0,2817	0,8507	0,8341
<b>PtGA VAS</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	N.B.	0,3554	<b>0,0026</b>	<b>0,0037</b>	0,5754	<b>0,0500</b>	0,1423	0,9116	<b>0,0353</b>	0,4111	0,6053
<b>Zeit bis zum ersten BILAG-2004 Krankheitsschub</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	0,5409	0,7640	0,3116	0,7409	0,7922	0,4894	0,4192	<b>0,0338</b>	<b>0,0247</b>	0,7654	0,1461
<b>Annualisierte Schubrate</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	0,2418	0,2436	0,2796	0,5920	0,9671	0,2421	0,3683	0,1286	<b>0,0023</b>	0,8255	<b>0,0359</b>
<b>Kortikosteroid-Reduktion auf ≤7,5 mg Prednison/Tag</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	0,1734	0,7136	0,7465	0,5322	0,8207	0,7948	0,6855	N.B.	0,1115	0,6174	0,6639
<b>Zeit bis zur Kortikosteroid-Reduktion ≤7,5 mg Prednison/Tag</b>											
TULIP-1+TULIP-2	0,9755	<b>0,0291</b>	0,6609	0,5775	0,6618	0,0703	0,2292	N.B.	0,1567	0,5778	0,3988
<b>Anzahl der geschwollenen Gelenke</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	N.B.	0,6458	0,7884	0,2332	0,3279	0,5436	0,6575	0,0820	0,4116	N.B.	N.B.
<b>Anzahl der schmerzhaften Gelenke</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	N.B.	N.B.	0,3641	0,6452	0,8249	0,9460	0,7279	0,6059	0,2674	N.B.	0,0868
<b>Rückgang der Gelenksymptomatik um ≥50% (mindestens 6 schmerzhaft und geschwollene Gelenke zu Baseline)</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	0,0537	0,7691	0,4481	0,7626	0,4415	<b>0,0422</b>	0,9116	0,5221	0,1160	0,8742	0,5829

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Altersgruppe	Geschlecht	Geografische Region	Ethnische Abstammung	Ethnie	BMI (kg/m <sup>2</sup> ) bei Studienabschluss	SLEDAI-2K-Score zu Screening	OCS-Dosis zu Baseline	Resultat von Typ I IFN Gensignatur-Test	Alter bei Ausbruch der Erkrankung	ADA-Resultat
<b>Rückgang der Gelenksymptomatik um ≥50% (mindestens 8 schmerzhafte und geschwollene Gelenke zu Baseline)</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	0,1476	0,4971	0,7169	0,9052	0,9491	0,1039	0,7324	0,9329	0,1470	0,5838	0,7803
<b>LLDAS-Ansprechrage</b>											
TULIP-1+TULIP-2	0,8560	0,3607	0,4465	0,4235	0,5280	0,6244	0,1417	0,2146	0,0791	0,6126	0,5988
<b>≥50% Reduktion des CLASI-Aktivitäts-Score</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	N.B.	0,1849	0,0874	0,3685	0,9267	0,2300	0,8793	0,3147	0,1162	0,7971	0,2978
<b>CLASI-Aktivitäts-Score-Reduktion</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	N.B.	N.B.	0,2673	N.B.	0,3366	<b>0,0019</b>	0,0561	<b>0,0087</b>	<b>0,0006</b>	0,9744	N.B.
<b>CLASI-Schadens-Score-Reduktion</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	N.B.	N.B.	<b>0,0226</b>	N.B.	N.B.	N.B.	0,7114	0,7914	N.B.	N.B.	N.B.
<b>SDI-Score</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	N.B.	N.B.	0,8680	0,8947	0,4734	0,1508	<b>0,0319</b>	0,6090	0,0984	N.B.	N.B.
TULIP SLE LTE	N.B.	N.B.	0,7609	N.B.	N.B.	N.B.	0,6920	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
<b>Fatigue (FACIT-F)</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	N.B.	0,1929	0,1497	0,2433	0,7228	0,3227	0,3935	0,5326	0,4314	N.B.	0,2386
<b>NRS Schmerz-Score</b>											
TULIP-1+TULIP-2	N.B.	0,5693	<b>0,0177</b>	0,7453	0,0613	0,0743	0,1432	0,1000	0,0557	0,1232	0,1889

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Altersgruppe	Geschlecht	Geografische Region	Ethnische Abstammung	Ethnie	BMI (kg/m <sup>2</sup> ) bei Studieneinschluss	SLEDAI-2K-Score zu Screening	OCS-Dosis zu Baseline	Resultat von Typ I IFN Gensignatur-Test	Alter bei Ausbruch der Erkrankung	ADA-Resultat
<b>Schmerz-VAS</b>											
MUSE	N.B.	N.B.	N.B.	0,4789	0,2312	N.B.	0,7325	0,8942	0,9047	N.B.	N.B.
<b>EQ-5D VAS</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	N.B.	0,9446	<b>0,0080</b>	<b>0,0230</b>	0,6618	0,7146	0,8715	0,5316	0,1902	0,6329	N.B.
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>											
<b>Lupus-Lebensqualität (QoL) – Körperbild</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	N.B.	N.B.	0,1395	0,2165	0,1334	0,4503	0,3582	0,0834	0,3766	0,4889	N.B.
<b>Lupus-Lebensqualität (QoL) – Belastung für andere</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	N.B.	0,1528	0,4603	0,5690	<b>0,0239</b>	0,8145	0,7344	0,6516	0,9616	0,8298	N.B.
<b>Lupus-Lebensqualität (QoL) – emotionale Gesundheit</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	N.B.	N.B.	0,9147	0,5339	0,0840	0,7343	0,9587	0,9742	0,4418	0,9118	N.B.
<b>Lupus-Lebensqualität (QoL) – Fatigue</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	N.B.	N.B.	0,4499	0,7626	0,6042	0,7964	0,9870	0,7875	0,8976	0,9713	N.B.
<b>Lupus-Lebensqualität (QoL) – intime Beziehungen</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	N.B.	N.B.	0,9769	0,9152	0,3687	0,2738	0,1576	0,4464	0,3968	0,8077	N.B.
<b>Lupus-Lebensqualität (QoL) – Schmerzen</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	N.B.	0,4762	0,8377	0,6471	<b>0,0220</b>	0,6691	0,9425	0,9743	0,8759	0,1170	N.B.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Altersgruppe	Geschlecht	Geografische Region	Ethnische Abstammung	Ethnie	BMI (kg/m <sup>2</sup> ) bei Studieneinschluss	SLEDAI-2K-Score zu Screening	OCS-Dosis zu Baseline	Resultat von Typ I IFN Gensignatur-Test	Alter bei Ausbruch der Erkrankung	ADA-Resultat
<b>Lupus-Lebensqualität (QoL) – körperliche Gesundheit</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	N.B.	0,3574	0,9708	0,7825	0,1564	0,7602	0,4608	0,7171	0,4627	0,0806	N.B.
<b>Lupus-Lebensqualität (QoL) – Planung</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	N.B.	0,3498	0,5036	0,6434	0,5103	0,9476	0,5271	0,9603	0,5091	0,3376	N.B.
<b>SF-36 MCS</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	0,7033	N.B.	N.B.	N.B.
<b>SF-36 PCS</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	N.B.	0,8004	0,0603	0,0591	0,7302	0,3091	0,2293	0,3629	0,3022	0,7308	<b>0,0124</b>
<b>HAQ-Score</b>											
MUSE	N.B.	N.B.	N.B.	0,1833	0,2049	N.B.	0,9761	0,2014	0,4485	N.B.	N.B.
<b>HAQ-Score Verbesserung (≥0,22 Punkte)</b>											
MUSE	N.B.	0,6435	N.B.	0,3563	0,3755	N.B.	0,8495	0,2286	0,2158	N.B.	N.B.
<b>Verträglichkeit</b>											
<b>Jegliche UE</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	0,1003	0,7833	0,1080	0,2275	0,6054	0,7508	0,3493	<b>0,0227</b>	0,1536	0,1696	0,8987
TULIP SLE LTE	0,2522	0,1215	0,2055	N.B.	N.B.	N.B.	0,9566	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
<b>SUE</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	0,3239	0,8123	0,8516	0,3260	0,2346	0,8776	0,3036	0,7897	0,1239	0,7953	0,3121

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Altersgruppe	Geschlecht	Geografische Region	Ethnische Abstammung	Ethnie	BMI (kg/m <sup>2</sup> ) bei Studieneinschluss	SLEDAI-2K-Score zu Screening	OCS-Dosis zu Baseline	Resultat von Typ I IFN Gensignatur-Test	Alter bei Ausbruch der Erkrankung	ADA-Resultat
TULIP SLE LTE	0,9824	0,6283	0,6075	N.B.	N.B.	N.B.	0,4904	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
<b>Schwere UE</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	N.B.	0,9084	0,8318	0,3494	0,9250	0,2418	0,5969	0,8540	0,5064	0,6577	0,4047
TULIP SLE LTE	0,9999	0,5927	0,2152	N.B.	N.B.	N.B.	0,9779	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
<b>Nicht schwere UE</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	0,1042	0,7657	0,0890	0,1284	0,4790	0,6587	0,5503	<b>0,0225</b>	0,1472	0,1911	0,8196
TULIP SLE LTE	0,2450	0,1175	0,1486	N.B.	N.B.	N.B.	0,9384	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
<b>UE, die zum Abbruch der Behandlung führten</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	0,5788	N.B.	0,5658	0,5765	0,2288	0,8733	0,4154	0,9531	0,8536	0,7871	0,9862
TULIP SLE LTE	0,9897	0,9886	0,1382	N.B.	N.B.	N.B.	0,7086	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
<b>SUE, die zum Abbruch der Behandlung führten</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	0,5697	N.B.	0,6185	0,7033	0,3501	0,8971	0,0832	0,3143	0,3116	0,9433	0,5895
<b>UE, die zum Tod führten</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
TULIP SLE LTE	0,9997	0,9992	1,0000	N.B.	N.B.	N.B.	0,9999	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
<b>UE von speziellem Interesse – Anaphylaxie</b>											
TULIP-1+TULIP-2	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
TULIP SLE LTE	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Altersgruppe	Geschlecht	Geografische Region	Ethnische Abstammung	Ethnie	BMI (kg/m <sup>2</sup> ) bei Studieneinschluss	SLEDAI-2K-Score zu Screening	OCS-Dosis zu Baseline	Resultat von Typ I IFN Gensignatur-Test	Alter bei Ausbruch der Erkrankung	ADA-Resultat
<b>UE von speziellem Interesse – Herpes Zoster</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	N.B.	0,6651	0,8095	0,6467	0,6785	0,5472	0,2515	0,7126	0,8972	0,4677	0,4678
TULIP SLE LTE	0,9997	0,9818	0,4521	N.B.	N.B.	N.B.	0,4090	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
<b>UE von speziellem Interesse, die zum Abbruch der Behandlung führten – Herpes Zoster</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
<b>UE von speziellem Interesse – Bösartiger Tumor</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	N.B.	N.B.	0,3877	N.B.	N.B.	0,4288	0,1838	0,4616	0,3287	N.B.	N.B.
TULIP SLE LTE	0,9998	0,9999	0,9948	N.B.	N.B.	N.B.	0,9956	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
<b>UE von speziellem Interesse – Hypersensitivität</b>											
TULIP-1+TULIP-2	0,9625	0,2420	0,4962	0,1369	0,7565	0,3132	0,8247	0,9117	0,2180	0,6950	N.B.
<b>UE von speziellem Interesse – Influenza</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	N.B.	0,5834	0,7740	0,6010	0,1661	0,5077	0,9160	0,2522	0,8261	N.B.	0,5545
TULIP SLE LTE	1,0000	0,7856	0,6771	N.B.	N.B.	N.B.	0,4094	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
<b>UE von speziellem Interesse – MACE</b>											
TULIP-1+TULIP-2	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
TULIP SLE LTE	0,9998	0,9995	0,9994	N.B.	N.B.	N.B.	0,9993	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
<b>UE von speziellem Interesse – Nicht opportunistische Infektion</b>											
TULIP-1+TULIP-2	N.B.	0,6776	0,5363	0,9274	0,3188	0,4986	0,8139	0,7042	0,2546	0,8826	0,7963

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Altersgruppe	Geschlecht	Geografische Region	Ethnische Abstammung	Ethnie	BMI (kg/m <sup>2</sup> ) bei Studieneinschluss	SLEDAI-2K-Score zu Screening	OCS-Dosis zu Baseline	Resultat von Typ I IFN Gensignatur-Test	Alter bei Ausbruch der Erkrankung	ADA-Resultat
TULIP SLE LTE	0,3991	0,5601	0,8053	N.B.	N.B.	N.B.	0,7129	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
<b>UE von speziellem Interesse – Opportunistische Infektion</b>											
TULIP-1+TULIP-2	N.B.	N.B.	N.B.	0,3804	N.B.	0,2424	N.B.	0,3104	N.B.	N.B.	0,3040
TULIP SLE LTE	1,0000	1,0000	1,0000	N.B.	N.B.	N.B.	0,9966	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
<b>UE von speziellem Interesse – Tuberkulose (inklusive latente TB)</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	N.B.	N.B.	0,6174	0,6028	0,8059	0,5600	0,7798	0,3794	N.B.	N.B.	N.B.
TULIP SLE LTE	1,0000	0,9999	0,3377	N.B.	N.B.	N.B.	0,9180	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
<b>UE von speziellem Interesse – Vaskulitis</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	N.B.	N.B.	N.B.	0,8668	0,8654	N.B.	0,8099	0,9672	N.B.	0,7592	0,8418
TULIP SLE LTE	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
<b>SUE von speziellem Interesse – Anaphylaxie</b>											
TULIP-1+TULIP-2	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
TULIP SLE LTE	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
<b>SUE von speziellem Interesse – Herpes Zoster</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
TULIP SLE LTE	N.B.	0,9999	0,9999	N.B.	N.B.	N.B.	0,9997	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
<b>SUE von speziellem Interesse – Influenza</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	N.B.	N.B.	N.B.	0,1918	0,2287	0,2006	0,5823	0,4873	N.B.	N.B.	0,5664



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Altersgruppe	Geschlecht	Geografische Region	Ethnische Abstammung	Ethnie	BMI (kg/m <sup>2</sup> ) bei Studienabschluss	SLEDAI-2K-Score zu Screening	OCS-Dosis zu Baseline	Resultat von Typ I IFN Gensignatur-Test	Alter bei Ausbruch der Erkrankung	ADA-Resultat
TULIP SLE LTE	1,0000	1,0000	1,0000	N.B.	N.B.	N.B.	0,9971	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
<b>SUE von speziellem Interesse – MACE</b>											
TULIP-1+TULIP-2	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
TULIP SLE LTE	0,9998	0,9995	0,9994	N.B.	N.B.	N.B.	0,9993	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
<b>SUE von speziellem Interesse – Bösartiger Tumor</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	N.B.	N.B.	0,5318	N.B.	N.B.	0,5912	0,2931	0,6270	0,4767	N.B.	N.B.
TULIP SLE LTE	1,0000	1,0000	1,0000	N.B.	N.B.	N.B.	0,9973	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
<b>SUE von speziellem Interesse – Hypersensitivität</b>											
TULIP-1+TULIP-2	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
<b>SUE von speziellem Interesse – Nicht opportunistische Infektion</b>											
TULIP-1+TULIP-2	N.B.	0,6776	0,5363	0,9274	0,3188	0,4986	0,8139	0,7042	0,2546	0,8826	0,7963
TULIP SLE LTE	0,9998	0,5020	0,7044	N.B.	N.B.	N.B.	0,1460	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
<b>SUE von speziellem Interesse – Opportunistische Infektion</b>											
TULIP-1+TULIP-2	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
TULIP SLE LTE	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
<b>SUE von speziellem Interesse – Tuberkulose (inklusive latente TB)</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
TULIP SLE LTE	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Altersgruppe	Geschlecht	Geografische Region	Ethnische Abstammung	Ethnie	BMI (kg/m <sup>2</sup> ) bei Studieneinschluss	SLEDAI-2K-Score zu Screening	OCS-Dosis zu Baseline	Resultat von Typ I IFN Gensignatur-Test	Alter bei Ausbruch der Erkrankung	ADA-Resultat
<b>SUE von speziellem Interesse – Vaskulitis</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	N.B.	N.B.	N.B.	0,6970	N.B.	N.B.	0,9914	0,8544	N.B.	N.B.	N.B.
TULIP SLE LTE	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
<b>Schwere UE von speziellem Interesse – Anaphylaxie</b>											
TULIP-1+TULIP-2	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
TULIP SLE LTE	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
<b>Schwere UE von speziellem Interesse – Herpes Zoster</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
TULIP SLE LTE	N.B.	0,9999	0,9999	N.B.	N.B.	N.B.	0,9998	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
<b>Schwere UE von speziellem Interesse – Influenza</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	N.B.	N.B.	N.B.	0,2943	0,3423	0,3060	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
TULIP SLE LTE	1,0000	1,0000	1,0000	N.B.	N.B.	N.B.	0,9971	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
<b>Schwere UE von speziellem Interesse – MACE</b>											
TULIP-1+TULIP-2	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
TULIP SLE LTE	0,9998	0,9995	0,9994	N.B.	N.B.	N.B.	0,9993	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
<b>Schwere UE von speziellem Interesse – Bösartiger Tumor</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
TULIP SLE LTE	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Altersgruppe	Geschlecht	Geografische Region	Ethnische Abstammung	Ethnie	BMI (kg/m <sup>2</sup> ) bei Studieneinschluss	SLEDAI-2K-Score zu Screening	OCS-Dosis zu Baseline	Resultat von Typ I IFN Gensignatur-Test	Alter bei Ausbruch der Erkrankung	ADA-Resultat
<b>Schwere UE von speziellem Interesse – Hypersensitivität</b>											
TULIP-1+TULIP-2	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
<b>Schwere UE von speziellem Interesse – Nicht opportunistische Infektion</b>											
TULIP-1+TULIP-2	N.B.	N.B.	N.B.	0,6941	0,3917	0,9634	0,4072	0,4225	0,3348	0,2950	0,4135
TULIP SLE LTE	1,0000	0,9915	0,6301	N.B.	N.B.	N.B.	0,4525	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
<b>Schwere UE von speziellem Interesse – Opportunistische Infektion</b>											
TULIP-1+TULIP-2	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
TULIP SLE LTE	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
<b>Schwere UE von speziellem Interesse – Tuberkulose (inklusive latente TB)</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
TULIP SLE LTE	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
<b>Schwere UE von speziellem Interesse – Vaskulitis</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
TULIP SLE LTE	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
<b>Nicht schwere UE von speziellem Interesse – Anaphylaxie</b>											
TULIP-1+TULIP-2	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
TULIP SLE LTE	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Altersgruppe	Geschlecht	Geografische Region	Ethnische Abstammung	Ethnie	BMI (kg/m <sup>2</sup> ) bei Studieneinschluss	SLEDAI-2K-Score zu Screening	OCS-Dosis zu Baseline	Resultat von Typ I IFN Gensignatur-Test	Alter bei Ausbruch der Erkrankung	ADA-Resultat
<b>Nicht schwere UE von speziellem Interesse – Herpes Zoster</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	N.B.	0,6069	0,8876	0,5915	0,6171	0,6228	0,2829	0,6122	0,9579	0,5015	0,4277
TULIP SLE LTE	0,9997	0,8886	0,3202	N.B.	N.B.	N.B.	0,5158	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
<b>Nicht schwere UE von speziellem Interesse – Influenza</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	N.B.	0,5314	0,6534	0,5846	0,2118	0,6436	0,9942	0,2945	0,7301	N.B.	0,6337
TULIP SLE LTE	0,9999	0,8342	0,5810	N.B.	N.B.	N.B.	0,5695	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
<b>Nicht schwere UE von speziellem Interesse – MACE</b>											
TULIP-1+TULIP-2	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
TULIP SLE LTE	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
<b>Nicht schwere UE von speziellem Interesse – Bösartiger Tumor</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	0,2943	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
TULIP SLE LTE	0,9998	0,9999	0,9948	N.B.	N.B.	N.B.	0,9956	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
<b>Nicht schwere UE von speziellem Interesse – Hypersensitivität</b>											
TULIP-1+TULIP-2	0,9625	0,2420	0,4962	0,1369	0,7565	0,3132	0,8247	0,9117	0,2180	0,6950	N.B.
<b>Nicht schwere UE von speziellem Interesse – Nicht opportunistische Infektion</b>											
TULIP-1+TULIP-2	N.B.	0,9653	0,7668	0,9119	0,5666	0,5115	0,9634	0,8356	0,8252	0,2852	0,8944
TULIP SLE LTE	0,3902	0,4826	0,9599	N.B.	N.B.	N.B.	0,7096	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Altersgruppe	Geschlecht	Geografische Region	Ethnische Abstammung	Ethnie	BMI (kg/m <sup>2</sup> ) bei Studieneinschluss	SLEDAI-2K-Score zu Screening	OCS-Dosis zu Baseline	Resultat von Typ I IFN Gensignatur-Test	Alter bei Ausbruch der Erkrankung	ADA-Resultat
<b>Nicht schwere UE von speziellem Interesse – Opportunistische Infektion</b>											
TULIP-1+TULIP-2	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
TULIP SLE LTE	1,0000	1,0000	1,0000	N.B.	N.B.	N.B.	0,9966	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
<b>Nicht schwere UE von speziellem Interesse – Tuberkulose (inklusive latente TB)</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	N.B.	N.B.	0,6174	0,6028	0,8059	0,5600	0,7798	0,3794	N.B.	N.B.	N.B.
TULIP SLE LTE	1,0000	0,9999	0,3377	N.B.	N.B.	N.B.	0,9180	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
<b>Nicht schwere UE von speziellem Interesse – Vaskulitis</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	N.B.	N.B.	N.B.	0,8668	0,8654	N.B.	0,8099	0,9672	N.B.	0,7592	0,8418
TULIP SLE LTE	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
<b>Flares, jeglicher Schweregrad</b>											
TULIP-1+TULIP-2	0,6623	0,1254	0,0807	0,2564	0,5348	0,2156	0,0594	0,3103	0,3390	0,9419	0,1705
<b>Flares, mild/moderat</b>											
TULIP-1+TULIP-2	0,6179	0,3326	0,0645	0,2561	0,5316	0,1946	<b>0,0472</b>	0,5953	0,4569	0,8891	0,2642
<b>Flares, schwer</b>											
TULIP-1+TULIP-2	N.B.	0,6399	0,5338	0,7065	0,9287	0,2956	0,7947	0,2374	0,9058	0,8136	0,5671
<b>C-SSRS</b>											
TULIP-1+TULIP-2	N.B.	N.B.	0,5533	0,4470	0,2856	0,3724	0,9022	0,5837	0,2554	0,4888	N.B.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Altersgruppe	Geschlecht	Geografische Region	Ethnische Abstammung	Ethnie	BMI (kg/m <sup>2</sup> ) bei Studieneinschluss	SLEDAI-2K-Score zu Screening	OCS-Dosis zu Baseline	Resultat von Typ I IFN Gensignatur-Test	Alter bei Ausbruch der Erkrankung	ADA-Resultat
<b>PHQ-8</b>											
TULIP-1+TULIP-2	N.B.	0,9186	0,3360	0,1967	0,5095	0,9007	0,2017	0,8696	0,6671	0,3736	0,6065
<b>UE nach SOC und PT</b>											
<b>SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	0,6092	0,7064	0,1349	0,4849	0,4223	0,1033	0,8228	<b>0,0311</b>	0,2481	0,1255	0,8083
TULIP SLE LTE	0,3954	0,5658	0,7846	N.B.	N.B.	N.B.	0,7247	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
<b>SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen, PT: Bronchitis</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	0,8178	0,9936	0,9188	0,7128	0,6192	0,5463	<b>0,0351</b>	0,1609	0,2206	0,8287	0,3105
TULIP SLE LTE	0,9879	0,9860	0,3043	N.B.	N.B.	N.B.	<b>0,0043</b>	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
<b>SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen, PT: Herpes Zoster</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	N.B.	0,6651	0,8095	0,6467	0,6785	0,5472	0,2515	0,7126	0,8972	0,4677	0,4678
TULIP SLE LTE	0,9997	0,9543	0,3685	N.B.	N.B.	N.B.	0,4715	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
<b>SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen, PT: Infektion der oberen Atemwege</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	0,7695	0,7282	0,8208	0,8659	0,3382	0,3852	0,5703	0,5462	0,5924	0,6479	0,2332
TULIP SLE LTE	0,9843	0,5828	0,9202	N.B.	N.B.	N.B.	0,4891	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
<b>SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen, PT: Atemwegsinfektion</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	N.B.	0,2017	0,3605	0,6564	0,0845	0,8225	0,9458	0,8617	N.B.	N.B.	N.B.
TULIP SLE LTE	0,9994	0,9920	0,9912	N.B.	N.B.	N.B.	0,9931	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Altersgruppe	Geschlecht	Geografische Region	Ethnische Abstammung	Ethnie	BMI (kg/m <sup>2</sup> ) bei Studieneinschluss	SLEDAI-2K-Score zu Screening	OCS-Dosis zu Baseline	Resultat von Typ I IFN Gensignatur-Test	Alter bei Ausbruch der Erkrankung	ADA-Resultat
<b>SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen, PT: Nasopharyngitis</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	0,8917	0,3346	0,7644	0,4577	0,6672	0,8799	0,8277	0,5553	0,1250	0,8050	0,2849
TULIP SLE LTE	0,9832	0,3287	0,2889	N.B.	N.B.	N.B.	0,7147	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
<b>SOC: Gefäßkrankungen</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	N.B.	0,9019	0,8800	0,6466	0,9029	0,9521	0,3419	0,7759	0,8275	0,8830	0,6521
TULIP SLE LTE	0,9998	0,9892	0,9795	N.B.	N.B.	N.B.	0,1619	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
<b>SOC: Augenerkrankungen</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	N.B.	0,5857	0,6756	0,5007	0,4655	0,8856	0,9073	0,1263	0,8841	0,8702	0,7077
<b>SOC: Gefäßkrankungen, PT: Hypertonie</b>											
TULIP SLE LTE	0,9998	0,9912	0,7369	N.B.	N.B.	N.B.	0,2972	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
<b>SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, PT: Husten</b>											
TULIP SLE LTE	0,9906	0,9887	0,9862	N.B.	N.B.	N.B.	0,0771	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
<b>Schwere UE nach SOC und PT</b>											
<b>SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen, PT: Systemischer Lupus erythematodes</b>											
TULIP SLE LTE	0,9996	0,9930	0,9923	N.B.	N.B.	N.B.	0,9924	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Altersgruppe	Geschlecht	Geografische Region	Ethnische Abstammung	Ethnie	BMI (kg/m <sup>2</sup> ) bei Studieneinschluss	SLEDAI-2K-Score zu Screening	OCS-Dosis zu Baseline	Resultat von Typ I IFN Gensignatur-Test	Alter bei Ausbruch der Erkrankung	ADA-Resultat
<p>a: Das beobachtete Maximum für die Studie TULIP-1 betrug 40 Punkte, für die Studie TULIP-2 33 Punkte. Für die Meta-Analyse wurde das globale Maximum verwendet.                      ADA: <i>Anti-drug Antibodies</i>; BICLA: <i>BILAG-based Composite Lupus Assessment</i>; BILAG: <i>British Isles Lupus Assessment Group of SLE Clinics</i>; BMI: <i>Body Mass Index</i>; C-SSRS: <i>Columbia Suicide Severity Rating Scale</i>; CLASI: <i>Cutaneous Lupus Disease Area and Severity Index</i>; EQ-5D VAS: <i>Visuelle Analogskala des EuroQol-5-Dimensionen-Fragebogens</i>; FACIT-F: <i>Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue</i>; HAQ: <i>Health Assessment Questionnaire</i>; IFN: <i>Interferon</i>; ITT: <i>Intention to Treat</i>; LLDAS: <i>Lupus Low Disease Activity State</i>; LTE: <i>Long-term Extension</i>; MACE: <i>Major Adverse Cardiac Event</i>; MCR: <i>Major Clinical Response</i>; MCS: <i>Mental Component Score</i>; N.B.: <i>Nicht berechenbar</i>; NRS: <i>Numeric Rating Scale</i>; OCS: <i>Orales Kortikosteroid</i>; PCR: <i>Partial Clinical Response</i>; PCS: <i>Physical Component Score</i>; PGA: <i>Physician Global Assessment</i>; PHQ-8: <i>Personal Health Questionnaire Depression Scale-8</i>; PT: <i>Preferred Terms</i> nach MedDRA; PtGA: <i>Patient Global Assessment</i>; QoL: <i>Lebensqualität</i>; RCT: <i>Randomisierte kontrollierte Studie</i>; SDI: <i>Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index</i>; SF-36: <i>Short Form 36</i>; SLE: <i>Systemischer Lupus erythematodes</i>; SLEDAI: <i>Systemischer Lupus erythematodes Krankheitsaktivitäts-Index</i>; SLEDAI-2K: <i>SLEDAI – Revised Version</i>; SOC: <i>System Organ Class</i> nach MedDRA; SUE: <i>Schwerwiegendes UE</i>; TB: <i>Tuberkulose</i>; UE: <i>Unerwünschtes Ereignis</i>; VAS: <i>Visuelle Analogskala</i>.</p>											



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-248: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für TULIP-1+TULIP-2+MUSE, TULIP SLE LTE, ITT-Population

Endpunkt	Altersgruppe	Geschlecht	Geografische Region	Ethnische Abstammung	Ethnie	BMI (kg/m <sup>2</sup> ) bei Studieneinschluss	SLEDAI-2K-Score zu Screening	OCS-Dosis zu Baseline	Resultat von Typ I IFN Gensignatur-Test	Alter bei Ausbruch der Erkrankung	ADA-Resultat
<b>Mortalität</b>											
<b>Gesamtüberleben</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	1,0000	1,0000	1,0000	1,0000	0,9980	0,9975	0,9990	1,0000	1,0000	1,0000	1,0000
<b>Morbidität</b>											
<b>BICLA-Ansprechrates</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	0,6382	0,2165	0,1845	0,2479	0,2555	0,8459	0,4277	0,6374	0,3106	0,4723	0,4555
<b>Zeit bis zum anhaltenden BICLA-Ansprechen bis Woche 52</b>											
TULIP-1+TULIP-2	0,5456	0,3904	0,5477	0,4802	0,2769	0,8602	0,9873	0,4803	0,1559	0,3279	0,5376
<b>SRI(4)-Ansprechrates</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	0,5200	<b>0,0344</b>	0,3684	0,1623	0,3594	0,8007	0,6110	0,7918	0,1599	0,7969	0,3215
<b>SRI(8)-Ansprechrates</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	0,4849	0,7362	0,6974	0,1065	0,2162	0,4759	0,6123	0,0578	<b>0,0201</b>	0,6776	0,4671
<b>BILAG-2004-Globaler-Score</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	N.B.	0,3265	0,3897	0,1071	0,2266	0,6664	0,7127	0,9361	<b>0,0034</b>	0,9223	<b>0,0364</b>
<b>BILAG-2004 – Allgemeine körperliche Verfassung</b>											
TULIP-1+TULIP-2	0,2980	N.B.	0,1300	0,3654	0,3332	0,9511	0,3617	0,8646	0,3072	0,2178	0,5258

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Altersgruppe	Geschlecht	Geografische Region	Ethnische Abstammung	Ethnie	BMI (kg/m <sup>2</sup> ) bei Studieneinschluss	SLEDAI-2K-Score zu Screening	OCS-Dosis zu Baseline	Resultat von Typ I IFN Gensignatur-Test	Alter bei Ausbruch der Erkrankung	ADA-Resultat
<b>BILAG-2004 – Haut und Schleimhäute</b>											
TULIP-1+TULIP-2	0,3142	0,7414	0,9258	0,4070	0,1173	0,1730	0,2246	0,3363	0,4851	0,6416	0,3635
<b>BILAG-2004 – Gehirn und Nervensystem</b>											
TULIP-1+TULIP-2	N.B.	0,9313	0,9036	0,9320	0,9677	0,1867	0,1274	0,9709	0,9961	N.B.	N.B.
<b>BILAG-2004 – Muskulatur und Skelett</b>											
TULIP-1+TULIP-2	0,6654	0,6711	0,0792	<b>0,0200</b>	0,4640	0,2382	0,5928	0,6692	0,2633	0,7328	0,4048
<b>BILAG-2004 – Herz und Lunge</b>											
TULIP-1+TULIP-2	N.B.	0,2929	0,7275	0,3182	0,5155	0,6538	0,3271	0,1224	0,7816	N.B.	0,6357
<b>BILAG-2004 – Verdauungstrakt</b>											
TULIP-1+TULIP-2	N.B.	N.B.	0,7794	0,9815	N.B.	N.B.	0,7933	0,9640	N.B.	0,9323	N.B.
<b>BILAG-2004 – Augen</b>											
TULIP-1+TULIP-2	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
<b>BILAG-2004 – Nieren</b>											
TULIP-1+TULIP-2	N.B.	0,6295	0,7374	0,7901	0,9815	0,6138	0,6265	0,5473	N.B.	0,5663	0,9630
<b>BILAG-2004 – Blut</b>											
TULIP-1+TULIP-2	N.B.	N.B.	N.B.	0,9036	0,9755	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
<b>BILAG-2004-Globaler-Score Verbesserung ≥15%<sup>a</sup></b>											
TULIP-1+TULIP-2	0,8536	0,7148	0,2081	0,4667	0,7877	0,2220	0,9488	0,6252	0,3286	0,6396	0,2271

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Altersgruppe	Geschlecht	Geografische Region	Ethnische Abstammung	Ethnie	BMI (kg/m <sup>2</sup> ) bei Studieneinschluss	SLEDAI-2K-Score zu Screening	OCS-Dosis zu Baseline	Resultat von Typ I IFN Gensignatur-Test	Alter bei Ausbruch der Erkrankung	ADA-Resultat
<b>Erhebliches klinisches Ansprechen (MCR)-Ansprechrate</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	0,2551	0,5382	0,9484	0,9429	0,2847	0,9093	0,8240	0,4796	0,2695	0,8353	0,5485
<b>Teilweises klinisches Ansprechen (PCR)-Ansprechrate</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	0,5309	0,9689	0,6388	0,2376	0,1620	0,1596	0,5929	0,3902	0,0584	0,2797	0,3208
<b>SLEDAI-2K-Gesamtscore</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	N.B.	0,2674	0,6573	0,0699	0,4662	0,3305	0,4729	0,4573	<b>0,0024</b>	0,3534	0,0912
TULIP SLE LTE	N.B.	0,4274	0,4335	N.B.	N.B.	N.B.	0,2724	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
<b>SLEDAI-2K Verbesserung (≥4 Punkte)</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	0,5369	<b>0,0399</b>	0,3589	0,2296	0,3408	0,7454	0,6865	0,5661	0,1384	0,7675	0,3022
<b>SLEDAI-2K Verbesserung (≥8 Punkte)</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	0,4801	0,7032	0,8503	0,1091	0,2168	0,4912	0,7109	0,0585	<b>0,0190</b>	0,6934	0,5021
<b>SLEDAI-2K – Gehirn und Nervensystem</b>											
TULIP-1+TULIP-2	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
<b>SLEDAI-2K – Herz und Lunge</b>											
TULIP-1+TULIP-2	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
<b>SLEDAI-2K – Blut und Fieber</b>											
TULIP-1+TULIP-2	N.B.	N.B.	0,7182	<b>0,0139</b>	0,8369	<b>0,0411</b>	0,9183	0,6448	N.B.	N.B.	N.B.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Altersgruppe	Geschlecht	Geografische Region	Ethnische Abstammung	Ethnie	BMI (kg/m <sup>2</sup> ) bei Studieneinschluss	SLEDAI-2K-Score zu Screening	OCS-Dosis zu Baseline	Resultat von Typ I IFN Gensignatur-Test	Alter bei Ausbruch der Erkrankung	ADA-Resultat
<b>SLEDAI-2K – Immunsystem</b>											
TULIP-1+TULIP-2	N.B.	0,5752	0,2761	0,4321	0,9969	0,7615	0,8494	0,3063	0,9470	0,4537	0,3162
<b>SLEDAI-2K – Haut und Schleimhäute</b>											
TULIP-1+TULIP-2	N.B.	0,1131	0,2983	<b>0,0097</b>	0,7300	0,2594	0,9001	<b>0,0255</b>	0,3239	N.B.	0,2038
<b>SLEDAI-2K – Muskulatur und Skelett</b>											
TULIP-1+TULIP-2	N.B.	N.B.	0,5034	0,1448	0,7150	0,2873	0,9562	0,8701	0,2384	0,5500	0,1915
<b>SLEDAI-2K – Nieren</b>											
TULIP-1+TULIP-2	N.B.	N.B.	0,2552	N.B.	0,4250	0,8938	N.B.	0,8517	N.B.	N.B.	N.B.
<b>SLEDAI-2K – Blutgefäße</b>											
TULIP-1+TULIP-2	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
<b>PGA VAS</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	N.B.	0,7793	0,9389	0,1337	0,0750	0,5325	0,8396	0,8303	<b>0,0185</b>	0,6674	0,3374
TULIP SLE LTE	N.B.	0,8076	0,9205	N.B.	N.B.	N.B.	0,9265	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
<b>Keine PGA-Verschlechterung (Veränderung &lt;0,3 Punkte)</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	<b>0,0371</b>	0,2117	0,2222	0,5245	0,9930	0,5031	0,2235	0,9359	0,7209	0,7038	0,9332
<b>Keine PGA-Verschlechterung (Veränderung &lt;0,45 Punkte)</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	<b>0,0468</b>	0,2477	0,2010	0,4363	0,9570	0,3053	0,2594	0,7157	0,7345	0,8951	0,9864

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Altersgruppe	Geschlecht	Geografische Region	Ethnische Abstammung	Ethnie	BMI (kg/m <sup>2</sup> ) bei Studieneinschluss	SLEDAI-2K-Score zu Screening	OCS-Dosis zu Baseline	Resultat von Typ I IFN Gensignatur-Test	Alter bei Ausbruch der Erkrankung	ADA-Resultat
<b>PtGA VAS</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	N.B.	0,3695	<b>0,0004</b>	<b>0,0090</b>	0,2811	<b>0,0119</b>	0,3673	0,7058	<b>0,0086</b>	0,9174	0,0849
<b>Zeit bis zum ersten BILAG-2004 Krankheitsschub</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	0,7298	0,9412	0,4388	0,7554	0,8225	0,3942	0,2298	0,1682	<b>0,0372</b>	0,8227	0,1217
<b>Annualisierte Schubrate</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	0,2141	0,5247	0,6816	0,8205	0,6120	0,1624	0,1852	0,3248	<b>0,0120</b>	0,7825	0,1709
<b>Kortikosteroid-Reduktion auf ≤7,5 mg Prednison/Tag</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	0,0853	0,6737	0,7141	0,7491	0,9254	0,9872	0,6352	N.B.	0,0596	0,6387	0,3602
<b>Zeit bis zur Kortikosteroid-Reduktion ≤7,5 mg Prednison/Tag</b>											
TULIP-1+TULIP-2	0,4693	0,1397	0,3730	0,6052	0,6611	0,1656	0,1898	N.B.	0,1237	0,4050	0,7215
<b>Anzahl der geschwollenen Gelenke</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	N.B.	0,7571	0,5631	0,2376	0,1023	0,2430	0,8981	0,5968	0,1889	0,0960	0,6138
<b>Anzahl der schmerzhaften Gelenke</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	N.B.	0,9921	0,1733	0,6240	0,4988	0,8973	0,6772	0,4450	0,1299	0,0624	0,6000
<b>Rückgang der Gelenksymptomatik um ≥50% (mindestens 6 schmerzhaft und geschwollene Gelenke zu Baseline)</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	<b>0,0392</b>	0,1311	0,4453	0,6664	0,9745	0,7009	0,4162	0,8976	0,3860	0,7887	0,3643
<b>Rückgang der Gelenksymptomatik um ≥50% (mindestens 8 schmerzhaft und geschwollene Gelenke zu Baseline)</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	0,2499	0,1642	0,8065	0,8752	0,5482	0,7425	0,2355	0,7971	0,8368	0,4218	0,3667

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Altersgruppe	Geschlecht	Geografische Region	Ethnische Abstammung	Ethnie	BMI (kg/m <sup>2</sup> ) bei Studieneinschluss	SLEDAI-2K-Score zu Screening	OCS-Dosis zu Baseline	Resultat von Typ I IFN Gensignatur-Test	Alter bei Ausbruch der Erkrankung	ADA-Resultat
<b>LLDAS-Ansprechrage</b>											
TULIP-1+TULIP-2	0,7241	0,3413	0,6234	0,4207	0,7500	0,7370	0,2241	0,3300	0,0525	0,8630	0,5933
<b>≥50% Reduktion des CLASI-Aktivitäts-Score</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	N.B.	0,0836	<b>0,0437</b>	0,1017	0,9490	0,3053	0,5568	<b>0,0159</b>	<b>0,0042</b>	0,9283	0,6813
<b>CLASI-Aktivitäts-Score-Reduktion</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	N.B.	0,8680	0,2693	<b>0,0038</b>	0,0540	<b>0,0199</b>	0,1074	0,4662	<b>&lt;0,0001</b>	N.B.	<b>0,0056</b>
<b>CLASI-Schadens-Score-Reduktion</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	N.B.	N.B.	<b>0,0442</b>	N.B.	0,1724	0,7400	0,5339	N.B.	0,7480	N.B.	N.B.
<b>SDI-Score</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	N.B.	0,7446	0,5837	0,9012	0,5109	0,2626	0,0552	0,7075	0,5119	N.B.	N.B.
TULIP SLE LTE	N.B.	0,7583	0,9281	N.B.	N.B.	N.B.	0,7502	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
<b>Fatigue (FACIT-F)</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	N.B.	0,6206	<b>0,0407</b>	0,2427	0,9160	0,5393	0,1399	0,4717	0,3517	0,8345	0,0614
<b>NRS Schmerz-Score</b>											
TULIP-1+TULIP-2	N.B.	0,8624	<b>0,0055</b>	0,1032	0,0804	<b>0,0430</b>	0,1477	0,0776	0,1807	0,1207	0,0984
<b>Schmerz-VAS</b>											
MUSE	N.B.	0,8025	N.B.	0,4918	0,9529	N.B.	0,9568	0,6454	0,5005	N.B.	N.B.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Altersgruppe	Geschlecht	Geografische Region	Ethnische Abstammung	Ethnie	BMI (kg/m <sup>2</sup> ) bei Studieneinschluss	SLEDAI-2K-Score zu Screening	OCS-Dosis zu Baseline	Resultat von Typ I IFN Gensignatur-Test	Alter bei Ausbruch der Erkrankung	ADA-Resultat
<b>EQ-5D VAS</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	0,9344	0,8117	<b>0,0066</b>	<b>0,0118</b>	0,5829	0,7693	0,7405	0,8514	0,1385	0,2763	<b>0,0224</b>
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>											
<b>Lupus-Lebensqualität (QoL) – Körperbild</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	N.B.	0,3075	0,1044	0,4695	0,2157	0,1871	0,1046	0,5333	0,2470	0,7142	N.B.
<b>Lupus-Lebensqualität (QoL) – Belastung für andere</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	0,1311	0,3139	0,3262	0,5640	0,0854	0,3280	0,7136	0,7702	0,6909	0,6771	0,3943
<b>Lupus-Lebensqualität (QoL) – emotionale Gesundheit</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	0,5492	0,9499	0,8551	0,8879	0,1388	0,8974	0,5351	0,5698	0,5430	0,7114	0,8121
<b>Lupus-Lebensqualität (QoL) – Fatigue</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	0,3084	0,3811	0,2387	0,8332	0,6678	0,5298	0,4516	0,9652	0,8332	0,7668	N.B.
<b>Lupus-Lebensqualität (QoL) – intime Beziehungen</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	N.B.	0,2121	0,6293	0,9071	0,0561	0,7196	0,4677	0,5674	0,4380	0,6044	N.B.
<b>Lupus-Lebensqualität (QoL) – Schmerzen</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	0,4477	0,8375	0,3191	0,3002	0,2098	0,4173	0,1950	0,5824	0,7553	<b>0,0287</b>	0,0846
<b>Lupus-Lebensqualität (QoL) – körperliche Gesundheit</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	0,8374	0,6514	0,3896	0,5747	0,2817	0,8754	0,8484	0,7550	0,3177	0,2274	0,0853

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Altersgruppe	Geschlecht	Geografische Region	Ethnische Abstammung	Ethnie	BMI (kg/m <sup>2</sup> ) bei Studieneinschluss	SLEDAI-2K-Score zu Screening	OCS-Dosis zu Baseline	Resultat von Typ I IFN Gensignatur-Test	Alter bei Ausbruch der Erkrankung	ADA-Resultat
<b>Lupus-Lebensqualität (QoL) – Planung</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	0,7751	0,9037	0,2477	0,4460	0,6495	0,8322	0,5278	0,9402	0,6512	0,3743	0,8203
<b>SF-36 MCS</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	0,5955	0,7584	0,9239	0,4270	0,5155	0,7369	0,0954	0,7000	0,6151	0,6002	0,6949
<b>SF-36 PCS</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	<b>0,0467</b>	0,8557	<b>0,0031</b>	0,0553	0,7331	0,1120	0,1285	0,3006	0,1624	0,8093	<b>0,0174</b>
<b>HAQ-Score</b>											
MUSE	N.B.	0,8055	N.B.	0,5464	0,8064	N.B.	0,9660	0,3478	0,8474	N.B.	N.B.
<b>HAQ-Score Verbesserung (≥0,22 Punkte)</b>											
MUSE	N.B.	0,3521	N.B.	0,3523	0,6336	N.B.	0,9542	0,2264	0,6115	N.B.	N.B.
<b>Verträglichkeit</b>											
<b>Jegliche UE</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	<b>0,0391</b>	0,5785	0,6762	<b>0,0204</b>	0,0994	0,7380	0,6824	0,2191	0,1330	0,1681	0,5660
TULIP SLE LTE	0,3818	0,2269	0,6844	N.B.	N.B.	N.B.	0,7204	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
<b>SUE</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	0,7698	0,5366	0,5465	0,6675	0,1947	0,4699	0,5642	0,6256	0,3108	0,4204	0,1035
TULIP SLE LTE	0,6702	0,4743	0,3787	N.B.	N.B.	N.B.	0,9716	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Altersgruppe	Geschlecht	Geografische Region	Ethnische Abstammung	Ethnie	BMI (kg/m <sup>2</sup> ) bei Studieneinschluss	SLEDAI-2K-Score zu Screening	OCS-Dosis zu Baseline	Resultat von Typ I IFN Gensignatur-Test	Alter bei Ausbruch der Erkrankung	ADA-Resultat
<b>Schwere UE</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	N.B.	0,8020	0,5271	0,7543	0,6554	0,5010	0,8474	0,9524	0,3798	0,9342	0,5959
TULIP SLE LTE	0,9864	0,6000	0,7754	N.B.	N.B.	N.B.	0,5239	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
<b>Nicht schwere UE</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	<b>0,0393</b>	0,5815	0,5002	<b>0,0093</b>	0,1073	0,5887	0,9298	0,1536	0,1382	0,1836	0,5968
TULIP SLE LTE	0,3863	0,2330	0,5558	N.B.	N.B.	N.B.	0,6588	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
<b>UE, die zum Abbruch der Behandlung führten</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	0,6585	N.B.	0,8411	0,6961	0,6498	0,8378	0,3902	0,5938	0,7914	0,8283	0,9815
TULIP SLE LTE	0,9889	0,9874	0,5707	N.B.	N.B.	N.B.	0,8943	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
<b>SUE, die zum Abbruch der Behandlung führten</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	0,5540	N.B.	0,5174	0,9430	0,4463	0,7675	0,2701	0,1552	0,3177	0,7734	0,7524
<b>UE, die zum Tod führten</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	N.B.	N.B.	N.B.	0,9827	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
TULIP SLE LTE	0,9996	0,9992	1,0000	N.B.	N.B.	N.B.	0,9999	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
<b>UE von speziellem Interesse – Anaphylaxie</b>											
TULIP-1+TULIP-2	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
TULIP SLE LTE	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Altersgruppe	Geschlecht	Geografische Region	Ethnische Abstammung	Ethnie	BMI (kg/m <sup>2</sup> ) bei Studieneinschluss	SLEDAI-2K-Score zu Screening	OCS-Dosis zu Baseline	Resultat von Typ I IFN Gensignatur-Test	Alter bei Ausbruch der Erkrankung	ADA-Resultat
<b>UE von speziellem Interesse – Herpes Zoster</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	N.B.	0,8709	0,3527	0,5169	0,6083	0,7903	0,0755	0,9748	0,8637	0,6570	0,5635
TULIP SLE LTE	0,9996	0,9501	0,1491	N.B.	N.B.	N.B.	0,6465	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
<b>UE von speziellem Interesse, die zum Abbruch der Behandlung führten – Herpes Zoster</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	N.B.	N.B.	0,9168	N.B.	0,9721	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	0,9918	N.B.
<b>UE von speziellem Interesse – Bösartiger Tumor</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	N.B.	N.B.	0,5408	N.B.	N.B.	0,7481	0,4996	0,2392	0,4688	N.B.	N.B.
TULIP SLE LTE	1,0000	0,9999	0,9844	N.B.	N.B.	N.B.	0,9936	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
<b>UE von speziellem Interesse – Hypersensitivität</b>											
TULIP-1+TULIP-2	0,9860	0,2557	0,6548	0,1475	0,9910	0,4732	0,8348	0,9695	0,2791	0,8555	N.B.
<b>UE von speziellem Interesse – Influenza</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	N.B.	0,4114	0,6406	0,5511	0,2262	0,5571	0,5673	0,5133	0,5791	N.B.	0,9295
TULIP SLE LTE	0,9891	0,6862	0,9408	N.B.	N.B.	N.B.	0,5042	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
<b>UE von speziellem Interesse – MACE</b>											
TULIP-1+TULIP-2	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
TULIP SLE LTE	0,9998	0,9995	0,9993	N.B.	N.B.	N.B.	0,9993	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
<b>UE von speziellem Interesse – Nicht opportunistische Infektion</b>											
TULIP-1+TULIP-2	0,8022	0,8864	0,4568	0,6127	0,7018	0,3740	0,7868	0,3839	0,3943	0,4115	0,4250

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Altersgruppe	Geschlecht	Geografische Region	Ethnische Abstammung	Ethnie	BMI (kg/m <sup>2</sup> ) bei Studienabschluss	SLEDAI-2K-Score zu Screening	OCS-Dosis zu Baseline	Resultat von Typ I IFN Gensignatur-Test	Alter bei Ausbruch der Erkrankung	ADA-Resultat
TULIP SLE LTE	0,5329	0,4022	0,8188	N.B.	N.B.	N.B.	0,2901	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
<b>UE von speziellem Interesse – Opportunistische Infektion</b>											
TULIP-1+TULIP-2	N.B.	N.B.	N.B.	0,4402	N.B.	0,2603	N.B.	0,3554	N.B.	N.B.	0,3015
TULIP SLE LTE	1,0000	1,0000	0,9959	N.B.	N.B.	N.B.	0,9964	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
<b>UE von speziellem Interesse – Tuberkulose (inklusive latente TB)</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	N.B.	N.B.	0,4789	0,9441	0,7462	0,9987	0,4661	0,5117	0,8206	N.B.	N.B.
TULIP SLE LTE	0,9941	0,9997	0,8347	N.B.	N.B.	N.B.	0,4722	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
<b>UE von speziellem Interesse – Vaskulitis</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	N.B.	N.B.	N.B.	0,9699	0,8873	N.B.	0,8161	0,9312	N.B.	0,7903	0,9512
TULIP SLE LTE	N.B.	0,9996	0,9994	N.B.	N.B.	N.B.	0,9993	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
<b>SUE von speziellem Interesse – Anaphylaxie</b>											
TULIP-1+TULIP-2	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
TULIP SLE LTE	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
<b>SUE von speziellem Interesse – Herpes Zoster</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	N.B.	N.B.	N.B.	0,8452	N.B.	N.B.	N.B.	0,9574	N.B.	N.B.	N.B.
TULIP SLE LTE	0,9997	1,0000	1,0000	N.B.	N.B.	N.B.	0,9999	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
<b>SUE von speziellem Interesse – Influenza</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	N.B.	N.B.	N.B.	0,2077	0,2447	0,1999	0,5807	0,5143	N.B.	N.B.	0,6872

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Altersgruppe	Geschlecht	Geografische Region	Ethnische Abstammung	Ethnie	BMI (kg/m <sup>2</sup> ) bei Studieneinschluss	SLEDAI-2K-Score zu Screening	OCS-Dosis zu Baseline	Resultat von Typ I IFN Gensignatur-Test	Alter bei Ausbruch der Erkrankung	ADA-Resultat
TULIP SLE LTE	1,0000	1,0000	1,0000	N.B.	N.B.	N.B.	0,9963	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
<b>SUE von speziellem Interesse – MACE</b>											
TULIP-1+TULIP-2	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
TULIP SLE LTE	0,9998	0,9995	0,9993	N.B.	N.B.	N.B.	0,9993	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
<b>SUE von speziellem Interesse – Bösartiger Tumor</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	N.B.	N.B.	0,6049	N.B.	N.B.	0,6189	0,2758	0,6292	0,5570	N.B.	N.B.
TULIP SLE LTE	0,9999	0,9999	0,9962	N.B.	N.B.	N.B.	0,9963	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
<b>SUE von speziellem Interesse – Hypersensitivität</b>											
TULIP-1+TULIP-2	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
<b>SUE von speziellem Interesse – Nicht opportunistische Infektion</b>											
TULIP-1+TULIP-2	0,8022	0,8864	0,4568	0,6127	0,7018	0,3740	0,7868	0,3839	0,3943	0,4115	0,4250
TULIP SLE LTE	0,9877	0,4782	0,1307	N.B.	N.B.	N.B.	0,6772	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
<b>SUE von speziellem Interesse – Opportunistische Infektion</b>											
TULIP-1+TULIP-2	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
TULIP SLE LTE	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
<b>SUE von speziellem Interesse – Tuberkulose (inklusive latente TB)</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
TULIP SLE LTE	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Altersgruppe	Geschlecht	Geografische Region	Ethnische Abstammung	Ethnie	BMI (kg/m <sup>2</sup> ) bei Studieneinschluss	SLEDAI-2K-Score zu Screening	OCS-Dosis zu Baseline	Resultat von Typ I IFN Gensignatur-Test	Alter bei Ausbruch der Erkrankung	ADA-Resultat
<b>SUE von speziellem Interesse – Vaskulitis</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	N.B.	N.B.	N.B.	0,7936	N.B.	N.B.	0,9971	0,8896	N.B.	N.B.	N.B.
TULIP SLE LTE	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
<b>Schwere UE von speziellem Interesse – Anaphylaxie</b>											
TULIP-1+TULIP-2	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
TULIP SLE LTE	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
<b>Schwere UE von speziellem Interesse – Herpes Zoster</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	N.B.	N.B.	N.B.	0,7916	0,9936	0,9114	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
TULIP SLE LTE	0,9997	0,9999	1,0000	N.B.	N.B.	N.B.	0,9999	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
<b>Schwere UE von speziellem Interesse – Influenza</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	N.B.	N.B.	N.B.	0,3149	0,3623	0,3046	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
TULIP SLE LTE	1,0000	1,0000	1,0000	N.B.	N.B.	N.B.	0,9961	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
<b>Schwere UE von speziellem Interesse – MACE</b>											
TULIP-1+TULIP-2	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
TULIP SLE LTE	0,9998	0,9995	0,9993	N.B.	N.B.	N.B.	0,9993	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
<b>Schwere UE von speziellem Interesse – Bösartiger Tumor</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
TULIP SLE LTE	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Altersgruppe	Geschlecht	Geografische Region	Ethnische Abstammung	Ethnie	BMI (kg/m <sup>2</sup> ) bei Studieneinschluss	SLEDAI-2K-Score zu Screening	OCS-Dosis zu Baseline	Resultat von Typ I IFN Gensignatur-Test	Alter bei Ausbruch der Erkrankung	ADA-Resultat
<b>Schwere UE von speziellem Interesse – Hypersensitivität</b>											
TULIP-1+TULIP-2	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
<b>Schwere UE von speziellem Interesse – Nicht opportunistische Infektion</b>											
TULIP-1+TULIP-2	N.B.	N.B.	0,4892	0,6040	0,8686	0,9738	0,8296	0,9337	0,3684	0,8022	0,2911
TULIP SLE LTE	0,9880	0,9902	0,6578	N.B.	N.B.	N.B.	0,9324	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
<b>Schwere UE von speziellem Interesse – Opportunistische Infektion</b>											
TULIP-1+TULIP-2	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
TULIP SLE LTE	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
<b>Schwere UE von speziellem Interesse – Tuberkulose (inklusive latente TB)</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
TULIP SLE LTE	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
<b>Schwere UE von speziellem Interesse – Vaskulitis</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
TULIP SLE LTE	N.B.	0,9996	0,9994	N.B.	N.B.	N.B.	0,9993	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
<b>Nicht schwere UE von speziellem Interesse – Anaphylaxie</b>											
TULIP-1+TULIP-2	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
TULIP SLE LTE	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Altersgruppe	Geschlecht	Geografische Region	Ethnische Abstammung	Ethnie	BMI (kg/m <sup>2</sup> ) bei Studieneinschluss	SLEDAI-2K-Score zu Screening	OCS-Dosis zu Baseline	Resultat von Typ I IFN Gensignatur-Test	Alter bei Ausbruch der Erkrankung	ADA-Resultat
<b>Nicht schwere UE von speziellem Interesse – Herpes Zoster</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	N.B.	0,7868	0,4277	0,4612	0,6632	0,7453	0,0957	0,7975	0,9550	0,7330	0,5067
TULIP SLE LTE	0,9997	0,9286	0,1140	N.B.	N.B.	N.B.	0,7358	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
<b>Nicht schwere UE von speziellem Interesse – Influenza</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	N.B.	0,3712	0,5260	0,4285	0,2730	0,7075	0,6774	0,6017	0,6816	N.B.	0,9873
TULIP SLE LTE	0,9890	0,7125	0,8855	N.B.	N.B.	N.B.	0,6521	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
<b>Nicht schwere UE von speziellem Interesse – MACE</b>											
TULIP-1+TULIP-2	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
TULIP SLE LTE	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
<b>Nicht schwere UE von speziellem Interesse – Bösartiger Tumor</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	N.B.	N.B.	0,6333	N.B.	N.B.	N.B.	0,5994	0,2471	0,5730	N.B.	N.B.
TULIP SLE LTE	1,0000	0,9999	0,9844	N.B.	N.B.	N.B.	0,9936	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
<b>Nicht schwere UE von speziellem Interesse – Hypersensitivität</b>											
TULIP-1+TULIP-2	0,9860	0,2557	0,6548	0,1475	0,9910	0,4732	0,8348	0,9695	0,2791	0,8555	N.B.
<b>Nicht schwere UE von speziellem Interesse – Nicht opportunistische Infektion</b>											
TULIP-1+TULIP-2	0,5241	0,5875	0,9318	0,8284	0,5751	0,2012	0,9958	0,6597	0,8507	0,1899	0,7650
TULIP SLE LTE	0,5202	0,3478	0,9672	N.B.	N.B.	N.B.	0,3127	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Altersgruppe	Geschlecht	Geografische Region	Ethnische Abstammung	Ethnie	BMI (kg/m <sup>2</sup> ) bei Studieneinschluss	SLEDAI-2K-Score zu Screening	OCS-Dosis zu Baseline	Resultat von Typ I IFN Gensignatur-Test	Alter bei Ausbruch der Erkrankung	ADA-Resultat
<b>Nicht schwere UE von speziellem Interesse – Opportunistische Infektion</b>											
TULIP-1+TULIP-2	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
TULIP SLE LTE	1,0000	1,0000	0,9959	N.B.	N.B.	N.B.	0,9964	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
<b>Nicht schwere UE von speziellem Interesse – Tuberkulose (inklusive latente TB)</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	N.B.	N.B.	0,4789	0,9441	0,7462	0,9987	0,4661	0,5117	0,8206	N.B.	N.B.
TULIP SLE LTE	0,9941	0,9997	0,8347	N.B.	N.B.	N.B.	0,4722	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
<b>Nicht schwere UE von speziellem Interesse – Vaskulitis</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	N.B.	N.B.	N.B.	0,9699	0,8873	N.B.	0,8161	0,9312	N.B.	0,7903	0,9512
TULIP SLE LTE	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
<b>Flares, jeglicher Schweregrad</b>											
TULIP-1+TULIP-2	0,0914	0,0986	0,0578	0,6236	0,4966	0,7235	<b>0,0266</b>	0,8126	0,7446	0,3932	0,0726
<b>Flares, mild/moderat</b>											
TULIP-1+TULIP-2	0,0814	0,2377	0,0629	0,7073	0,5487	0,6807	<b>0,0343</b>	0,9780	0,8804	0,5228	0,1715
<b>Flares, schwer</b>											
TULIP-1+TULIP-2	N.B.	0,7661	0,5206	0,4840	0,8507	0,3556	0,4412	0,7177	0,8157	0,5733	0,3707
<b>C-SSRS</b>											
TULIP-1+TULIP-2	N.B.	0,7326	0,2547	0,5961	0,5259	0,7391	0,4128	0,9939	0,3328	0,2164	N.B.



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Altersgruppe	Geschlecht	Geografische Region	Ethnische Abstammung	Ethnie	BMI (kg/m <sup>2</sup> ) bei Studieneinschluss	SLEDAI-2K-Score zu Screening	OCS-Dosis zu Baseline	Resultat von Typ I IFN Gensignatur-Test	Alter bei Ausbruch der Erkrankung	ADA-Resultat
<b>PHQ-8</b>											
TULIP-1+TULIP-2	0,6047	0,6670	0,3016	0,2877	0,9096	0,8121	<b>0,0290</b>	0,8721	0,7245	0,7547	0,4807
<b>UE nach SOC und PT</b>											
<b>SOC: Erkrankungen des Immunsystems</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	0,7810	0,4897	0,9091	0,5740	0,9139	0,9226	0,2242	0,9538	0,0753	0,7856	0,1547
TULIP SLE LTE	0,9845	0,1401	0,8885	N.B.	N.B.	N.B.	0,3192	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
<b>SOC: Erkrankungen des Immunsystems, PT: Überempfindlichkeit</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	0,9860	0,2557	0,6548	0,2157	0,9910	0,4732	0,8348	0,9695	0,2791	0,8555	N.B.
TULIP SLE LTE	0,9925	0,1871	0,9904	N.B.	N.B.	N.B.	0,9139	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
<b>SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen, PT: Arthralgie</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	0,0900	0,7729	0,2562	0,1050	0,9646	0,1423	<b>0,0480</b>	0,4359	0,0908	0,7789	0,0951
TULIP SLE LTE	0,0813	0,9879	0,9849	N.B.	N.B.	N.B.	<b>0,0079</b>	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
<b>SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	0,7557	0,7373	0,2272	0,8844	0,8053	<b>0,0206</b>	0,4058	0,1772	0,5349	0,7457	0,9393
TULIP SLE LTE	0,5287	0,4059	0,8015	N.B.	N.B.	N.B.	0,2977	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
<b>SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen, PT: Bronchitis</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	0,3190	0,8862	0,3335	0,5134	0,2509	0,1002	<b>0,0316</b>	0,1399	0,7463	0,3943	0,0766
TULIP SLE LTE	0,4815	0,9846	0,0912	N.B.	N.B.	N.B.	<b>0,0035</b>	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Altersgruppe	Geschlecht	Geografische Region	Ethnische Abstammung	Ethnie	BMI (kg/m <sup>2</sup> ) bei Studieneinschluss	SLEDAI-2K-Score zu Screening	OCS-Dosis zu Baseline	Resultat von Typ I IFN Gensignatur-Test	Alter bei Ausbruch der Erkrankung	ADA-Resultat
<b>SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen, PT: Herpes Zoster</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	N.B.	0,8709	0,3527	0,5169	0,6083	0,7903	0,0755	0,9748	0,8637	0,6570	0,5635
TULIP SLE LTE	0,9996	0,9137	0,1259	N.B.	N.B.	N.B.	0,7000	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
<b>SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen, PT: Infektion der oberen Atemwege</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	0,9931	0,7078	0,9975	0,5035	0,2255	0,4971	0,7974	0,5275	0,7969	0,8492	0,4078
TULIP SLE LTE	0,9813	0,7566	0,9618	N.B.	N.B.	N.B.	0,8769	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
<b>SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen, PT: Atemwegsinfektion</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	N.B.	0,2600	0,2401	0,8541	0,1071	0,7517	0,6822	0,8287	0,9103	0,8256	N.B.
TULIP SLE LTE	0,9996	0,4277	0,9920	N.B.	N.B.	N.B.	0,9909	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
<b>SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen, PT: Nasopharyngitis</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	0,7682	0,1511	0,5451	0,4849	0,2428	0,6252	0,8988	0,8838	0,2460	0,6799	0,1518
TULIP SLE LTE	0,9804	0,1030	0,1661	N.B.	N.B.	N.B.	0,8859	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
<b>SOC: Gefäßerkrankungen</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	0,6039	0,4853	0,6516	0,9616	0,2372	0,6841	0,3577	0,4758	0,8568	0,7939	0,7741
<b>SOC: Augenerkrankungen</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	0,9019	0,3999	0,7557	0,4491	0,6504	0,5974	0,8165	0,1187	0,9861	0,5651	0,5821
<b>SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen, PT: Schmerz in einer Extremität</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	N.B.	0,7929	0,9136	0,9037	0,2983	0,2454	0,4977	0,9497	0,4343	0,7086	0,8823

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Altersgruppe	Geschlecht	Geografische Region	Ethnische Abstammung	Ethnie	BMI (kg/m <sup>2</sup> ) bei Studieneinschluss	SLEDAI-2K-Score zu Screening	OCS-Dosis zu Baseline	Resultat von Typ I IFN Gensignatur-Test	Alter bei Ausbruch der Erkrankung	ADA-Resultat
<b>SOC: Gefäßerkrankungen, PT: Hypertonie</b>											
TULIP-1+TULIP-2+MUSE	0,4811	0,4137	0,2233	0,4546	0,9918	0,9055	0,2311	0,3130	0,6100	0,8800	0,7250
<b>SOC: Herzerkrankungen</b>											
TULIP SLE LTE	0,9879	0,1604	0,0641	N.B.	N.B.	N.B.	<b>0,0356</b>	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
<b>SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, PT: Dyspepsie</b>											
TULIP SLE LTE	0,9930	0,9927	0,9921	N.B.	N.B.	N.B.	0,9887	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
<b>SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, PT: Gastritis</b>											
TULIP SLE LTE	0,9997	0,9928	0,9913	N.B.	N.B.	N.B.	0,1970	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
<b>SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, PT: Husten</b>											
TULIP SLE LTE	0,9897	0,9874	0,1402	N.B.	N.B.	N.B.	0,3995	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
<b>Schwere UE nach SOC und PT</b>											
<b>SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen, PT: Systemischer Lupus erythematodes</b>											
TULIP SLE LTE	0,9997	0,9913	0,3236	N.B.	N.B.	N.B.	0,8681	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Altersgruppe	Geschlecht	Geografische Region	Ethnische Abstammung	Ethnie	BMI (kg/m <sup>2</sup> ) bei Studieneinschluss	SLEDAI-2K-Score zu Screening	OCS-Dosis zu Baseline	Resultat von Typ I IFN Gensignatur-Test	Alter bei Ausbruch der Erkrankung	ADA-Resultat
<p>a: Das beobachtete Maximum für die Studie TULIP-1 betrug 40 Punkte, für die Studie TULIP-2 33 Punkte. Für die Meta-Analyse wurde das globale Maximum verwendet.                      ADA: <i>Anti-drug Antibodies</i>; BICLA: <i>BILAG-based Composite Lupus Assessment</i>; BILAG: <i>British Isles Lupus Assessment Group of SLE Clinics</i>; BMI: <i>Body Mass Index</i>; C-SSRS: <i>Columbia Suicide Severity Rating Scale</i>; CLASI: <i>Cutaneous Lupus Disease Area and Severity Index</i>; EQ-5D VAS: <i>Visuelle Analogskala des EuroQol-5-Dimensionen-Fragebogens</i>; FACIT-F: <i>Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue</i>; HAQ: <i>Health Assessment Questionnaire</i>; IFN: <i>Interferon</i>; ITT: <i>Intention to Treat</i>; LLDAS: <i>Lupus Low Disease Activity State</i>; LTE: <i>Long-term Extension</i>; MACE: <i>Major Adverse Cardiac Event</i>; MCR: <i>Major Clinical Response</i>; MCS: <i>Mental Component Score</i>; N.B.: <i>Nicht berechenbar</i>; NRS: <i>Numeric Rating Scale</i>; OCS: <i>Orales Kortikosteroid</i>; PCR: <i>Partial Clinical Response</i>; PCS: <i>Physical Component Score</i>; PGA: <i>Physician Global Assessment</i>; PHQ-8: <i>Personal Health Questionnaire Depression Scale-8</i>; PT: <i>Preferred Terms</i> nach MedDRA; PtGA: <i>Patient Global Assessment</i>; QoL: <i>Lebensqualität</i>; RCT: <i>Randomisierte kontrollierte Studie</i>; SDI: <i>Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index</i>; SF-36: <i>Short Form 36</i>; SLE: <i>Systemischer Lupus erythematodes</i>; SLEDAI: <i>Systemischer Lupus erythematodes Krankheitsaktivitäts-Index</i>; SLEDAI-2K: <i>SLEDAI – Revised Version</i>; SOC: <i>System Organ Class</i> nach MedDRA; SUE: <i>Schwerwiegendes UE</i>; TB: <i>Tuberkulose</i>; UE: <i>Unerwünschtes Ereignis</i>; VAS: <i>Visuelle Analogskala</i>.</p>											

*Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.*

*Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.*

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.*

*Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.*

#### 4.3.1.3.2.1 Gesamtüberleben

Für diesen Endpunkt ergeben sich keine signifikanten Interaktionen.

#### 4.3.1.3.2.2 BICLA

Für diesen Endpunkt ergeben sich keine signifikanten Interaktionen.

#### 4.3.1.3.2.3 SRI

Tabelle 4-249: Ansprechrate für SRI(4) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zu Woche 52 (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population)

Endpunkt Studie Subgruppenfaktor Ausprägung	Anifrolumab-Arm		zVT-Arm		Behandlungseffekt  RR [95%-KI]; p-Wert	Inter- aktions p-Wert
	N	n (%)	N	n (%)		
<b>SRI(4)-Ansprechrate</b>						
<b>TULIP-1+TULIP-2+MUSE</b>						
<b>Geschlecht</b>						
männlich	33	17 (51,5)	34	20 (58,8)	0,88 [0,59; 1,32] 0,5377	<b>0,0344</b>

Endpunkt Studie Subgruppenfaktor Ausprägung	Anifrolumab-Arm		zVT-Arm		Behandlungseffekt  RR [95%-KI]; p-Wert	Inter- aktions p-Wert
	N	n (%)	N	n (%)		
weiblich	426	233 (54,7)	434	168 (38,7)	<b>1,40 [1,21; 1,63] &lt;0,0001</b>	
RR, OR und RD wurden mittels Mantel-Haenszel Methode berechnet. KIs und p-Werte wurden mittels Normalapproximation (Wald) berechnet. Die Responderraten (%), die Risikodifferenz und 95%-KI wurden mittels eines Cochran-Mantel-Haenszel-Modells berechnet. ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; OCS: Orales Kortikosteroid; OR: <i>Odds Ratio</i> ; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SLEDAI: Systemischer Lupus erythematodes Krankheitsaktivitäts-Index; SLEDAI-2K: SLEDAI – <i>Revised Version</i> ; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.						

Für die Meta-Analyse TULIP-1+TULIP-2+MUSE ist das Ergebnis des Interaktionstests für SRI(4) in der ITT-Population für den Subgruppenfaktor Geschlecht statistisch signifikant ( $p=0,0344$ ). Da der Effekt der einzig statistisch signifikanten Subgruppenkategorie gleichgerichtet mit dem Effekt auf Ebene der Gesamtmenge ist, wird von einer zufälligen Abweichung in der anderen Kategorie und nicht von einer fazitrelevanten Effektmodifikation ausgegangen.

Tabelle 4-250: Ansprechrate für SRI(8) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zu Woche 52 (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente)

Endpunkt Studie Subgruppenfaktor Ausprägung	Anifrolumab-Arm		zVT-Arm		Behandlungseffekt  RR [95%-KI]; p-Wert	Inter- aktions p-Wert
	N	n (%)	N	n (%)		
<b>SRI(8)-Ansprechrate</b>						
<b>TULIP-1+TULIP-2+MUSE</b>						
<b>OCS-Dosis zu Baseline</b>						
<10 mg/Tag	140	31 (22,1)	136	24 (17,6)	1,23 [0,76; 2,00] 0,3902	<b>0,0139</b>
≥10 mg/Tag	160	58 (36,3)	171	22 (12,9)	<b>2,80 [1,80; 4,37] &lt;0,0001</b>	
RR, OR und RD wurden mittels Mantel-Haenszel Methode berechnet. KIs und p-Werte wurden mittels Normalapproximation (Wald) berechnet. Die Responderraten (%), die Risikodifferenz und 95%-KI wurden mittels eines Cochran-Mantel-Haenszel-Modells berechnet. ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; OCS: Orales Kortikosteroid; OR: <i>Odds Ratio</i> ; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SLEDAI: Systemischer Lupus erythematodes Krankheitsaktivitäts-Index; SLEDAI-2K: SLEDAI – <i>Revised Version</i> ; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.						

Tabelle 4-251: Ansprechrate für SRI(8) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zu Woche 52 (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population)

Endpunkt Studie Subgruppenfaktor Ausprägung	Anifrolumab-Arm		zVT-Arm		Behandlungseffekt  RR [95%-KI]; p-Wert	Inter- aktions p-Wert
	N	n (%)	N	n (%)		
<b>SRI(8)-Ansprechrate</b>						
<b>TULIP-1+TULIP-2+MUSE</b>						
<b>Resultat von Typ I IFN Gensignatur-Test</b>						
niedrig	81	15 (18,5)	85	18 (21,2)	0,88 [0,47; 1,63] 0,6790	<b>0,0201</b>
hoch	357	118 (33,1)	358	60 (16,8)	<b>1,95 [1,48; 2,57]</b> <b>&lt;0,0001</b>	
RR, OR und RD wurden mittels Mantel-Haenszel Methode berechnet. KIs und p-Werte wurden mittels Normalapproximation (Wald) berechnet. Die Responderraten (%), die Risikodifferenz und 95%-KI wurden mittels eines Cochran-Mantel-Haenszel-Modells berechnet. IFN: Interferon; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; OCS: Orales Kortikosteroid; OR: <i>Odds Ratio</i> ; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SLEDAI: Systemischer Lupus erythematoses Krankheitsaktivitäts-Index; SLEDAI-2K: SLEDAI – <i>Revised Version</i> ; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.						

Für die Meta-Analyse TULIP-1+TULIP-2+MUSE ist das Ergebnis des Interaktionstests für SRI(8) für die folgenden Subgruppenfaktoren statistisch signifikant:

In der Population der nur mit in Deutschland zugelassenen Medikamenten behandelten PatientInnen, für den Subgruppenfaktor OCS-Dosis zu Baseline ( $p=0,0139$ ). Da der Effekt der einzig statistisch signifikanten Subgruppenkategorie gleichgerichtet mit dem Effekt auf Ebene der Gesamtmenge ist, wird von einer zufälligen Abweichung in der anderen Kategorie und nicht von einer fazitrelevanten Effektmodifikation ausgegangen.

Für die ITT-Population ergibt sich ein statistisch signifikanter Interaktionstest für die Subgruppe Resultat von Typ I IFN Gensignatur-Test ( $p=0,0201$ ): Da der Effekt der einzig statistisch signifikanten Subgruppenkategorien gleichgerichtet mit dem Effekt auf Ebene der Gesamtmenge ist, wird von einer zufälligen Abweichung in der anderen Kategorie und nicht von einer fazitrelevanten Effektmodifikation ausgegangen.

#### 4.3.1.3.2.4 BILAG-2004

Für den Endpunkt erhebliches klinisches Ansprechen (MCR)-Ansprechrate ergeben sich keine signifikanten Interaktionen.

Für den Endpunkt teilweises klinisches Ansprechen (PCR)-Ansprechrate ergeben sich keine signifikanten Interaktionen.

Für die Analyse der BILAG-2004 15%-Verbesserung ergeben sich keine statistisch signifikanten Interaktionen.

Tabelle 4-252: Veränderung des BILAG-2004-Globaler-Scores (MMRM-Analyse) im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente)

Endpunkt Studie Subgruppen- faktor Ausprägung	Anifrolumab -Arm		zVT-Arm		Behandlungseffekt		Inter- aktions p-Wert
	N	Adj. Ver- ände- rung MW (SE)	N	Adj. Ver- ände- rung MW (SE)	Veränderung adj. MW (SE) [95%-KI] p-Wert	Hedges' g (SE) [95%-KI] p-Wert	
<b>BILAG-2004-Globaler-Score</b>							
<b>TULIP-1+TULIP-2+MUSE</b>							
<b>Resultat von Typ I IFN Gensignatur-Test</b>							
niedrig	59	-9,10 (0,67)	67	-9,76 (0,63)	0,66 (0,91) [-1,13; 2,45] 0,4676	0,13 (0,18) [-0,22; 0,48] 0,4766	<b>0,0083</b>
hoch	255	-10,29 (0,36)	252	-8,24 (0,36)	<b>-2,05 (0,49)</b> <b>[-3,01; -1,10]</b> <b>&lt;0,0001</b>	<b>-0,36 (0,09)</b> <b>[-0,53; -0,18]</b> <b>&lt;0,0001</b>	
<p>Ein MMRM wurde mit fixen Effekten für die Baseline-Werte, Behandlungsgruppe, Visite, Interaktion zwischen Behandlung und Visite berechnet.  N ist definiert als Anzahl Patienten im MMRM-Modell, d.h. Patienten mit vorhandenen Baseline-Werten und zumindest einem vorhandenen post-Baseline-Wert.  Eine approximierete SD wurde für jeden Arm berechnet, basierend auf dem SE vom LS mean um eine gepoolte SD für Hedges' g zu erhalten.  BILAG: <i>British Isles Lupus Assessment Group of SLE Clinics</i>; IFN: Interferon; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; LS: <i>Least Squares</i>; MMRM: <i>Mixed Model Repeated Measurement</i>; MW: Mittelwert; OCS: Orales Kortikosteroid; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SLEDAI: Systemischer Lupus erythematodes Krankheitsaktivitäts-Index; SLEDAI-2K: SLEDAI – <i>Revised Version</i>; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.</p>							



Tabelle 4-253: Veränderung des BILAG-2004-Globaler-Scores (MMRM-Analyse) im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population)

Endpunkt Studie Subgruppen- faktor Ausprägung	Anifrolumab -Arm		zVT-Arm		Behandlungseffekt		Inter- aktions p-Wert
	N	Adj. Ver- ände- rung MW (SE)	N	Adj. Ver- ände- rung MW (SE)	Veränderung adj. MW (SE) [95%-KI] p-Wert	Hedges' g (SE) [95%-KI] p-Wert	
<b>BILAG-2004-Globaler-Score</b>							
<b>TULIP-1+TULIP-2+MUSE</b>							
<b>Resultat von Typ I IFN Gensignatur-Test</b>							
niedrig	86	-9,54 (0,60)	90	-10,01 (0,59)	0,47 (0,82) [-1,15; 2,09] 0,5675	0,08 (0,15) [-0,21; 0,38] 0,5751	<b>0,0034</b>
hoch	372	-10,46 (0,30)	375	-8,24 (0,31)	<b>-2,22 (0,41)</b> <b>[-3,01; -1,42]</b> <b>&lt;0,0001</b>	<b>-0,38 (0,07)</b> <b>[-0,52; -0,23]</b> <b>&lt;0,0001</b>	
<b>ADA-Resultat</b>							
negativ	427	-10,35 (0,30)	426	-8,80 (0,30)	<b>-1,55 (0,38)</b> <b>[-2,29; -0,80]</b> <b>&lt;0,0001</b>	<b>-0,25 (0,07)</b> <b>[-0,38; -0,11]</b> <b>0,0003</b>	<b>0,0364</b>
positiv jederzeit	31	-13,01 (1,65)	39	-8,36 (1,45)	<b>-4,64 (1,43)</b> <b>[-7,50; -1,78]</b> <b>0,0019</b>	<b>-0,50 (0,24)</b> <b>[-0,98; -0,02]</b> <b>0,0396</b>	
<p>Ein MMRM wurde mit fixen Effekten für die Baseline-Werte, Behandlungsgruppe, Visite, Interaktion zwischen Behandlung und Visite berechnet.</p> <p>N ist definiert als Anzahl Patienten im MMRM-Model, d.h. Patienten mit vorhandenen Baseline-Werten und zumindest einem vorhandenen post-Baseline-Wert.</p> <p>Eine approximierete SD wurde für jeden Arm berechnet, basierend auf dem SE vom LS mean um eine gepoolte SD für Hedges'g zu erhalten.</p> <p>ADA: <i>Anti-drug Antibodies</i>; BILAG: <i>British Isles Lupus Assessment Group of SLE Clinics</i>; IFN: Interferon; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; LS: <i>Least Squares</i>; MMRM: <i>Mixed Model Repeated Measurement</i>; MW: Mittelwert; OCS: Orales Kortikosteroid; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SLEDAI: Systemischer Lupus erythematodes Krankheitsaktivitäts-Index; SLEDAI-2K: SLEDAI – Revised Version; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.</p>							

In der Meta-Analyse TULIP-1+TULIP-2+MUSE ist das Ergebnis des Interaktionstests für BILAG-2004-Globaler-Score in den folgenden Subgruppen signifikant:

In der Population der nur mit in Deutschland zugelassenen Medikamenten behandelten PatientInnen, für den Subgruppenfaktor Resultat von Typ I IFN Gensignatur-Test (p=0,0083): Da die Effekte der einzig signifikanten Subgruppenkategorien nicht klinisch relevant sind, wird von einer zufälligen Abweichung in der anderen Kategorie und nicht von einer fazitrelevanten Effektmodifikation ausgegangen.

In der ITT-Population ergibt sich für den Subgruppenfaktor Resultat von Typ I IFN Gensignatur-Test eine signifikante Subgruppeninteraktion ( $p=0,0034$ ): Da der Effekt der einzig klinisch relevanten Subgruppenkategorie gleichgerichtet mit dem Effekt auf Ebene der Gesamtmenge ist, wird von einer zufälligen Abweichung in der anderen Kategorie und nicht von einer fazitrelevanten Effektmodifikation ausgegangen. Ebenso in der Subgruppe ADA-Resultat ( $p=0,0364$ ): Da die Effekte der einzelnen Subgruppenkategorien gleichgerichtet und nicht klinisch relevant sind, ist die mögliche Interaktion nicht fazitrelevant.

Tabelle 4-254: Rate der PatientInnen mit BILAG-2004 (A und B) nach Organsystem aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zu Woche 52 (TULIP-1+TULIP-2, ITT-Population)

Endpunkt Studie Subgruppenfaktor Ausprägung	Anifrolumab-Arm		zVT-Arm		Behandlungseffekt  RR [95%-KI]; p-Wert	Inter- aktions p-Wert
	N	n (%)	N	n (%)		
<b>BILAG-2004 – Muskulatur und Skelett</b>						
<b>TULIP-1+TULIP-2</b>						
<b>Ethnische Abstammung</b>						
kaukasisch	235	51 (21,7)	244	44 (18,0)	1,20 [0,84; 1,73] 0,3148	<b>0,0200</b>
Schwarz oder Afroamerikanisch	46	6 (13,0)	48	17 (35,4)	<b>0,35 [0,15; 0,82] 0,0154</b>	
andere	71	10 (14,1)	66	14 (21,2)	0,66 [0,32; 1,39] 0,2792	
RR, OR und RD wurden mittels Mantel-Haenszel Methode berechnet. KIs und p-Werte wurden mittels Normalapproximation (Wald) berechnet. Die Responderraten (%), die Risikodifferenz und 95%-KI wurden mittels eines Cochran-Mantel-Haenszel-Modells berechnet. BILAG: <i>British Isles Lupus Assessment Group of SLE Clinics</i> ; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; OCS: Orales Kortikosteroid; OR: <i>Odds Ratio</i> ; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SLEDAI: Systemischer Lupus erythematodes Krankheitsaktivitäts-Index; SLEDAI-2K: SLEDAI – <i>Revised Version</i> ; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.						

In der Meta-Analyse TULIP-1+TULIP-2+MUSE ist das Ergebnis des Interaktionstests für die Rate der PatientInnen mit BILAG-2004 (A und B) nach Organsystem (Muskulatur und Skelett) für folgenden Subgruppenfaktor signifikant:

In der ITT-Population ergibt sich in der Subgruppe Ethnische Abstammung eine signifikante Subgruppeninteraktion ( $p=0,0200$ ). Da der Effekt der einzig signifikanten Subgruppenkategorie gleichgerichtet mit dem Effekt auf Ebene der Gesamtmenge ist, wird von zufälligen Abweichungen in den anderen Kategorien und nicht von einer fazitrelevanten Effektmodifikation ausgegangen.

## 4.3.1.3.2.5 SLEDAI-2K

Tabelle 4-255: Veränderung des SLEDAI-2K-Gesamtscores (MMRM-Analyse) im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, TULIP SLE LTE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente)

Endpunkt Studie Subgruppen- faktor Ausprägung	Anifrolumab -Arm		zVT-Arm		Behandlungseffekt		Inter- aktions p-Wert
	N	Adj. Ver- ände- rung MW (SE)	N	Adj. Ver- ände- rung MW (SE)	Veränderung adj. MW (SE) [95%-KI] p-Wert	Hedges' g (SE) [95%-KI] p-Wert	
<b>SLEDAI-2K-Gesamtscore</b>							
<b>TULIP-1+TULIP-2+MUSE</b>							
<b>OCS-Dosis zu Baseline</b>							
<10 mg/Tag	148	-4,03 (0,24)	144	-3,68 (0,25)	-0,36 (0,33) [-1,01; 0,29] 0,2797	-0,12 (0,12) [-0,35; 0,11] 0,2990	<b>0,0125</b>
≥10 mg/Tag	166	-5,05 (0,29)	174	-3,48 (0,28)	<b>-1,57 (0,35)</b> <b>[-2,27; -0,87]</b> <b>&lt;0,0001</b>	<b>-0,42 (0,11)</b> <b>[-0,63; -0,20]</b> <b>0,0001</b>	
<b>Resultat von Typ I IFN Gensignatur-Test</b>							
niedrig	59	-3,24 (0,34)	67	-3,58 (0,32)	0,35 (0,46) [-0,57; 1,26] 0,4547	0,13 (0,18) [-0,22; 0,48] 0,4599	<b>0,0025</b>
hoch	255	-4,95 (0,21)	251	-3,66 (0,21)	<b>-1,29 (0,28)</b> <b>[-1,85; -0,74]</b> <b>&lt;0,0001</b>	<b>-0,39 (0,09)</b> <b>[-0,57; -0,21]</b> <b>&lt;0,0001</b>	
<p>Ein MMRM wurde mit fixen Effekten für die Baseline-Werte, Behandlungsgruppe, Visite, Interaktion zwischen Behandlung und Visite berechnet.</p> <p>N ist definiert als Anzahl Patienten im MMRM-Modell, d.h. Patienten mit vorhandenen Baseline-Werten und zumindest einem vorhandenen post-Baseline-Wert.</p> <p>Eine approximierete SD wurde für jeden Arm berechnet, basierend auf dem SE vom LS mean um eine gepoolte SD für Hedges'g zu erhalten.</p> <p>IFN: Interferon; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; LS: <i>Least Squares</i>; MMRM: <i>Mixed Model Repeated Measurement</i>; MW: Mittelwert; OCS: Orales Kortikosteroid; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SLEDAI: Systemischer Lupus erythematodes Krankheitsaktivitäts-Index; SLEDAI-2K: SLEDAI – <i>Revised Version</i>; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.</p>							

Tabelle 4-256: Veränderung des SLEDAI-2K-Gesamtscores (MMRM-Analyse) im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, TULIP SLE LTE, ITT-Population)

Endpunkt Studie Subgruppen- faktor Ausprägung	Anifrolumab -Arm		zVT-Arm		Behandlungseffekt		Inter- aktions p-Wert
	N	Adj. Ver- ände- rung MW (SE)	N	Adj. Ver- ände- rung MW (SE)	Veränderung adj. MW (SE) [95%-KI] p-Wert	Hedges' g (SE) [95%-KI] p-Wert	
<b>SLEDAI-2K-Gesamtscore</b>							
<b>TULIP-1+TULIP-2+MUSE</b>							
<b>Resultat von Typ I IFN Gensignatur-Test</b>							
niedrig	86	-3,42 (0,29)	90	-3,58 (0,29)	0,16 (0,41) [-0,65; 0,97] 0,6983	0,06 (0,15) [-0,24; 0,35] 0,7010	<b>0,0024</b>
hoch	372	-4,94 (0,17)	374	-3,67 (0,17)	<b>-1,27 (0,23)</b> <b>[-1,74; -0,81]</b> <b>&lt;0,0001</b>	<b>-0,38 (0,07)</b> <b>[-0,53; -0,24]</b> <b>&lt;0,0001</b>	
<p>Ein MMRM wurde mit fixen Effekten für die Baseline-Werte, Behandlungsgruppe, Visite, Interaktion zwischen Behandlung und Visite berechnet.  N ist definiert als Anzahl Patienten im MMRM-Model, d.h. Patienten mit vorhandenen Baseline-Werten und zumindest einem vorhandenen post-Baseline-Wert.  Eine approximierete SD wurde für jeden Arm berechnet, basierend auf dem SE vom LS mean um eine gepoolte SD für Hedges'g zu erhalten.  IFN: Interferon; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; LS: <i>Least Squares</i>; MMRM: <i>Mixed Model Repeated Measurement</i>; MW: Mittelwert; OCS: Orales Kortikosteroid; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SLEDAI: Systemischer Lupus erythematoses Krankheitsaktivitäts-Index; SLEDAI-2K: SLEDAI – <i>Revised Version</i>; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.</p>							

In der Meta-Analyse TULIP-1+TULIP-2+MUSE ist das Ergebnis des Interaktionstests für SLEDAI-2K-Gesamtscore für folgende Subgruppenfaktoren signifikant:

In der Population der nur mit in Deutschland zugelassenen Medikamenten behandelten PatientInnen, für den Subgruppenfaktor OCS-Dosis zu Baseline (p=0,0125). Da die Effekte der einzelnen Subgruppenkategorien gleichgerichtet sind, ist die mögliche Interaktion nicht fazitrelevant. In der Subgruppe Resultat von Typ I IFN Gensignatur-Test (p=0,0025): Da der Effekt der einzig klinisch relevanten Subgruppenkategorie gleichgerichtet mit dem Effekt auf Ebene der Gesamtmenge ist, wird von einer zufälligen Abweichung in der anderen Kategorie und nicht von einer fazitrelevanten Effektmodifikation ausgegangen.

In der ITT-Population ergibt sich für den Subgruppenfaktor Resultat von Typ I IFN Gensignatur-Test eine statistisch signifikante Interaktion (p=0,0024). Da der Effekt der einzig klinisch relevanten Subgruppenkategorie gleichgerichtet mit dem Effekt auf Ebene der Gesamtmenge ist, wird von einer zufälligen Abweichung in der anderen Kategorie und nicht von einer fazitrelevanten Effektmodifikation ausgegangen.

In der Studie TULIP SLE LTE ergeben sich keine signifikanten Interaktionen.

Tabelle 4-257: Ergebnisse für SLEDAI-2K Verbesserung ( $\geq 4$  Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zu Woche 52 (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population)

Endpunkt Studie Subgruppenfaktor Ausprägung	Anifrolumab-Arm		zVT-Arm		Behandlungseffekt	Interaktions p-Wert
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert	
<b>SLEDAI-2K Verbesserung (<math>\geq 4</math> Punkte)</b>						
<b>TULIP-1+TULIP-2+MUSE</b>						
<b>Geschlecht</b>						
männlich	33	17 (51,5)	34	20 (58,8)	0,88 [0,59; 1,32] 0,5377	<b>0,0399</b>
weiblich	426	235 (55,2)	434	172 (39,6)	<b>1,38 [1,20; 1,60]</b> <b>&lt;0,0001</b>	
RR, OR und RD wurden mittels Mantel-Haenszel Methode berechnet. KIs und p-Werte wurden mittels Normalapproximation (Wald) berechnet. Die Responderraten (%), die Risikodifferenz und 95%-KI wurden mittels eines Cochran-Mantel-Haenszel-Modells berechnet. ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; OCS: Orales Kortikosteroid; OR: <i>Odds Ratio</i> ; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SLEDAI: Systemischer Lupus erythematodes Krankheitsaktivitäts-Index; SLEDAI-2K: SLEDAI – <i>Revised Version</i> ; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.						

In der Meta-Analyse TULIP-1+TULIP-2+MUSE treten in der Population der nur mit in Deutschland zugelassenen Medikamenten behandelten PatientInnen keine statistisch signifikanten Interaktionen auf.

In der ITT-Population tritt für den Subgruppenfaktor Geschlecht eine statistisch signifikante Interaktion auf ( $p=0,0399$ ). Da der Effekt der einzig statistisch signifikanten Subgruppenkategorie gleichgerichtet mit dem Effekt auf Ebene der Gesamtmenge ist, wird von einer zufälligen Abweichung in der anderen Kategorie und nicht von einer fazitrelevanten Effektmodifikation ausgegangen.

Tabelle 4-258: Ergebnisse für SLEDAI-2K Verbesserung ( $\geq 8$  Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zu Woche 52 (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente)

Endpunkt Studie Subgruppenfaktor Ausprägung	Anifrolumab-Arm		zVT-Arm		Behandlungseffekt  RR [95%-KI]; p-Wert	Inter- aktions p-Wert
	N	n (%)	N	n (%)		
<b>SLEDAI-2K Verbesserung (<math>\geq 8</math> Punkte)</b>						
<b>TULIP-1+TULIP-2+MUSE</b>						
<b>OCS-Dosis zu Baseline</b>						
<10 mg/Tag	148	31 (20,9)	145	24 (16,6)	1,25 [0,77; 2,03] 0,3720	<b>0,0169</b>
$\geq 10$ mg/Tag	167	58 (34,7)	176	22 (12,5)	<b>2,78 [1,78; 4,33]</b> <b>&lt;0,0001</b>	
RR, OR und RD wurden mittels Mantel-Haenszel Methode berechnet. KIs und p-Werte wurden mittels Normalapproximation (Wald) berechnet. Die Responderraten (%), die Risikodifferenz und 95%-KI wurden mittels eines Cochran-Mantel-Haenszel-Modells berechnet. ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; OCS: Orales Kortikosteroid; OR: <i>Odds Ratio</i> ; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SLEDAI: Systemischer Lupus erythematodes Krankheitsaktivitäts-Index; SLEDAI-2K: SLEDAI – <i>Revised Version</i> ; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.						

Tabelle 4-259: Ergebnisse für SLEDAI-2K Verbesserung ( $\geq 8$  Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zu Woche 52 (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population)

Endpunkt Studie Subgruppenfaktor Ausprägung	Anifrolumab-Arm		zVT-Arm		Behandlungseffekt  RR [95%-KI]; p-Wert	Inter- aktions p-Wert
	N	n (%)	N	n (%)		
<b>SLEDAI-2K Verbesserung (<math>\geq 8</math> Punkte)</b>						
<b>TULIP-1+TULIP-2+MUSE</b>						
<b>Resultat von Typ I IFN Gensignatur-Test</b>						
niedrig	86	15 (17,4)	90	18 (20,0)	0,88 [0,47; 1,63] 0,6801	<b>0,0190</b>
hoch	373	118 (31,6)	378	60 (15,9)	<b>1,98 [1,50; 2,61]</b> <b>&lt;0,0001</b>	
RR, OR und RD wurden mittels Mantel-Haenszel Methode berechnet. KIs und p-Werte wurden mittels Normalapproximation (Wald) berechnet. Die Responderraten (%), die Risikodifferenz und 95%-KI wurden mittels eines Cochran-Mantel-Haenszel-Modells berechnet. IFN: Interferon; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; OCS: Orales Kortikosteroid; OR: <i>Odds Ratio</i> ; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SLEDAI: Systemischer Lupus erythematodes Krankheitsaktivitäts-Index; SLEDAI-2K: SLEDAI – <i>Revised Version</i> ; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.						

In der Meta-Analyse TULIP-1+TULIP-2+MUSE ist das Ergebnis des Interaktionstests für SLEDAI-2K-Verbesserung ( $\geq 8$  Punkte) für folgende Subgruppenfaktoren signifikant:

In der Population der nur mit in Deutschland zugelassenen Medikamenten behandelten PatientInnen, für den Subgruppenfaktor OCS-Dosis zu Baseline ( $p=0,0169$ ). Da die Effekte der einzig signifikanten Subgruppenkategorien gleichgerichtet mit den Effekten auf Ebene der Gesamtmenge sind, wird von einer zufälligen Abweichung in der anderen Kategorie und nicht von einer fazitrelevanten Effektmodifikation ausgegangen.

In der ITT-Population ergibt sich für den Subgruppenfaktor Resultat von Typ I IFN Gensignatur-Test eine statistisch signifikante Subgruppeninteraktion ( $p=0,0190$ ). Da der Effekt der einzig signifikanten Subgruppenkategorien gleichgerichtet mit dem Effekt auf Ebene der Gesamtmenge ist, wird von einer zufälligen Abweichung in der anderen Kategorie und nicht von einer fazitrelevanten Effektmodifikation ausgegangen.

Tabelle 4-260: Veränderung des SLEDAI-2K nach Organsystem (MMRM-Analyse) im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP-1+TULIP-2, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente)

Endpunkt Studie Subgruppen- faktor Ausprägung	Anifrolumab -Arm		zVT-Arm		Behandlungseffekt		Inter- aktions p-Wert
	N	Adj. Ver- ände- rung MW (SE)	N	Adj. Ver- ände- rung MW (SE)	Veränderung adj. MW (SE) [95%-KI] p-Wert	Hedges' g (SE) [95%-KI] p-Wert	
<b>SLEDAI-2K – Blut und Fieber</b>							
<b>TULIP-1+TULIP-2</b>							
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>) bei Studieneinschluss</b>							
<30 kg/m <sup>2</sup>	158	-0,14 (0,02)	174	-0,05 (0,02)	<b>-0,08 (0,02)</b> [-0,12; -0,04] <b>&lt;0,0001</b>	<b>-0,36 (0,11)</b> [-0,57; -0,14] <b>0,0013</b>	<b>0,0188</b>
$\geq 30$ kg/m <sup>2</sup>	87	-0,04 (0,01)	70	-0,03 (0,02)	-0,01 (0,02) [-0,05; 0,02] 0,4505	-0,11 (0,16) [-0,43; 0,20] 0,4812	
<b>SLEDAI-2K – Haut und Schleimhäute</b>							
<b>TULIP-1+TULIP-2</b>							
<b>Ethnische Abstammung</b>							
kaukasisch	160	-1,50 (0,11)	173	-1,20 (0,11)	<b>-0,30 (0,14)</b> [-0,58; -0,02] <b>0,0390</b>	<b>-0,22 (0,11)</b> [-0,43; 0,00] <b>0,0479</b>	<b>0,0435</b>
Schwarz oder Afroamerikanisch	32	-1,45 (0,27)	32	-1,35 (0,26)	-0,10 (0,36) [-0,82; 0,62] 0,7821	-0,07 (0,25) [-0,56; 0,42] 0,7929	

Endpunkt Studie Subgruppen- faktor Ausprägung	Anifrolumab -Arm		zVT-Arm		Behandlungseffekt		Inter- aktions p-Wert
	N	Adj. Ver- ände- rung MW (SE)	N	Adj. Ver- ände- rung MW (SE)	Veränderung adj. MW (SE) [95%-KI] p-Wert	Hedges' g (SE) [95%-KI] p-Wert	
andere	45	-1,54 (0,20)	36	-0,57 (0,23)	<b>-0,98 (0,25)</b> [-1,49; -0,47] <b>0,0003</b>	<b>-0,71 (0,23)</b> [-1,16; -0,26] <b>0,0022</b>	
<b>OCS-Dosis zu Baseline</b>							
<10 mg/Tag	115	-1,23 (0,12)	116	-1,21 (0,12)	-0,03 (0,17) [-0,36; 0,31] 0,8684	-0,02 (0,13) [-0,28; 0,24] 0,8721	<b>0,0028</b>
≥10 mg/Tag	130	-1,79 (0,13)	128	-1,06 (0,13)	<b>-0,74 (0,16)</b> [-1,06; -0,41] <b>&lt;0,0001</b>	<b>-0,52 (0,13)</b> [-0,76; -0,27] <b>&lt;0,0001</b>	
<p>Ein MMRM wurde mit fixen Effekten für die Baseline-Werte, Behandlungsgruppe, Visite, Interaktion zwischen Behandlung und Visite berechnet.</p> <p>N ist definiert als Anzahl Patienten im MMRM-Modell, d.h. Patienten mit vorhandenen Baseline-Werten und zumindest einem vorhandenen post-Baseline-Wert.</p> <p>Eine approximierete SD wurde für jeden Arm berechnet, basierend auf dem SE vom LS mean um eine gepoolte SD für Hedges' g zu erhalten.</p> <p>BMI: <i>Body Mass Index</i>; ITT: <i>Intention to Treat</i>; KI: <i>Konfidenzintervall</i>; LS: <i>Least Squares</i>; MMRM: <i>Mixed Model Repeated Measurement</i>; MW: <i>Mittelwert</i>; OCS: <i>Orales Kortikosteroid</i>; RCT: <i>Randomisierte kontrollierte Studie</i>; SD: <i>Standardabweichung</i>; SE: <i>Standardfehler</i>; SLEDAI: <i>Systemischer Lupus erythematodes Krankheitsaktivitäts-Index</i>; SLEDAI-2K: <i>SLEDAI – Revised Version</i>; zVT: <i>Zweckmäßige Vergleichstherapie</i>.</p>							



Tabelle 4-261: Veränderung des SLEDAI-2K nach Organsystem (MMRM-Analyse) im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP-1+TULIP-2, ITT-Population)

Endpunkt Studie Subgruppen- faktor Ausprägung	Anifrolumab -Arm		zVT-Arm		Behandlungseffekt		Inter- aktions p-Wert
	N	Adj. Ver- ände- rung MW (SE)	N	Adj. Ver- ände- rung MW (SE)	Veränderung adj. MW (SE) [95%-KI] p-Wert	Hedges' g (SE) [95%-KI] p-Wert	
<b>SLEDAI-2K – Blut und Fieber</b>							
<b>TULIP-1+TULIP-2</b>							
<b>Ethnische Abstammung</b>							
kaukasisch	235	-0,08 (0,01)	242	-0,04 (0,01)	<b>-0,04 (0,01)</b> [-0,06; -0,01] <b>0,0030</b>	<b>-0,24 (0,09)</b> [-0,42; -0,06] <b>0,0103</b>	<b>0,0139</b>
Schwarz oder Afroamerikanisch	45	-0,11 (0,03)	48	-0,05 (0,03)	-0,06 (0,03) [-0,13; 0,01] 0,0959	-0,32 (0,21) [-0,73; 0,09] 0,1289	
andere	71	-0,20 (0,04)	65	-0,05 (0,04)	<b>-0,15 (0,04)</b> [-0,22; -0,08] <b>&lt;0,0001</b>	<b>-0,50 (0,17)</b> [-0,84; -0,16] <b>0,0039</b>	
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>) bei Studieneinschluss</b>							
<30 kg/m <sup>2</sup>	232	-0,14 (0,01)	258	-0,06 (0,01)	<b>-0,07 (0,02)</b> [-0,11; -0,04] <b>&lt;0,0001</b>	<b>-0,33 (0,09)</b> [-0,50; -0,15] <b>0,0004</b>	<b>0,0411</b>
≥30 kg/m <sup>2</sup>	127	-0,06 (0,01)	105	-0,03 (0,01)	-0,03 (0,02) [-0,06; 0,00] 0,0634	-0,23 (0,13) [-0,49; 0,03] 0,0849	
<b>SLEDAI-2K – Haut und Schleimhäute</b>							
<b>TULIP-1+TULIP-2</b>							
<b>Ethnische Abstammung</b>							
kaukasisch	235	-1,47 (0,09)	242	-1,27 (0,09)	-0,20 (0,12) [-0,44; 0,04] 0,1095	-0,14 (0,09) [-0,32; 0,04] 0,1294	<b>0,0097</b>
Schwarz oder Afroamerikanisch	45	-1,52 (0,21)	48	-1,20 (0,20)	-0,32 (0,28) [-0,86; 0,23] 0,2533	-0,22 (0,21) [-0,63; 0,18] 0,2798	
andere	71	-1,90 (0,18)	65	-0,93 (0,19)	<b>-0,98 (0,22)</b> [-1,42; -0,53] <b>&lt;0,0001</b>	<b>-0,64 (0,18)</b> [-0,99; -0,30] <b>0,0003</b>	
<b>OCS-Dosis zu Baseline</b>							
<10 mg/Tag	170	-1,46 (0,11)	180	-1,31 (0,11)	-0,15 (0,15) [-0,43; 0,14] 0,3123	-0,10 (0,11) [-0,31; 0,11] 0,3320	<b>0,0255</b>

Endpunkt Studie Subgruppen- faktor Ausprägung	Anifrolumab -Arm		zVT-Arm		Behandlungseffekt		Inter- aktions p-Wert
	N	Adj. Ver- ände- rung MW (SE)	N	Adj. Ver- ände- rung MW (SE)	Veränderung adj. MW (SE) [95%-KI] p-Wert	Hedges' g (SE) [95%-KI] p-Wert	
≥10 mg/Tag	189	-1,69 (0,11)	183	-1,09 (0,11)	<b>-0,60 (0,14)</b> [-0,87; -0,32] <0,0001	<b>-0,41 (0,10)</b> [-0,62; -0,21] <0,0001	
<p>Ein MMRM wurde mit fixen Effekten für die Baseline-Werte, Behandlungsgruppe, Visite, Interaktion zwischen Behandlung und Visite berechnet.  N ist definiert als Anzahl Patienten im MMRM-Modell, d.h. Patienten mit vorhandenen Baseline-Werten und zumindest einem vorhandenen post-Baseline-Wert.  Eine approximierete SD wurde für jeden Arm berechnet, basierend auf dem SE vom LS mean um eine gepoolte SD für Hedges'g zu erhalten.  BMI: <i>Body Mass Index</i>; ITT: <i>Intention to Treat</i>; KI: <i>Konfidenzintervall</i>; LS: <i>Least Squares</i>; MMRM: <i>Mixed Model Repeated Measurement</i>; MW: <i>Mittelwert</i>; OCS: <i>Orales Kortikosteroid</i>; RCT: <i>Randomisierte kontrollierte Studie</i>; SD: <i>Standardabweichung</i>; SE: <i>Standardfehler</i>; SLEDAI: <i>Systemischer Lupus erythematoses Krankheitsaktivitäts-Index</i>; SLEDAI-2K: <i>SLEDAI – Revised Version</i>; zVT: <i>Zweckmäßige Vergleichstherapie</i>.</p>							

In der Meta-Analyse TULIP-1+TULIP-2 ist das Ergebnis des Interaktionstests für SLEDAI-2K nach Organsystem für die Organsysteme Blut und Fieber und Haut und Schleimhäute für folgenden Subgruppenfaktoren signifikant:

In der Population der nur mit in Deutschland zugelassenen Medikamenten behandelten PatientInnen für das Organsystem Blut und Fieber, für den Subgruppenfaktor BMI (kg/m<sup>2</sup>) bei Studieneinschluss (p=0,0188): Da der Effekt der einzigen signifikanten Subgruppenkategorie nicht klinisch relevant ist, wird von einer zufälligen Abweichung in der anderen Kategorie und nicht von einer fazitrelevanten Effektmodifikation ausgegangen.

Im Organsystem Haut und Schleimhäute für den Subgruppenfaktor Ethnische Abstammung (p=0,0435). Da der Effekt in der einzig signifikanten Subgruppenkategorie gleichgerichtet mit dem Effekt auf Ebene der Gesamtmenge ist, wird von zufälligen Abweichungen in den anderen Kategorien und nicht von einer fazitrelevanten Effektmodifikation ausgegangen. Ein weiterer signifikanter Interaktionsterm ergibt sich für die Subgruppe OCS-Dosis zu Baseline (p=0,0028). Da die Effekte der einzelnen Subgruppenkategorien gleichgerichtet sind, ist die mögliche Interaktion nicht fazitrelevant.

In der ITT-Population im Organsystem Blut und Fieber, für den Subgruppenfaktor Ethnische Abstammung (p=0,0139). Da die Effekte aller Subgruppenkategorien gleichgerichtet sind, wird von einer nicht fazitrelevanten Effektmodifikation ausgegangen. Ein weiterer signifikanter Interaktionsterm ergibt sich für die Subgruppe BMI (kg/m<sup>2</sup>) bei Studieneinschluss (p=0,0411). Da der Effekte in der einzig signifikanten Subgruppenkategorie gleichgerichtet mit dem Effekt auf Ebene der Gesamtmenge ist, wird von einer zufälligen Abweichung in der anderen Kategorie und nicht von einer fazitrelevanten Effektmodifikation ausgegangen.

Im Organsystem Haut und Schleimhäute für den Subgruppenfaktor Ethnische Abstammung ( $p=0,0097$ ). Da der Effekt in der einzig signifikanten Subgruppenkategorie gleichgerichtet mit dem Effekt auf Ebene der Gesamtmenge ist, wird von zufälligen Abweichungen in den anderen Kategorien und nicht von einer fazitrelevanten Effektmodifikation ausgegangen. Ein weiterer signifikanter Interaktionsterm ergibt sich für die Subgruppe OCS-Dosis zu Baseline ( $p=0,0255$ ). Da die Effekte der einzelnen Subgruppenkategorien gleichgerichtet sind, ist die mögliche Interaktion nicht fazitrelevant.

#### 4.3.1.3.2.6 PGA

Tabelle 4-262: Ergebnisse für Keine PGA-Verschlechterung (Veränderung  $<0,3$  Punkte) (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population)

Endpunkt Studie Subgruppenfaktor Ausprägung	Anifrolumab-Arm		zVT-Arm		Behandlungseffekt  RR [95%-KI]; p-Wert	Interaktions p-Wert
	N	n (%)	N	n (%)		
<b>Keine PGA-Verschlechterung (Veränderung <math>&lt;0,3</math> Punkte)</b>						
<b>TULIP-1+TULIP-2+MUSE</b>						
<b>Altersgruppe</b>						
$\leq 65$ Jahre	447	305 (68,2)	464	259 (55,8)	<b>1,22 [1,11; 1,36] 0,0001</b>	<b>0,0371</b>
$>65$ Jahre	12	10 (83,3)	4	3 (75,0)	0,87 [0,65; 1,18] 0,3771	
RR, OR und RD wurden mittels Mantel-Haenszel Methode berechnet. KIs und p-Werte wurden mittels Normalapproximation (Wald) berechnet. Die Responderraten (%), die Risikodifferenz und 95%-KI wurden mittels eines Cochran-Mantel-Haenszel-Modells berechnet. ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; OCS: Orales Kortikosteroid; OR: Odds Ratio; PGA: Physician Global Assessment; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SLEDAI: Systemischer Lupus erythematoses Krankheitsaktivitäts-Index; SLEDAI-2K: SLEDAI – Revised Version; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.						

In der Population der nur mit in Deutschland zugelassenen Medikamenten behandelten PatientInnen ergeben sich keine statistisch signifikanten Subgruppeninteraktionen.

In der Meta-Analyse TULIP-1+TULIP-2+MUSE ist das Ergebnis des Interaktionstests für den Endpunkt keine PGA VAS Verschlechterung (Veränderung  $<0,3$  Punkte) in der ITT-Population für den Subgruppenfaktor Alter signifikant ( $p=0,0371$ ). Da der Effekt in der einzig signifikanten Subgruppenkategorie gleichgerichtet mit dem Effekt auf Ebene der Gesamtmenge ist, wird von einer zufälligen Abweichung in der anderen Kategorie und nicht von einer fazitrelevanten Effektmodifikation ausgegangen.

Tabelle 4-263: Ergebnisse für Keine PGA-Verschlechterung (Veränderung &lt;0,45 Punkte) (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population)

Endpunkt Studie Subgruppenfaktor Ausprägung	Anifrolumab-Arm		zVT-Arm		Behandlungseffekt	Interaktions p-Wert
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert	
<b>Keine PGA-Verschlechterung (Veränderung &lt;0,45 Punkte)</b>						
<b>TULIP-1+TULIP-2+MUSE</b>						
<b>Altersgruppe</b>						
≤65 Jahre	447	308 (68,9)	464	266 (57,3)	<b>1,20 [1,09; 1,33]</b> <b>0,0003</b>	<b>0,0468</b>
>65 Jahre	12	10 (83,3)	4	3 (75,0)	0,87 [0,65; 1,18] 0,3771	
RR, OR und RD wurden mittels Mantel-Haenszel Methode berechnet. KIs und p-Werte wurden mittels Normalapproximation (Wald) berechnet. Die Responderraten (%), die Risikodifferenz und 95%-KI wurden mittels eines Cochran-Mantel-Haenszel-Modells berechnet. ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; OCS: Orales Kortikosteroid; OR: <i>Odds Ratio</i> ; PGA: <i>Physician Global Assessment</i> ; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SLEDAI: Systemischer Lupus erythematodes Krankheitsaktivitäts-Index; SLEDAI-2K: SLEDAI – <i>Revised Version</i> ; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.						

In der Population der nur mit in Deutschland zugelassenen Medikamenten behandelten PatientInnen ergeben sich keine statistisch signifikanten Subgruppeninteraktionen.

In der Meta-Analyse TULIP-1+TULIP-2+MUSE ist das Ergebnis des Interaktionstests für den Endpunkt keine PGA VAS Verschlechterung (Veränderung <0,45 Punkte) in der ITT-Population für den Subgruppenfaktor Alter signifikant (p=0,0468): Da der Effekt in der einzig signifikanten Subgruppenkategorie gleichgerichtet mit dem Effekt auf Ebene der Gesamtmenge ist, wird von einer zufälligen Abweichung in der anderen Kategorie und nicht von einer fazitrelevanten Effektmodifikation ausgegangen.

Tabelle 4-264: Veränderung des PGA VAS (MMRM-Analyse) im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, TULIP SLE LTE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente)

Endpunkt Studie Subgruppen- faktor Ausprägung	Anifrolumab -Arm		zVT-Arm		Behandlungseffekt		Inter- aktions p-Wert
	N	Adj. Ver- ände- rung MW (SE)	N	Adj. Ver- ände- rung MW (SE)	Veränderung adj. MW (SE) [95%-KI] p-Wert	Hedges' g (SE) [95%-KI] p-Wert	
<b>PGA VAS</b>							
<b>TULIP-1+TULIP-2+MUSE</b>							
<b>Resultat von Typ I IFN Gensignatur-Test</b>							
niedrig	59	-0,73 (0,05)	67	-0,68 (0,05)	-0,05 (0,07) [-0,19; 0,09] 0,4744	-0,13 (0,18) [-0,48; 0,22] 0,4819	<b>0,0385</b>
hoch	255	-0,89 (0,03)	252	-0,68 (0,03)	<b>-0,22 (0,04)</b> <b>[-0,30; -0,14]</b> <b>&lt;0,0001</b>	<b>-0,45 (0,09)</b> <b>[-0,63; -0,28]</b> <b>&lt;0,0001</b>	
<p>Ein MMRM wurde mit fixen Effekten für die Baseline-Werte, Behandlungsgruppe, Visite, Interaktion zwischen Behandlung und Visite berechnet.</p> <p>N ist definiert als Anzahl Patienten im MMRM-Modell, d.h. Patienten mit vorhandenen Baseline-Werten und zumindest einem vorhandenen post-Baseline-Wert.</p> <p>Eine approximierete SD wurde für jeden Arm berechnet, basierend auf dem SE vom LS mean um eine gepoolte SD für Hedges'g zu erhalten.</p> <p>IFN: Interferon; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; LS: <i>Least Squares</i>; MMRM: <i>Mixed Model Repeated Measurement</i>; MW: Mittelwert; OCS: Orales Kortikosteroid; PGA: <i>Physician Global Assessment</i>; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SLEDAI: Systemischer Lupus erythematodes Krankheitsaktivitäts-Index; SLEDAI-2K: SLEDAI – <i>Revised Version</i>; VAS: Visuelle Analogskala; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.</p>							

Tabelle 4-265: Veränderung des PGA VAS (MMRM-Analyse) im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, TULIP SLE LTE, ITT-Population)

Endpunkt Studie Subgruppen- faktor Ausprägung	Anifrolumab -Arm		zVT-Arm		Behandlungseffekt		Inter- aktions p-Wert
	N	Adj. Ver- ände- rung MW (SE)	N	Adj. Ver- ände- rung MW (SE)	Veränderung adj. MW (SE) [95%-KI] p-Wert	Hedges' g (SE) [95%-KI] p-Wert	
<b>PGA VAS</b>							
<b>TULIP-1+TULIP-2+MUSE</b>							
<b>Resultat von Typ I IFN Gensignatur-Test</b>							
niedrig	86	-0,74 (0,05)	90	-0,72 (0,05)	-0,02 (0,07) [-0,16; 0,11] 0,7140	-0,05 (0,15) [-0,35; 0,24] 0,7176	<b>0,0185</b>
hoch	372	-0,87 (0,03)	375	-0,67 (0,03)	<b>-0,20 (0,03)</b> <b>[-0,27; -0,14]</b> <b>&lt;0,0001</b>	<b>-0,42 (0,07)</b> <b>[-0,56; -0,27]</b> <b>&lt;0,0001</b>	
<p>Ein MMRM wurde mit fixen Effekten für die Baseline-Werte, Behandlungsgruppe, Visite, Interaktion zwischen Behandlung und Visite berechnet.  N ist definiert als Anzahl Patienten im MMRM-Model, d.h. Patienten mit vorhandenen Baseline-Werten und zumindest einem vorhandenen post-Baseline-Wert.  Eine approximierete SD wurde für jeden Arm berechnet, basierend auf dem SE vom LS mean um eine gepoolte SD für Hedges' g zu erhalten.  IFN: Interferon; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; LS: <i>Least Squares</i>; MMRM: <i>Mixed Model Repeated Measurement</i>; MW: Mittelwert; OCS: Orales Kortikosteroid; PGA: <i>Physician Global Assessment</i>; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SLEDAI: Systemischer Lupus erythematodes Krankheitsaktivitäts-Index; SLEDAI-2K: SLEDAI – <i>Revised Version</i>; VAS: Visuelle Analogskala; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.</p>							

In der Meta-Analyse TULIP-1+TULIP-2+MUSE ist das Ergebnis des Interaktionstests für PGA VAS für folgende Subgruppenfaktoren signifikant:

In der Population der nur mit in Deutschland zugelassenen Medikamenten behandelten PatientInnen, für den Subgruppenfaktor Resultat von Typ I IFN Gensignatur-Test (p=0,0385): Da die Effekte der einzelnen Subgruppenkategorien gleichgerichtet sind, ist die mögliche Interaktion nicht fazitrelevant.

In der ITT-Population ergibt sich für den Subgruppenfaktor Resultat von Typ I IFN Gensignatur-Test ein statistisch signifikanter Interaktionsterm (p=0,0185): Da die Effekte der einzelnen Subgruppenkategorien gleichgerichtet sind, ist die mögliche Interaktion nicht fazitrelevant.

In der Studie TULIP SLE LTE ergeben sich keine signifikanten Interaktionen.

## 4.3.1.3.2.7 PtGA

Tabelle 4-266: Veränderung des PtGA VAS (MMRM-Analyse) im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente)

Endpunkt Studie Subgruppen- faktor Ausprägung	Anifrolumab -Arm		zVT-Arm		Behandlungseffekt		Inter- aktions p-Wert
	N	Adj. Ver- ände- rung MW (SE)	N	Adj. Ver- ände- rung MW (SE)	Veränderung adj. MW (SE) [95%-KI] p-Wert	Hedges' g (SE) [95%-KI] p-Wert	
<b>PtGA VAS</b>							
<b>TULIP-1+TULIP-2+MUSE</b>							
<b>Geografische Region</b>							
Nicht EU	197	-12,00 (1,36)	201	-7,82 (1,36)	<b>-4,18 (1,74)</b> [-7,61; -0,74] <b>0,0172</b>	<b>-0,22 (0,10)</b> [-0,41; -0,02] <b>0,0309</b>	<b>0,0026</b>
EU	103	-11,51 (2,13)	104	-15,98 (2,13)	4,47 (2,28) [-0,02; 8,96] 0,0508	0,21 (0,14) [-0,07; 0,48] 0,1394	
<b>Ethnische Abstammung</b>							
kaukasisch	175	-11,90 (1,53)	193	-13,79 (1,47)	1,89 (1,85) [-1,75; 5,54] 0,3073	0,09 (0,10) [-0,11; 0,30] 0,3739	<b>0,0037</b>
Schwarz oder Afroamerikanisch	47	-14,74 (3,10)	38	-2,88 (2,96)	<b>-11,86 (3,68)</b> [-19,19; -4,53] <b>0,0019</b>	<b>-0,59 (0,22)</b> [-1,03; -0,15] <b>0,0083</b>	
andere	72	-10,20 (2,67)	72	-8,60 (2,93)	-1,61 (3,01) [-7,56; 4,35] 0,5942	-0,07 (0,17) [-0,39; 0,26] 0,6868	
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>) bei Studieneinschluss</b>							
<30 kg/m <sup>2</sup>	205	-12,05 (1,40)	222	-12,45 (1,39)	0,40 (1,67) [-2,88; 3,69] 0,8090	0,02 (0,10) [-0,17; 0,21] 0,8383	<b>0,0500</b>
≥30 kg/m <sup>2</sup>	95	-12,84 (2,06)	83	-7,12 (2,03)	<b>-5,72 (2,64)</b> [-10,93; -0,51] <b>0,0316</b>	-0,29 (0,15) [-0,59; 0,00] 0,0514	
<b>Resultat von Typ I IFN Gensignatur-Test</b>							
niedrig	56	-9,07 (2,31)	64	-14,17 (2,15)	5,10 (3,16) [-1,16; 11,35] 0,1095	0,29 (0,18) [-0,07; 0,65] 0,1104	<b>0,0353</b>
hoch	244	-13,20 (1,17)	241	-10,85 (1,19)	-2,35 (1,59) [-5,48; 0,78] 0,1405	-0,13 (0,09) [-0,31; 0,05] 0,1612	

Endpunkt Studie Subgruppen- faktor Ausprägung	Anifrolumab -Arm		zVT-Arm		Behandlungseffekt		Inter- aktions p-Wert
	N	Adj. Ver- ände- rung MW (SE)	N	Adj. Ver- ände- rung MW (SE)	Veränderung adj. MW (SE) [95%-KI] p-Wert	Hedges' g (SE) [95%-KI] p-Wert	
<p>Ein MMRM wurde mit fixen Effekten für die Baseline-Werte, Behandlungsgruppe, Visite, Interaktion zwischen Behandlung und Visite berechnet.</p> <p>N ist definiert als Anzahl Patienten im MMRM-Modell, d.h. Patienten mit vorhandenen Baseline-Werten und zumindest einem vorhandenen post-Baseline-Wert.</p> <p>Eine approximierete SD wurde für jeden Arm berechnet, basierend auf dem SE vom LS mean um eine gepoolte SD für Hedges'g zu erhalten.</p> <p>BMI: <i>Body Mass Index</i>; EU: Europäische Union; IFN: Interferon; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; LS: <i>Least Squares</i>; MMRM: <i>Mixed Model Repeated Measurement</i>; MW: Mittelwert; OCS: Orales Kortikosteroid; PtGA: <i>Patient Global Assessment</i>; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SLEDAI: Systemischer Lupus erythematoses Krankheitsaktivitäts-Index; SLEDAI-2K: SLEDAI – <i>Revised Version</i>; VAS: Visuelle Analogskala; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.</p>							

Tabelle 4-267: Veränderung des PtGA VAS (MMRM-Analyse) im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population)

Endpunkt Studie Subgruppen- faktor Ausprägung	Anifrolumab -Arm		zVT-Arm		Behandlungseffekt		Inter- aktions p-Wert
	N	Adj. Ver- ände- rung MW (SE)	N	Adj. Ver- ände- rung MW (SE)	Veränderung adj. MW (SE) [95%-KI] p-Wert	Hedges' g (SE) [95%-KI] p-Wert	
<b>PtGA VAS</b>							
<b>TULIP-1+TULIP-2+MUSE</b>							
<b>Geografische Region</b>							
Nicht EU	312	-12,72 (1,13)	306	-8,19 (1,13)	<b>-4,53 (1,44)</b> [-7,35; -1,70] <b>0,0017</b>	<b>-0,23 (0,08)</b> [-0,39; -0,07] <b>0,0049</b>	<b>0,0004</b>
EU	127	-11,14 (1,93)	141	-15,30 (1,93)	<b>4,15 (2,00)</b> [0,22; 8,09] <b>0,0387</b>	0,18 (0,12) [-0,06; 0,43] 0,1314	
<b>Ethnische Abstammung</b>							
kaukasisch	255	-11,49 (1,26)	271	-12,30 (1,24)	0,81 (1,52) [-2,18; 3,79] 0,5955	0,04 (0,09) [-0,13; 0,21] 0,6492	<b>0,0090</b>
Schwarz oder Afroamerikanisch	63	-10,80 (2,64)	55	-1,52 (2,53)	<b>-9,28 (3,03)</b> [-15,28; -3,28] <b>0,0027</b>	<b>-0,46 (0,19)</b> [-0,83; -0,10] <b>0,0135</b>	



Endpunkt Studie Subgruppen- faktor Ausprägung	Anifrolumab -Arm		zVT-Arm		Behandlungseffekt		Inter- aktions p-Wert
	N	Adj. Ver- ände- rung MW (SE)	N	Adj. Ver- ände- rung MW (SE)	Veränderung adj. MW (SE) [95%-KI] p-Wert	Hedges' g (SE) [95%-KI] p-Wert	
andere	115	-14,26 (2,15)	114	-10,94 (2,25)	-3,31 (2,44) [-8,13; 1,51] 0,1770	-0,14 (0,13) [-0,40; 0,12] 0,2896	
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>) bei Studieneinschluss</b>							
<30 kg/m <sup>2</sup>	297	-12,06 (1,21)	323	-11,96 (1,20)	-0,11 (1,40) [-2,86; 2,65] 0,9401	0,00 (0,08) [-0,16; 0,15] 0,9507	<b>0,0119</b>
≥30 kg/m <sup>2</sup>	142	-14,07 (1,63)	124	-7,48 (1,67)	<b>-6,59 (2,17)</b> <b>[-10,86; -2,33]</b> <b>0,0026</b>	<b>-0,34 (0,12)</b> <b>[-0,59; -0,10]</b> <b>0,0054</b>	
<b>Resultat von Typ I IFN Gensignatur-Test</b>							
niedrig	82	-9,16 (1,93)	86	-13,79 (1,91)	4,63 (2,69) [-0,68; 9,95] 0,0869	0,26 (0,16) [-0,04; 0,57] 0,0908	<b>0,0086</b>
hoch	357	-13,64 (0,99)	361	-10,39 (0,99)	<b>-3,24 (1,32)</b> <b>[-5,83; -0,66]</b> <b>0,0140</b>	<b>-0,17 (0,07)</b> <b>[-0,32; -0,03]</b> <b>0,0208</b>	
<p>Ein MMRM wurde mit fixen Effekten für die Baseline-Werte, Behandlungsgruppe, Visite, Interaktion zwischen Behandlung und Visite berechnet.</p> <p>N ist definiert als Anzahl Patienten im MMRM-Modell, d.h. Patienten mit vorhandenen Baseline-Werten und zumindest einem vorhandenen post-Baseline-Wert.</p> <p>Eine approximierete SD wurde für jeden Arm berechnet, basierend auf dem SE vom LS mean um eine gepoolte SD für Hedges'g zu erhalten.</p> <p>BMI: <i>Body Mass Index</i>; EU: Europäische Union; IFN: Interferon; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; LS: <i>Least Squares</i>; MMRM: <i>Mixed Model Repeated Measurement</i>; MW: Mittelwert; OCS: Orales Kortikosteroid; PtGA: <i>Patient Global Assessment</i>; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SLEDAI: Systemischer Lupus erythematodes Krankheitsaktivitäts-Index; SLEDAI-2K: SLEDAI – <i>Revised Version</i>; VAS: Visuelle Analogskala; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.</p>							

In der Meta-Analyse TULIP-1+TULIP-2+MUSE ist das Ergebnis des Interaktionstests für PtGA VAS für folgende Subgruppenfaktoren signifikant:

In der Population der nur mit in Deutschland zugelassenen Medikamenten behandelten PatientInnen, für den Subgruppenfaktor Geografische Region (p=0,0026): Da der Effekt in der einzig signifikanten Subgruppenkategorie nicht klinisch relevant ist, wird von einer zufälligen Abweichung in der anderen Kategorie und nicht von einer fazitrelevanten Effektmodifikation ausgegangen. Für den Subgruppenfaktor Ethnische Abstammung (p=0,0037): Da die Effekte in den einzelnen Subgruppenkategorien nicht signifikant sind, ist die mögliche Interaktion nicht fazitrelevant. Für den Subgruppenfaktor BMI (kg/m<sup>2</sup>) bei Studieneinschluss (p=0,0500): Da die Effekte in den einzelnen Subgruppenkategorien nicht signifikant sind, wird von einer zufälligen

Abweichung in der anderen Kategorie und nicht von einer fazitrelevanten Effektmodifikation ausgegangen. Für den Subgruppenfaktor Resultat von Typ I IFN Gensignatur-Test ( $p=0,0353$ ): Da die Effekte in den einzelnen Subgruppenkategorien nicht signifikant sind, ist die mögliche Interaktion nicht fazitrelevant

In der ITT-Population ergibt sich für den Subgruppenfaktor Geografische Region ein statistisch signifikanter Interaktionsterm ( $p=0,0004$ ): Da der Effekte in der einzig signifikanten Subgruppenkategorie nicht klinisch relevant ist, wird von einer zufälligen Abweichung in der anderen Kategorie und nicht von einer fazitrelevanten Effektmodifikation ausgegangen. Für den Subgruppenfaktor Ethnische Abstammung ( $p=0,0090$ ): Da die Effekte in den einzelnen Subgruppenkategorien nicht signifikant sind, ist die mögliche Interaktion nicht fazitrelevant. Für den Subgruppenfaktor BMI ( $\text{kg/m}^2$ ) bei Studieneinschluss ( $p=0,0119$ ): Da der Effekt in der einzig signifikanten Subgruppenkategorie nicht klinisch relevant ist, wird von einer zufälligen Abweichung in der anderen Kategorie und nicht von einer fazitrelevanten Effektmodifikation ausgegangen. Für den Subgruppenfaktor Resultat von Typ I IFN Gensignatur-Test ( $p=0,0086$ ): Da der Effekt in der einzig signifikanten Subgruppenkategorie nicht klinisch relevant ist, wird von einer zufälligen Abweichung in der anderen Kategorie und nicht von einer fazitrelevanten Effektmodifikation ausgegangen.

#### 4.3.1.3.2.8 BILAG-2004 Krankheitsschübe

Tabelle 4-268: Zeit bis zum ersten BILAG-2004 Krankheitsschub aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente)

Endpunkt Studie Subgruppen- faktor Ausprägung	Anifrolumab-Arm			zVT-Arm			Behandlungseffekt	Interaktion s p-Wert
	N	n (%)	Median (Wochen) [95%-KI]	N	n (%)	Median (Wochen) [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert	
<b>Zeit bis zum ersten BILAG-2004 Krankheitsschub</b>								
<b>TULIP-1+TULIP-2+MUSE</b>								
<b>OCS-Dosis zu Baseline</b>								
<10 mg/Tag	148	45 (30,4)	N.E. [N.B.; N.B.]	145	46 (31,7)	N.E. [N.B.; N.B.]	0,91 [0,60; 1,38] 0,7166	<b>0,0338</b>
≥10 mg/Tag	167	47 (28,1)	N.E. [N.B.; N.B.]	176	80 (45,5)	N.E. [33,14; N.B.]	<b>0,50</b> <b>[0,35; 0,73]</b> <b>0,0002</b>	
<b>Resultat von Typ I IFN Gensignatur-Test</b>								
niedrig	59	20 (33,9)	N.E. [N.B.; N.B.]	67	18 (26,9)	N.E. [N.B.; N.B.]	1,26 [0,66; 2,39] 0,3529	<b>0,0247</b>

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Studie Subgruppen- faktor Ausprägung	Anifrolumab-Arm			zVT-Arm			Behandlungseffekt	Interaktions p-Wert
	N	n (%)	Median (Wochen) [95%-KI]	N	n (%)	Median (Wochen) [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert	
hoch	256	72 (28,1)	N.E. [N.B.; N.B.]	254	108 (42,5)	N.E. [43,86; N.B.]	<b>0,57</b> [0,43; 0,77] <b>0,0002</b>	
<p>Das HR und zugehörige 95%-KI wurden mittels eines Cox-Proportional-Hazards-Modells unter Verwendung der Breslow-Methode berechnet. Die mediane Ereigniszeit inkl. 95%-KI wurde anhand der Kaplan-Meier-Methode mittels Brookmeyer-Crowley log(-log) Transformation berechnet.</p> <p>Ein zweiseitiger Log-Rank-Test wurde durchgeführt.</p> <p>BILAG: <i>British Isles Lupus Assessment Group of SLE Clinics</i>; HR: <i>Hazard Ratio</i>; IFN: Interferon; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; N.B.: Nicht berechenbar; N.E.: Nicht erreicht; OCS: Orales Kortikosteroid; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SLEDAI: Systemischer Lupus erythematodes Krankheitsaktivitäts-Index; SLEDAI-2K: SLEDAI – <i>Revised Version</i>; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.</p>								

Tabelle 4-269: Zeit bis zum ersten BILAG-2004 Krankheitsschub aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population)

Endpunkt Studie Subgruppen- faktor Ausprägung	Anifrolumab-Arm			zVT-Arm			Behandlungseffekt	Interaktions p-Wert
	N	n (%)	Median (Wochen) [95%-KI]	N	n (%)	Median (Wochen) [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert	
<b>Zeit bis zum ersten BILAG-2004 Krankheitsschub</b>								
<b>TULIP-1+TULIP-2+MUSE</b>								
<b>Resultat von Typ I IFN Gensignatur-Test</b>								
niedrig	86	28 (32,6)	N.E. [N.B.; N.B.]	90	25 (27,8)	N.E. [N.B.; N.B.]	1,25 [0,73; 2,15] 0,3097	<b>0,0372</b>
hoch	373	123 (33,0)	N.E. [N.B.; N.B.]	378	168 (44,4)	N.E. [40,14; N.B.]	<b>0,65</b> [0,52; 0,82] <b>0,0002</b>	
<p>Das HR und zugehörige 95%-KI wurden mittels eines Cox-Proportional-Hazards-Modells unter Verwendung der Breslow-Methode berechnet. Die mediane Ereigniszeit inkl. 95%-KI wurde anhand der Kaplan-Meier-Methode mittels Brookmeyer-Crowley log(-log) Transformation berechnet.</p> <p>Ein zweiseitiger Log-Rank-Test wurde durchgeführt.</p> <p>BILAG: <i>British Isles Lupus Assessment Group of SLE Clinics</i>; HR: <i>Hazard Ratio</i>; IFN: Interferon; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; N.B.: Nicht berechenbar; N.E.: Nicht erreicht; OCS: Orales Kortikosteroid; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SLEDAI: Systemischer Lupus erythematodes Krankheitsaktivitäts-Index; SLEDAI-2K: SLEDAI – <i>Revised Version</i>; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.</p>								

In der Meta-Analyse TULIP-1+TULIP-2+MUSE ist das Ergebnis des Interaktionstests für die Zeit bis zum ersten Krankheitsschub für die folgenden Subgruppenfaktoren signifikant:

In der Population der nur mit in Deutschland zugelassenen Medikamenten behandelten PatientInnen, für den Subgruppenfaktor OCS-Dosis zu Baseline ( $p=0,0338$ ): Da der Effekt in der einzig signifikanten Subgruppenkategorie gleichgerichtet mit dem Effekt auf Ebene der Gesamtmenge ist, wird von einer zufälligen Abweichung in der anderen Kategorie und nicht von einer fazitrelevanten Effektmodifikation ausgegangen. Für den Subgruppenfaktor Resultat von Typ I IFN Gensignatur-Test ( $p=0,0247$ ): Da der Effekt in der einzig signifikanten Subgruppenkategorie gleichgerichtet mit dem Effekt auf Ebene der Gesamtmenge ist, wird von einer zufälligen Abweichung in der anderen Kategorie und nicht von einer fazitrelevanten Effektmodifikation ausgegangen.

In der ITT-Population ergibt sich für den Subgruppenfaktor Resultat von Typ I IFN Gensignatur-Test ein statistisch signifikanter Interaktionsterm ( $p=0,0372$ ): Da der Effekt in der einzig signifikanten Subgruppenkategorie gleichgerichtet mit dem Effekt auf Ebene der Gesamtmenge ist, wird von einer zufälligen Abweichung in der anderen Kategorie und nicht von einer fazitrelevanten Effektmodifikation ausgegangen.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-270: Annualisierte Schubrate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente)

Endpunkt Studie Subgruppen- faktor Ausprägung	Anifrolumab-Arm				zVT-Arm				Rate Ratio	Inter- aktions p-Wert
	N	Anzahl der Schübe	Schubrate (SE) KI	Beobachtungszeit (Jahre)	N	Anzahl der Schübe	Schubrate (SE) KI	Beobachtungszeit (Jahre)	Rate Ratio (SE) [95%-KI] p-Wert	
<b>Annualisierte Schubrate</b>										
<b>TULIP-1+TULIP-2+MUSE</b>										
<b>Resultat von Typ I IFN Gensignatur-Test</b>										
niedrig	315	35	0,59 (0,23) [0,38; 0,92]	56,9	321	22	0,30 (0,31) [0,16; 0,54]	58,9	1,99 (0,38) [0,96; 4,17] 0,0661	<b>0,0023</b>
hoch	315	108	0,42 (0,12) [0,33; 0,53]	238,5	321	178	0,73 (0,11) [0,59; 0,90]	227,3	<b>0,57 (0,15)</b> <b>[0,42; 0,77]</b> <b>0,0003</b>	
<b>ADA-Resultat</b>										
negativ	315	135	0,45 (0,12) [0,36; 0,58]	275,3	321	167	0,59 (0,12) [0,47; 0,75]	262,5	0,77 (0,15) [0,58; 1,03] 0,0778	<b>0,0359</b>
positiv jederzeit	315	8	0,14 (0,79) [0,03; 0,66]	20,1	321	33	0,49 (0,64) [0,14; 1,73]	23,7	<b>0,28 (0,55)</b> <b>[0,10; 0,84]</b> <b>0,0223</b>	
Rate Ratio wurde mittels negativer Binomialregression mit Faktoren für die Behandlungsgruppe berechnet. Die Follow-Up Zeit wird logarithmiert und im Model als Offsetvariable benutzt um für unterschiedliche Behandlungsdauern zu adjustieren. ADA: <i>Anti-drug Antibodies</i> ; IFN: Interferon; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; OCS: Orales Kortikosteroid; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SE: Standardfehler; SLEDAI: Systemischer Lupus erythematoses Krankheitsaktivitäts-Index; SLEDAI-2K: SLEDAI – <i>Revised Version</i> ; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.										

Tabelle 4-271: Annualisierte Schubrate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population)

Endpunkt Studie Subgruppenfaktor Ausprägung	Anifrolumab-Arm				zVT-Arm				Rate Ratio	Interaktions p-Wert
	N	Anzahl der Schübe	Schubrate (SE) KI	Beobachtungszeit (Jahre)	N	Anzahl der Schübe	Schubrate (SE) KI	Beobachtungszeit (Jahre)	Rate Ratio (SE) [95%-KI] p-Wert	
<b>Annualisierte Schubrate</b>										
<b>TULIP-1+TULIP-2+MUSE</b>										
<b>Resultat von Typ I IFN Gensignatur-Test</b>										
niedrig	459	47	0,54 (0,19) [0,38; 0,78]	82,8	468	33	0,33 (0,25) [0,20; 0,53]	81,8	1,66 (0,31) [0,91; 3,04] 0,1010	<b>0,0120</b>
hoch	459	198	0,52 (0,10) [0,43; 0,63]	347,9	468	283	0,81 (0,09) [0,68; 0,96]	338,7	<b>0,65 (0,12)</b> <b>[0,51; 0,82]</b> <b>0,0004</b>	
Rate Ratio wurde mittels negativer Binomialregression mit Faktoren für die Behandlungsgruppe berechnet. Die Follow-Up Zeit wird logarithmiert und im Model als Offsetvariable benutzt um für unterschiedliche Behandlungsdauern zu adjustieren. IFN: Interferon; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; OCS: Orales Kortikosteroid; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SE: Standardfehler; SLEDAI: Systemischer Lupus erythematodes Krankheitsaktivitäts-Index; SLEDAI-2K: SLEDAI – Revised Version; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.										

In der Meta-Analyse TULIP-1+TULIP-2+MUSE ist das Ergebnis des Interaktionstests für die annualisierte Schubrate für die folgenden Subgruppenfaktoren signifikant:

In der Population der nur mit in Deutschland zugelassenen Medikamenten behandelten PatientInnen, für den Subgruppenfaktor Resultat von Typ I IFN Gensignatur-Test ( $p=0,0023$ ): Da der Effekt in der einzig signifikanten Subgruppenkategorie gleichgerichtet mit dem Effekt auf Ebene der Gesamtmenge ist, wird von einer zufälligen Abweichung in der anderen Kategorie und nicht von einer fazitrelevanten Effektmodifikation ausgegangen. Für den Subgruppenfaktor ADA-Resultat ( $p=0,0359$ ): Da der Effekt in der einzig signifikanten Subgruppenkategorie gleichgerichtet mit dem Effekt auf Ebene der Gesamtmenge ist, wird von einer zufälligen Abweichung in der anderen Kategorie und nicht von einer fazitrelevanten Effektmodifikation ausgegangen.

In der ITT-Population ergibt sich für den Subgruppenfaktor Resultat von Typ I IFN Gensignatur-Test ein statistisch signifikanter Interaktionsterm ( $p=0,0120$ ): Da der Effekt in der einzig signifikanten Subgruppenkategorie gleichgerichtet mit dem Effekt auf Ebene der Gesamtmenge ist, wird von einer zufälligen Abweichung in der anderen Kategorie und nicht von einer fazitrelevanten Effektmodifikation ausgegangen.

#### 4.3.1.3.2.9 Kortikosteroid-Reduktion

Für die Kortikosteroid-Reduktion auf  $\leq 7,5$  mg Prednison/Tag gibt es keine statistisch signifikanten Interaktionen.

Tabelle 4-272: Ergebnisse für Zeit bis zur Kortikosteroid-Reduktion  $\leq 7,5$  mg Prednison/Tag (für PatientInnen mit OCS-Dosis  $\geq 10$  mg/Tag zu Baseline) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente)

Endpunkt Studie Subgruppen- faktor Ausprägung	Anifrolumab-Arm			zVT-Arm			Behandlungseffekt	Interaktion s p-Wert
	N	n (%)	Median (Wochen) [95%-KI]	N	n (%)	Median (Wochen) [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert	
<b>Zeit bis zur Kortikosteroid-Reduktion <math>\leq 7,5</math> mg Prednison/Tag</b>								
<b>TULIP-1+TULIP-2</b>								
<b>Geschlecht</b>								
männlich	15	14 (93,3)	16,14 [8,29; 23,86]	11	4 (36,4)	N.E. [16,14; N.B.]	<b>5,75 [1,79; 18,43]</b> <b>0,0022</b>	<b>0,0291</b>
weiblich	116	74 (63,8)	24,14 [20,14; 26,29]	118	61 (51,7)	27,00 [21,14; 42,29]	1,35 [0,96; 1,90] 0,0976	

Endpunkt Studie Subgruppen- faktor Ausprägung	Anifrolumab-Arm			zVT-Arm			Behandlungseffekt	Interaktions p-Wert
	N	n (%)	Median (Wochen) [95%-KI]	N	n (%)	Median (Wochen) [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert	
Das HR und zugehörige 95%-KI wurden mittels eines Cox-Proportional-Hazards-Modells unter Verwendung der Breslow-Methode berechnet. Die mediane Ereigniszeit inkl. 95%-KI wurde anhand der Kaplan-Meier-Methode mittels Brookmeyer-Crowley log(-log) Transformation berechnet. Ein zweiseitiger Log-Rank-Test wurde durchgeführt. HR: <i>Hazard Ratio</i> ; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; N.B.: Nicht berechenbar; N.E.: Nicht erreicht; OCS: Orales Kortikosteroid; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SLEDAI: Systemischer Lupus erythematodes Krankheitsaktivitäts-Index; SLEDAI-2K: SLEDAI – <i>Revised Version</i> ; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.								

In der Meta-Analyse TULIP-1+TULIP-2+MUSE ist das Ergebnis des Interaktionstests für Kortikosteroid-Reduktion auf  $\leq 7,5$  mg Prednison/Tag für den Subgruppenfaktor Geschlecht signifikant ( $p=0,0291$ ): Da die Effekte der einzelnen Subgruppenkategorien gleichgerichtet sind, ist die mögliche Interaktion nicht fazitrelevant.

#### 4.3.1.3.2.10 Gelenkstatus

Tabelle 4-273: Ansprechrate für schmerzhafte/geschwollene Gelenke aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zu Woche 52 (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente)

Endpunkt Studie Subgruppenfaktor Ausprägung	Anifrolumab-Arm		zVT-Arm		Behandlungseffekt	Interaktions p-Wert
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert	
<b>Rückgang der Gelenksymptomatik um <math>\geq 50\%</math> (mindestens 6 schmerzhafte und geschwollene Gelenke zu Baseline)</b>						
<b>TULIP-1+TULIP-2+MUSE</b>						
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>) bei Studieneinschluss</b>						
<30 kg/m <sup>2</sup>	93	55 (59,1)	121	46 (38,0)	<b>1,56 [1,18; 2,07]</b> <b>0,0019</b>	<b>0,0422</b>
$\geq 30$ kg/m <sup>2</sup>	53	24 (45,3)	45	19 (42,2)	0,89 [0,56; 1,42] 0,6181	
RR, OR und RD wurden mittels Mantel-Haenszel Methode berechnet. KIs und p-Werte wurden mittels Normalapproximation (Wald) berechnet. Die Responderraten (%), die Risikodifferenz und 95%-KI wurden mittels eines Cochran-Mantel-Haenszel-Modells berechnet. BMI: <i>Body Mass Index</i> ; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; OCS: Orales Kortikosteroid; OR: <i>Odds Ratio</i> ; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SLEDAI: Systemischer Lupus erythematodes Krankheitsaktivitäts-Index; SLEDAI-2K: SLEDAI – <i>Revised Version</i> ; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.						



In der Meta-Analyse TULIP-1+TULIP-2+MUSE war das Ergebnis des Interaktionstests für Rückgang der Gelenksymptomatik um 50% (mindestens 6 schmerzhafte und geschwollene Gelenke zu Baseline) für den Subgruppenfaktor BMI ( $\text{kg/m}^2$ ) bei Studieneinschluss signifikant ( $p=0,0422$ ): Da der Effekt in der einzig signifikanten Subgruppenkategorie gleichgerichtet mit dem Effekt auf Ebene der Gesamtmenge ist, wird von einer zufälligen Abweichung in der anderen Kategorie und nicht von einer fazitrelevanten Effektmodifikation ausgegangen.

#### 4.3.1.3.2.11LLDAS

Für diesen Endpunkt ergaben sich keine signifikanten Interaktionen.

#### 4.3.1.3.2.12CLASI-Aktivitäts-Score

Tabelle 4-274: Reduktion des CLASI-Aktivitäts-Scores aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zu Woche 52 (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population)

Endpunkt Studie Subgruppenfaktor Ausprägung	Anifrolumab-Arm		zVT-Arm		Behandlungseffekt  RR [95%-KI]; p-Wert	Interaktions p-Wert
	N	n (%)	N	n (%)		
<b>≥50% Reduktion des CLASI-Aktivitäts-Score</b>						
<b>TULIP-1+TULIP-2+MUSE</b>						
<b>Geografische Region</b>						
Nicht EU	87	56 (64,4)	63	20 (31,7)	<b>1,94 [1,31; 2,88]</b> <b>0,0009</b>	<b>0,0437</b>
EU	47	29 (61,7)	57	30 (52,6)	1,15 [0,83; 1,59] 0,4005	
<b>OCS-Dosis zu Baseline</b>						
<10 mg/Tag	49	34 (69,4)	46	13 (28,3)	<b>2,39 [1,46; 3,92]</b> <b>0,0005</b>	<b>0,0159</b>
≥10 mg/Tag	85	51 (60,0)	74	37 (50,0)	1,19 [0,89; 1,58] 0,2352	
<b>Resultat von Typ I IFN Gensignatur-Test</b>						
niedrig	14	8 (57,1)	15	11 (73,3)	0,77 [0,48; 1,22] 0,2660	<b>0,0042</b>
hoch	120	77 (64,2)	105	39 (37,1)	<b>1,70 [1,28; 2,25]</b> <b>0,0002</b>	
RR, OR und RD wurden mittels Mantel-Haenszel Methode berechnet. KIs und p-Werte wurden mittels Normalapproximation (Wald) berechnet. Die Responderraten (%), die Risikodifferenz und 95%-KI wurden mittels eines Cochran-Mantel-Haenszel-Modells berechnet. CLASI: <i>Cutaneous Lupus Disease Area and Severity Index</i> ; EU: Europäische Union; IFN: Interferon; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; OCS: Orales Kortikosteroid; OR: <i>Odds Ratio</i> ; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SLEDAI: Systemischer Lupus erythematoses Krankheitsaktivitäts-Index; SLEDAI-2K: SLEDAI – <i>Revised Version</i> ; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.						

In der Meta-Analyse TULIP-1+TULIP-2+MUSE ist das Ergebnis des Interaktionstests für  $\geq 50\%$  Reduktion des CLASI-Aktivitäts-Scores für die folgenden Subgruppenfaktoren signifikant:

Für den Subgruppenfaktor Geografische Region ( $p=0,0437$ ): Da die Effekte der einzelnen Subgruppenkategorien gleichgerichtet sind, ist die mögliche Interaktion nicht fazitrelevant. Für den Subgruppenfaktor OCS-Dosis zu Baseline ( $p=0,0159$ ): Da die Effekte der einzelnen Subgruppenkategorien gleichgerichtet sind, ist die mögliche Interaktion nicht fazitrelevant. Für den Subgruppenfaktor Resultat von Typ I IFN Gensignatur-Test ( $p=0,0042$ ): Da der Effekt in der einzig signifikanten Subgruppenkategorie gleichgerichtet mit dem Effekt auf Ebene der Gesamtmenge ist, wird von einer zufälligen Abweichung in der anderen Kategorie und nicht von einer fazitrelevanten Effektmodifikation ausgegangen.

Tabelle 4-275: Veränderung des CLASI-Scores (MMRM-Analyse) im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente)

Endpunkt Studie Subgruppen- faktor Ausprägung	Anifrolumab -Arm		zVT-Arm		Behandlungseffekt		Inter- aktions p-Wert
	N	Adj. Ver- ände- rung MW (SE)	N	Adj. Ver- ände- rung MW (SE)	Veränderung adj. MW (SE) [95%-KI] p-Wert	Hedges' g (SE) [95%-KI] p-Wert	
<b>CLASI-Aktivitäts-Score-Reduktion</b>							
<b>TULIP-1+TULIP-2+MUSE</b>							
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>) bei Studieneinschluss</b>							
<30 kg/m <sup>2</sup>	212	-4,94 (0,29)	233	-2,98 (0,29)	<b>-1,96 (0,36)</b> [-2,66; -1,25] <b>&lt;0,0001</b>	<b>-0,46 (0,10)</b> [-0,64; -0,27] <b>&lt;0,0001</b>	<b>0,0019</b>
$\geq 30$ kg/m <sup>2</sup>	102	-3,32 (0,31)	86	-3,06 (0,32)	-0,26 (0,42) [-1,08; 0,56] 0,5366	-0,08 (0,15) [-0,37; 0,20] 0,5646	
<b>OCS-Dosis zu Baseline</b>							
<10 mg/Tag	148	-3,46 (0,30)	144	-2,94 (0,30)	-0,52 (0,40) [-1,32; 0,28] 0,1999	-0,14 (0,12) [-0,37; 0,09] 0,2210	<b>0,0087</b>
$\geq 10$ mg/Tag	166	-5,12 (0,33)	175	-3,15 (0,32)	<b>-1,98 (0,38)</b> [-2,73; -1,23] <b>&lt;0,0001</b>	<b>-0,47 (0,11)</b> [-0,69; -0,26] <b>&lt;0,0001</b>	
<b>Resultat von Typ I IFN Gensignatur-Test</b>							
niedrig	59	-2,76 (0,28)	67	-2,80 (0,27)	0,05 (0,38) [-0,72; 0,81] 0,9064	0,02 (0,18) [-0,33; 0,37] 0,9074	<b>0,0006</b>

Endpunkt Studie Subgruppen- faktor Ausprägung	Anifrolumab -Arm		zVT-Arm		Behandlungseffekt		Inter- aktions p-Wert
	N	Adj. Ver- ände- rung MW (SE)	N	Adj. Ver- ände- rung MW (SE)	Veränderung adj. MW (SE) [95%-KI] p-Wert	Hedges' g (SE) [95%-KI] p-Wert	
hoch	255	-4,92 (0,25)	252	-3,21 (0,25)	-1,71 (0,34) [-2,37; -1,04] <0,0001	-0,43 (0,09) [-0,61; -0,25] <0,0001	
<b>CLASI-Schadens-Score-Reduktion</b>							
<b>TULIP-1+TULIP-2+MUSE</b>							
<b>Geografische Region</b>							
Nicht EU	204	-0,28 (0,12)	211	-0,32 (0,12)	0,04 (0,17) [-0,29; 0,37] 0,8064	0,02 (0,10) [-0,17; 0,22] 0,8137	<b>0,0226</b>
EU	110	-0,76 (0,22)	108	-0,08 (0,23)	<b>-0,68 (0,27)</b> [-1,21; -0,15] <b>0,0123</b>	<b>-0,29 (0,14)</b> [-0,56; -0,02] <b>0,0332</b>	
<p>Ein MMRM wurde mit fixen Effekten für die Baseline-Werte, Behandlungsgruppe, Visite, Interaktion zwischen Behandlung und Visite berechnet.</p> <p>N ist definiert als Anzahl Patienten im MMRM-Modell, d.h. Patienten mit vorhandenen Baseline-Werten und zumindest einem vorhandenen post-Baseline-Wert.</p> <p>Eine approximierete SD wurde für jeden Arm berechnet, basierend auf dem SE vom LS mean um eine gepoolte SD für Hedges' g zu erhalten.</p> <p>BMI: Body Mass Index; CLASI: Cutaneous Lupus Disease Area and Severity Index; EU: Europäische Union; IFN: Interferon; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; MMRM: Mixed Model Repeated Measurement; MW: Mittelwert; OCS: Orales Kortikosteroid; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SLEDAI: Systemischer Lupus erythematodes Krankheitsaktivitäts-Index; SLEDAI-2K: SLEDAI – Revised Version; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.</p>							

Tabelle 4-276: Veränderung des CLASI-Scores (MMRM-Analyse) im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population)

Endpunkt Studie Subgruppen- faktor Ausprägung	Anifrolumab -Arm		zVT-Arm		Behandlungseffekt		Inter- aktions p-Wert
	N	Adj. Ver- ände- rung MW (SE)	N	Adj. Ver- ände- rung MW (SE)	Veränderung adj. MW (SE) [95%-KI] p-Wert	Hedges' g (SE) [95%-KI] p-Wert	
<b>CLASI-Aktivitäts-Score-Reduktion</b>							
<b>TULIP-1+TULIP-2+MUSE</b>							
<b>Ethnische Abstammung</b>							
kaukasisch	270	-4,19 (0,21)	283	-3,35 (0,21)	-0,83 (0,26) [-1,34; -0,33] 0,0014	-0,24 (0,09) [-0,41; -0,07] 0,0050	0,0038
Schwarz oder Afroamerikanisch	64	-5,18 (0,43)	60	-3,08 (0,42)	-2,09 (0,53) [-3,15; -1,04] 0,0002	-0,62 (0,18) [-0,98; -0,26] 0,0007	
andere	116	-4,85 (0,42)	114	-2,31 (0,43)	-2,54 (0,52) [-3,57; -1,51] <0,0001	-0,56 (0,13) [-0,82; -0,29] <0,0001	
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>) bei Studieneinschluss</b>							
<30 kg/m <sup>2</sup>	308	-4,90 (0,23)	336	-3,01 (0,23)	-1,89 (0,28) [-2,44; -1,34] <0,0001	-0,46 (0,08) [-0,61; -0,30] <0,0001	0,0199
≥30 kg/m <sup>2</sup>	150	-3,76 (0,26)	129	-2,93 (0,27)	-0,84 (0,36) [-1,54; -0,13] 0,0197	-0,27 (0,12) [-0,50; -0,03] 0,0279	
<b>Resultat von Typ I IFN Gensignatur-Test</b>							
niedrig	86	-2,73 (0,22)	90	-2,69 (0,22)	-0,04 (0,30) [-0,64; 0,56] 0,8936	-0,02 (0,15) [-0,32; 0,28] 0,8947	<0,0001
hoch	372	-5,04 (0,20)	375	-3,17 (0,20)	-1,86 (0,27) [-2,39; -1,34] <0,0001	-0,48 (0,07) [-0,63; -0,34] <0,0001	
<b>ADA-Resultat</b>							
negativ	427	-4,51 (0,18)	426	-3,12 (0,18)	-1,39 (0,23) [-1,85; -0,93] <0,0001	-0,37 (0,07) [-0,51; -0,24] <0,0001	0,0056
positiv jederzeit	31	-5,08 (0,91)	39	-1,23 (0,79)	-3,85 (0,86) [-5,58; -2,13] <0,0001	-0,77 (0,25) [-1,26; -0,28] 0,0021	

Endpunkt Studie Subgruppen- faktor Ausprägung	Anifrolumab -Arm		zVT-Arm		Behandlungseffekt		Inter- aktions p-Wert
	N	Adj. Ver- ände- rung MW (SE)	N	Adj. Ver- ände- rung MW (SE)	Veränderung adj. MW (SE) [95%-KI] p-Wert	Hedges' g (SE) [95%-KI] p-Wert	
<b>CLASI-Schadens-Score-Reduktion</b>							
<b>TULIP-1+TULIP-2+MUSE</b>							
<b>Geografische Region</b>							
Nicht EU	323	-0,33 (0,10)	319	-0,29 (0,11)	-0,04 (0,14) [-0,32; 0,24] 0,7724	-0,02 (0,08) [-0,18; 0,13] 0,7801	<b>0,0442</b>
EU	135	-0,70 (0,20)	146	-0,12 (0,20)	<b>-0,58 (0,23)</b> <b>[-1,03; -0,14]</b> <b>0,0109</b>	<b>-0,25 (0,12)</b> <b>[-0,48; -0,01]</b> <b>0,0405</b>	
<p>Ein MMRM wurde mit fixen Effekten für die Baseline-Werte, Behandlungsgruppe, Visite, Interaktion zwischen Behandlung und Visite berechnet.  N ist definiert als Anzahl Patienten im MMRM-Modell, d.h. Patienten mit vorhandenen Baseline-Werten und zumindest einem vorhandenen post-Baseline-Wert.  Eine approximierete SD wurde für jeden Arm berechnet, basierend auf dem SE vom LS mean um eine gepoolte SD für Hedges'g zu erhalten.  ADA: <i>Anti-drug Antibodies</i>; BMI: <i>Body Mass Index</i>; CLASI: <i>Cutaneous Lupus Disease Area and Severity Index</i>; EU: Europäische Union; IFN: Interferon; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; LS: <i>Least Squares</i>; MMRM: <i>Mixed Model Repeated Measurement</i>; MW: Mittelwert; OCS: Orales Kortikosteroid; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SLEDAI: Systemischer Lupus erythematodes Krankheitsaktivitäts-Index; SLEDAI-2K: SLEDAI – <i>Revised Version</i>; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.</p>							

In der Meta-Analyse TULIP-1+TULIP-2+MUSE ist das Ergebnis des Interaktionstests für CLASI-Aktivitäts-Score für die folgenden Subgruppenfaktoren signifikant:

Für den Subgruppenfaktor BMI ( $\text{kg/m}^2$ ) bei Studieneinschluss ( $p=0,0019$ ): Da die Effekte der einzelnen Subgruppenkategorien gleichgerichtet sind, ist die mögliche Interaktion nicht fazitrelevant. Für den Subgruppenfaktor OCS-Dosis zu Baseline ( $p=0,0087$ ): Da die Effekte der einzelnen Subgruppenkategorien gleichgerichtet sind, ist die mögliche Interaktion nicht fazitrelevant. Für den Subgruppenfaktor Resultat von Typ I IFN Gensignatur-Test ( $p=0,0006$ ): Da der Effekt in der einzig signifikanten Subgruppenkategorie gleichgerichtet mit dem Effekt auf Ebene der Gesamtmenge ist, wird von einer zufälligen Abweichung in der anderen Kategorie und nicht von einer fazitrelevanten Effektmodifikation ausgegangen.

In der ITT-Population ergeben sich statistisch signifikante Interaktionstests für den Subgruppenfaktor Ethnische Abstammung ( $p=0,0038$ ): Da die Effekte der einzelnen Subgruppenkategorien gleichgerichtet sind, ist die mögliche Interaktion nicht fazitrelevant. Für den Subgruppenfaktor BMI ( $\text{kg/m}^2$ ) bei Studieneinschluss ( $p=0,0199$ ): Da die Effekte der einzelnen Subgruppenkategorien gleichgerichtet sind, ist die mögliche Interaktion nicht fazitrelevant. Für den Subgruppenfaktor Resultat von Typ I IFN Gensignatur-Test ( $p<0,0001$ ): Da die Effekte der einzelnen Subgruppenkategorien gleichgerichtet sind, ist die mögliche

Interaktion nicht fazitrelevant. Für den Subgruppenfaktor ADA-Resultat ( $p=0,0056$ ): Da die Effekte der einzelnen Subgruppenkategorien gleichgerichtet sind, ist die mögliche Interaktion nicht fazitrelevant.

#### 4.3.1.3.2.13SDI

Tabelle 4-277: Veränderung des SDI-Scores (MMRM-Analyse) im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, TULIP SLE LTE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente)

Endpunkt Studie Subgruppen- faktor Ausprägung	Anifrolumab -Arm		zVT-Arm		Behandlungseffekt		Inter- aktions p-Wert
	N	Adj. Ver- ände- rung MW (SE)	N	Adj. Ver- ände- rung MW (SE)	Veränderung adj. MW (SE) [95%-KI] p-Wert	Hedges' g (SE) [95%-KI] p-Wert	
<b>SDI-Score</b>							
<b>TULIP-1+TULIP-2+MUSE</b>							
<b>SLEDAI-2K-Score zu Screening</b>							
<10 Punkte	99	0,08 (0,04)	89	-0,02 (0,04)	0,10 (0,05) [0,00; 0,20] 0,0555	0,26 (0,15) [-0,03; 0,55] 0,0764	<b>0,0319</b>
≥10 Punkte	186	0,02 (0,03)	193	0,05 (0,03)	-0,03 (0,03) [-0,09; 0,03] 0,3399	-0,08 (0,10) [-0,28; 0,12] 0,4184	
<p>Ein MMRM wurde mit fixen Effekten für die Baseline-Werte, Behandlungsgruppe, Visite, Interaktion zwischen Behandlung und Visite berechnet.  N ist definiert als Anzahl Patienten im MMRM-Modell, d.h. Patienten mit vorhandenen Baseline-Werten und zumindest einem vorhandenen post-Baseline-Wert.  Eine approximierete SD wurde für jeden Arm berechnet, basierend auf dem SE vom LS mean um eine gepoolte SD für Hedges'g zu erhalten.  ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; LS: <i>Least Squares</i>; MMRM: <i>Mixed Model Repeated Measurement</i>; MW: Mittelwert; OCS: Orales Kortikosteroid; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SDI: <i>Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index</i>; SE: Standardfehler; SLEDAI: Systemischer Lupus erythematoses Krankheitsaktivitäts-Index; SLEDAI-2K: SLEDAI – <i>Revised Version</i>; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.</p>							

In der Meta-Analyse TULIP-1+TULIP-2+MUSE ist das Ergebnis des Interaktionstests für SDI-Score für den Subgruppenfaktor SLEDAI-2K-Score zu Screening signifikant ( $p=0,0319$ ): Da die Effekte in den einzelnen Subgruppenkategorien nicht signifikant sind, ist die mögliche Interaktion nicht fazitrelevant.

In der ITT-Population treten keine statistisch signifikanten Subgruppeninteraktionen auf.

In der Studie TULIP SLE LTE ergeben sich keine signifikanten Interaktionen.

## 4.3.1.3.2.14 Fatigue (FACIT-F)

Tabelle 4-278: Veränderung des Fatigue (FACIT-F) (MMRM-Analyse) im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population)

Endpunkt Studie Subgruppen- faktor Ausprägung	Anifrolumab -Arm		zVT-Arm		Behandlungseffekt		Inter- aktions p-Wert
	N	Adj. Ver- ände- rung MW (SE)	N	Adj. Ver- ände- rung MW (SE)	Veränderung adj. MW (SE) [95%-KI] p-Wert	Hedges' g (SE) [95%-KI] p-Wert	
<b>Fatigue (FACIT-F)</b>							
<b>TULIP-1+TULIP-2+MUSE</b>							
<b>Geografische Region</b>							
Nicht EU	312	4,85 (0,52)	306	2,82 (0,52)	<b>2,03 (0,66)</b> <b>[0,73; 3,33]</b> <b>0,0022</b>	<b>0,22 (0,08)</b> <b>[0,07; 0,38]</b> <b>0,0057</b>	<b>0,0407</b>
EU	127	4,01 (0,78)	141	4,20 (0,77)	-0,18 (0,86) [-1,87; 1,50] 0,8299	-0,02 (0,12) [-0,26; 0,22] 0,8677	
<p>Ein MMRM wurde mit fixen Effekten für die Baseline-Werte, Behandlungsgruppe, Visite, Interaktion zwischen Behandlung und Visite berechnet.</p> <p>N ist definiert als Anzahl Patienten im MMRM-Modell, d.h. Patienten mit vorhandenen Baseline-Werten und zumindest einem vorhandenen post-Baseline-Wert.</p> <p>Eine approximierte SD wurde für jeden Arm berechnet, basierend auf dem SE vom LS mean um eine gepoolte SD für Hedges' g zu erhalten.</p> <p>EU: Europäische Union; FACIT-F: <i>Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue</i>; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; LS: <i>Least Squares</i>; MMRM: <i>Mixed Model Repeated Measurement</i>; MW: Mittelwert; OCS: Orales Kortikosteroid; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SLEDAI: Systemischer Lupus erythematodes Krankheitsaktivitäts-Index; SLEDAI-2K: SLEDAI – <i>Revised Version</i>; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.</p>							

In der Population der nur mit in Deutschland zugelassenen Medikamenten behandelten PatientInnen treten keine statistisch signifikanten Subgruppeninteraktionen auf.

In der Meta-Analyse TULIP-1+TULIP-2+MUSE ist das Ergebnis des Interaktionstests für Fatigue (FACIT-F) für den Subgruppenfaktor Geografische Region signifikant ( $p=0,0407$ ): Da der Effekt in der einzig signifikanten Subgruppenkategorie nicht klinisch relevant ist, wird von einer zufälligen Abweichung in der anderen Kategorie und nicht von einer fazitrelevanten Effektmodifikation ausgegangen.

## 4.3.1.3.2.15 Schmerzen

Tabelle 4-279: Veränderung des NRS Schmerz-Scores (MMRM-Analyse) im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP-1+TULIP-2, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente)

Endpunkt Studie Subgruppen- faktor Ausprägung	Anifrolumab -Arm		zVT-Arm		Behandlungseffekt		Inter- aktions p-Wert
	N	Adj. Ver- ände- rung MW (SE)	N	Adj. Ver- ände- rung MW (SE)	Veränderung adj. MW (SE) [95%-KI] p-Wert	Hedges' g (SE) [95%-KI] p-Wert	
<b>NRS Schmerz-Score</b>							
<b>TULIP-1+TULIP-2</b>							
<b>Geografische Region</b>							
Nicht EU	146	-0,98 (0,15)	146	-0,53 (0,15)	<b>-0,45 (0,19)</b> <b>[-0,82; -0,07]</b> <b>0,0190</b>	<b>-0,25 (0,12)</b> <b>[-0,48; -0,02]</b> <b>0,0365</b>	<b>0,0177</b>
EU	85	-0,96 (0,24)	84	-1,29 (0,24)	0,33 (0,27) [-0,20; 0,86] 0,2186	0,15 (0,15) [-0,15; 0,45] 0,3325	
<p>Ein MMRM wurde mit fixen Effekten für die Baseline-Werte, Behandlungsgruppe, Visite, Interaktion zwischen Behandlung und Visite berechnet.</p> <p>N ist definiert als Anzahl Patienten im MMRM-Modell, d.h. Patienten mit vorhandenen Baseline-Werten und zumindest einem vorhandenen post-Baseline-Wert.</p> <p>Eine approximierete SD wurde für jeden Arm berechnet, basierend auf dem SE vom LS mean um eine gepoolte SD für Hedges' g zu erhalten.</p> <p>EU: Europäische Union; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; LS: <i>Least Squares</i>; MMRM: <i>Mixed Model Repeated Measurement</i>; MW: Mittelwert; NRS: <i>Numeric Rating Scale</i>; OCS: Orales Kortikosteroid; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SLEDAI: Systemischer Lupus erythematoses Krankheitsaktivitäts-Index; SLEDAI-2K: SLEDAI – <i>Revised Version</i>; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.</p>							



Tabelle 4-280: Veränderung des NRS Schmerz-Scores (MMRM-Analyse) im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP-1+TULIP-2, ITT-Population)

Endpunkt Studie Subgruppen- faktor Ausprägung	Anifrolumab -Arm		zVT-Arm		Behandlungseffekt		Inter- aktions p-Wert
	N	Adj. Ver- ände- rung MW (SE)	N	Adj. Ver- ände- rung MW (SE)	Veränderung adj. MW (SE) [95%-KI] p-Wert	Hedges' g (SE) [95%-KI] p-Wert	
<b>NRS Schmerz-Score</b>							
<b>TULIP-1+TULIP-2</b>							
<b>Geografische Region</b>							
Nicht EU	233	-1,04 (0,13)	229	-0,52 (0,13)	<b>-0,52 (0,16)</b> [-0,83; -0,22] <b>0,0008</b>	<b>-0,27 (0,09)</b> [-0,46; -0,09] <b>0,0036</b>	<b>0,0055</b>
EU	107	-0,91 (0,21)	116	-1,16 (0,21)	0,24 (0,23) [-0,21; 0,69] 0,2888	0,11 (0,13) [-0,15; 0,37] 0,4183	
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>) bei Studieneinschluss</b>							
<30 kg/m <sup>2</sup>	221	-0,96 (0,14)	245	-0,86 (0,14)	-0,10 (0,16) [-0,41; 0,21] 0,5221	-0,05 (0,09) [-0,23; 0,13] 0,6102	<b>0,0430</b>
≥30 kg/m <sup>2</sup>	119	-1,14 (0,18)	100	-0,47 (0,19)	<b>-0,67 (0,24)</b> [-1,14; -0,21] <b>0,0050</b>	<b>-0,35 (0,14)</b> [-0,62; -0,09] <b>0,0096</b>	
<p>Ein MMRM wurde mit fixen Effekten für die Baseline-Werte, Behandlungsgruppe, Visite, Interaktion zwischen Behandlung und Visite berechnet.</p> <p>N ist definiert als Anzahl Patienten im MMRM-Modell, d.h. Patienten mit vorhandenen Baseline-Werten und zumindest einem vorhandenen post-Baseline-Wert.</p> <p>Eine approximierete SD wurde für jeden Arm berechnet, basierend auf dem SE vom LS mean um eine gepoolte SD für Hedges' g zu erhalten.</p> <p>BMI: <i>Body Mass Index</i>; EU: Europäische Union; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; LS: <i>Least Squares</i>; MMRM: <i>Mixed Model Repeated Measurement</i>; MW: Mittelwert; NRS: <i>Numeric Rating Scale</i>; OCS: Orales Kortikosteroid; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SLEDAI: Systemischer Lupus erythematodes Krankheitsaktivitäts-Index; SLEDAI-2K: SLEDAI – <i>Revised Version</i>; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.</p>							

In der Meta-Analyse TULIP-1+TULIP-2+MUSE ist das Ergebnis des Interaktionstests für NRS Schmerz-Score für die folgenden Subgruppenfaktoren signifikant:

Für den Subgruppenfaktor Geografische Region (p=0,0177): Da der Effekt in der einzig signifikanten Subgruppenkategorie nicht klinisch relevant ist, wird von einer zufälligen Abweichung in der anderen Kategorie und nicht von einer fazitrelevanten Effektmodifikation ausgegangen.

In der ITT-Population ergeben sich statistisch signifikante Interaktionstests für den Subgruppenfaktor Geografische Region ( $p=0,0055$ ): Da der Effekt in der einzig signifikanten Subgruppenkategorie nicht klinisch relevant ist, wird von einer zufälligen Abweichung in den anderen Kategorien und nicht von einer fazitrelevanten Effektmodifikation ausgegangen. Für den Subgruppenfaktor BMI ( $\text{kg/m}^2$ ) bei Studieneinschluss ( $p=0,0430$ ): Da die Effekte der einzelnen Subgruppenkategorien gleichgerichtet sind, ist die mögliche Interaktion nicht fazitrelevant.

#### 4.3.1.3.2.16EQ-5D VAS

Tabelle 4-281: Veränderung des EQ-5D VAS (MMRM-Analyse) im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente)

Endpunkt Studie Subgruppen- faktor Ausprägung	Anifrolumab -Arm		zVT-Arm		Behandlungseffekt		Inter- aktions p-Wert
	N	Adj. Ver- ände- rung MW (SE)	N	Adj. Ver- ände- rung MW (SE)	Veränderung adj. MW (SE) [95%-KI] p-Wert	Hedges' g (SE) [95%-KI] p-Wert	
<b>EQ-5D VAS</b>							
<b>TULIP-1+TULIP-2+MUSE</b>							
<b>Geografische Region</b>							
Nicht EU	192	7,20 (1,26)	198	2,76 (1,22)	<b>4,45 (1,58)</b> [1,33; 7,56] <b>0,0053</b>	<b>0,26 (0,10)</b> [0,06; 0,46] <b>0,0116</b>	<b>0,0080</b>
EU	102	8,30 (2,04)	101	11,09 (2,05)	-2,80 (2,22) [-7,19; 1,59] 0,2104	-0,14 (0,14) [-0,41; 0,14] 0,3360	
<b>Ethnische Abstammung</b>							
kaukasisch	172	6,61 (1,38)	189	8,01 (1,31)	-1,40 (1,72) [-4,80; 1,99] 0,4174	-0,08 (0,11) [-0,28; 0,13] 0,4617	<b>0,0230</b>
Schwarz oder Afroamerikanisch	46	11,04 (2,75)	38	3,09 (2,61)	<b>7,95 (3,28)</b> [1,42; 14,48] <b>0,0177</b>	<b>0,45 (0,22)</b> [0,01; 0,88] <b>0,0433</b>	
andere	70	8,55 (2,66)	70	4,33 (2,90)	4,22 (2,94) [-1,60; 10,04] 0,1536	0,18 (0,17) [-0,15; 0,51] 0,2870	

Endpunkt Studie Subgruppen- faktor Ausprägung	Anifrolumab -Arm		zVT-Arm		Behandlungseffekt		Inter- aktions p-Wert
	N	Adj. Ver- ände- rung MW (SE)	N	Adj. Ver- ände- rung MW (SE)	Veränderung adj. MW (SE) [95%-KI] p-Wert	Hedges' g (SE) [95%-KI] p-Wert	
<p>Ein MMRM wurde mit fixen Effekten für die Baseline-Werte, Behandlungsgruppe, Visite, Interaktion zwischen Behandlung und Visite berechnet.</p> <p>N ist definiert als Anzahl Patienten im MMRM-Modell, d.h. Patienten mit vorhandenen Baseline-Werten und zumindest einem vorhandenen post-Baseline-Wert.</p> <p>Eine approximierete SD wurde für jeden Arm berechnet, basierend auf dem SE vom LS mean um eine gepoolte SD für Hedges'g zu erhalten.</p> <p>EQ-5D VAS: Visuelle Analogskala des EuroQol-5-Dimensionen-Fragebogens; EU: Europäische Union; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; LS: <i>Least Squares</i>; MMRM: <i>Mixed Model Repeated Measurement</i>; MW: Mittelwert; OCS: Orales Kortikosteroid; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SLEDAI: Systemischer Lupus erythematoses Krankheitsaktivitäts-Index; SLEDAI-2K: SLEDAI – <i>Revised Version</i>; VAS: Visuelle Analogskala; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.</p>							

Tabelle 4-282: Veränderung des EQ-5D VAS (MMRM-Analyse) im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population)

Endpunkt Studie Subgruppen- faktor Ausprägung	Anifrolumab -Arm		zVT-Arm		Behandlungseffekt		Inter- aktions p-Wert
	N	Adj. Ver- ände- rung MW (SE)	N	Adj. Ver- ände- rung MW (SE)	Veränderung adj. MW (SE) [95%-KI] p-Wert	Hedges' g (SE) [95%-KI] p-Wert	
<b>EQ-5D VAS</b>							
<b>TULIP-1+TULIP-2+MUSE</b>							
<b>Geografische Region</b>							
Nicht EU	304	7,37 (1,02)	302	3,16 (1,02)	<b>4,20 (1,30)</b> [1,66; 6,75] <b>0,0013</b>	<b>0,24 (0,08)</b> [0,08; 0,40] <b>0,0038</b>	<b>0,0066</b>
EU	126	7,32 (1,88)	137	9,53 (1,90)	-2,21 (1,97) [-6,09; 1,67] 0,2635	-0,10 (0,12) [-0,34; 0,14] 0,4108	
<b>Ethnische Abstammung</b>							
kaukasisch	250	6,35 (1,15)	267	7,65 (1,12)	-1,30 (1,44) [-4,12; 1,53] 0,3676	-0,07 (0,09) [-0,24; 0,10] 0,4206	<b>0,0118</b>
Schwarz oder Afroamerikanisch	62	6,50 (2,70)	55	0,35 (2,56)	<b>6,16 (3,10)</b> [0,01; 12,30] <b>0,0495</b>	0,30 (0,19) [-0,06; 0,67] 0,1046	

Endpunkt Studie Subgruppen- faktor Ausprägung	Anifrolumab -Arm		zVT-Arm		Behandlungseffekt		Inter- aktions p-Wert
	N	Adj. Ver- ände- rung MW (SE)	N	Adj. Ver- ände- rung MW (SE)	Veränderung adj. MW (SE) [95%-KI] p-Wert	Hedges' g (SE) [95%-KI] p-Wert	
andere	112	8,98 (1,97)	111	3,84 (2,05)	<b>5,14 (2,16)</b> <b>[0,88; 9,40]</b> <b>0,0182</b>	0,24 (0,13) [-0,02; 0,50] 0,0725	
<b>ADA-Resultat</b>							
negativ	401	7,35 (0,92)	402	5,66 (0,91)	1,68 (1,14) [-0,55; 3,92] 0,1393	0,09 (0,07) [-0,05; 0,23] 0,1940	<b>0,0224</b>
positiv jederzeit	29	19,87 (5,33)	37	7,74 (4,83)	<b>12,12 (4,43)</b> <b>[3,21; 21,04]</b> <b>0,0088</b>	0,41 (0,25) [-0,08; 0,90] 0,1006	
<p>Ein MMRM wurde mit fixen Effekten für die Baseline-Werte, Behandlungsgruppe, Visite, Interaktion zwischen Behandlung und Visite berechnet.  N ist definiert als Anzahl Patienten im MMRM-Modell, d.h. Patienten mit vorhandenen Baseline-Werten und zumindest einem vorhandenen post-Baseline-Wert.  Eine approximierete SD wurde für jeden Arm berechnet, basierend auf dem SE vom LS mean um eine gepoolte SD für Hedges' g zu erhalten.  ADA: <i>Anti-drug Antibodies</i>; EQ-5D VAS: Visuelle Analogskala des EuroQol-5-Dimensionen-Fragebogens; EU: Europäische Union; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; LS: <i>Least Squares</i>; MMRM: <i>Mixed Model Repeated Measurement</i>; MW: Mittelwert; OCS: Orales Kortikosteroid; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SLEDAI: Systemischer Lupus erythematodes Krankheitsaktivitäts-Index; SLEDAI-2K: SLEDAI – <i>Revised Version</i>; VAS: Visuelle Analogskala; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.</p>							

In der Meta-Analyse TULIP-1+TULIP-2+MUSE ist das Ergebnis des Interaktionstests für EQ-5D VAS für die folgenden Subgruppenfaktoren signifikant:

Für den Subgruppenfaktor Geografische Region (p=0,0080): Da der Effekt in der einzig signifikanten Subgruppenkategorie nicht klinisch relevant ist, wird von einer zufälligen Abweichung in der anderen Kategorie und nicht von einer fazitrelevanten Effektmodifikation ausgegangen. Für den Subgruppenfaktor Ethnische Abstammung (p=0,0230): Da die Effekte in den einzelnen Subgruppenkategorien nicht signifikant sind, ist die mögliche Interaktion nicht fazitrelevant.

In der ITT-Population ergeben sich statistisch signifikante Interaktionstests für den Subgruppenfaktor Geografische Region (p=0,0066): Da der Effekt in der einzig signifikanten Subgruppenkategorien nicht klinisch relevant ist, wird von zufälligen Abweichungen in den anderen Kategorien und nicht von einer fazitrelevanten Effektmodifikation ausgegangen. Für den Subgruppenfaktor Ethnische Abstammung (p=0,0118): Da die Effekte nicht statistisch signifikant sind, liegt keine fazitrelevante Effektmodifikation vor. Für den Subgruppenfaktor ADA-Resultat (p=0,0224): Da die Effekte der einzelnen Subgruppenkategorien gleichgerichtet sind, ist die mögliche Interaktion nicht fazitrelevant.

## 4.3.1.3.2.17 Lupus-QoL

Tabelle 4-283: Veränderung des Lupus-QoL (MMRM-Analyse) im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente)

Endpunkt Studie Subgruppen- faktor Ausprägung	Anifrolumab -Arm		zVT-Arm		Behandlungseffekt		Inter- aktions p-Wert
	N	Adj. Ver- ände- rung MW (SE)	N	Adj. Ver- ände- rung MW (SE)	Veränderung adj. MW (SE) [95%-KI] p-Wert	Hedges' g (SE) [95%-KI] p-Wert	
<b>Lupus-Lebensqualität (QoL) – Belastung für andere</b>							
<b>TULIP-1+TULIP-2+MUSE</b>							
<b>Ethnie</b>							
Latino oder Hispanisch	74	8,74 (2,55)	83	12,96 (2,60)	-4,22 (3,19) [-10,52; 2,09] 0,1883	-0,18 (0,16) [-0,50; 0,13] 0,2524	<b>0,0239</b>
Nicht Latino oder Hispanisch	213	7,31 (1,52)	213	3,23 (1,44)	<b>4,08 (1,82)</b> <b>[0,50; 7,66]</b> <b>0,0254</b>	0,19 (0,10) [0,00; 0,38] 0,0521	
<b>Lupus-Lebensqualität (QoL) – Schmerzen</b>							
<b>TULIP-1+TULIP-2+MUSE</b>							
<b>Ethnie</b>							
Latino oder Hispanisch	74	9,85 (2,33)	83	15,19 (2,39)	-5,34 (2,93) [-11,13; 0,45] 0,0703	-0,25 (0,16) [-0,57; 0,06] 0,1145	<b>0,0220</b>
Nicht Latino oder Hispanisch	213	10,46 (1,37)	213	8,11 (1,31)	2,35 (1,64) [-0,88; 5,59] 0,1529	0,12 (0,10) [-0,07; 0,31] 0,2147	
<p>Ein MMRM wurde mit fixen Effekten für die Baseline-Werte, Behandlungsgruppe, Visite, Interaktion zwischen Behandlung und Visite berechnet.</p> <p>N ist definiert als Anzahl Patienten im MMRM-Modell, d.h. Patienten mit vorhandenen Baseline-Werten und zumindest einem vorhandenen post-Baseline-Wert.</p> <p>Eine approximierete SD wurde für jeden Arm berechnet, basierend auf dem SE vom LS mean um eine gepoolte SD für Hedges'g zu erhalten.</p> <p>ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; LS: <i>Least Squares</i>; MMRM: <i>Mixed Model Repeated Measurement</i>; MW: Mittelwert; OCS: Orales Kortikosteroid; QoL: Lebensqualität; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SLEDAI: Systemischer Lupus erythematodes Krankheitsaktivitäts-Index; SLEDAI-2K: SLEDAI – <i>Revised Version</i>; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.</p>							

Tabelle 4-284: Veränderung des Lupus-QoL (MMRM-Analyse) im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population)

Endpunkt Studie Subgruppen- faktor Ausprägung	Anifrolumab -Arm		zVT-Arm		Behandlungseffekt		Inter- aktions p-Wert
	N	Adj. Ver- ände- rung MW (SE)	N	Adj. Ver- ände- rung MW (SE)	Veränderung adj. MW (SE) [95%-KI] p-Wert	Hedges' g (SE) [95%-KI] p-Wert	
<b>Lupus-Lebensqualität (QoL) – Schmerzen</b>							
<b>TULIP-1+TULIP-2+MUSE</b>							
<b>Alter bei Ausbruch der Erkrankung</b>							
Kind	30	3,17 (4,46)	32	10,52 (4,13)	-7,35 (4,49) [-16,37; 1,67] 0,1079	-0,30 (0,26) [-0,81; 0,20] 0,2343	<b>0,0287</b>
Erwachsener	398	11,91 (1,01)	405	9,06 (1,01)	<b>2,84 (1,24)</b> <b>[0,41; 5,28]</b> <b>0,0223</b>	<b>0,14 (0,07)</b> <b>[0,00; 0,28]</b> <b>0,0462</b>	
<p>Ein MMRM wurde mit fixen Effekten für die Baseline-Werte, Behandlungsgruppe, Visite, Interaktion zwischen Behandlung und Visite berechnet.</p> <p>N ist definiert als Anzahl Patienten im MMRM-Modell, d.h. Patienten mit vorhandenen Baseline-Werten und zumindest einem vorhandenen post-Baseline-Wert.</p> <p>Eine approximierete SD wurde für jeden Arm berechnet, basierend auf dem SE vom LS mean um eine gepoolte SD für Hedges'g zu erhalten.</p> <p>ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; LS: <i>Least Squares</i>; MMRM: <i>Mixed Model Repeated Measurement</i>; MW: Mittelwert; OCS: Orales Kortikosteroid; QoL: Lebensqualität; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SLEDAI: Systemischer Lupus erythematodes Krankheitsaktivitäts-Index; SLEDAI-2K: SLEDAI – <i>Revised Version</i>; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.</p>							

In der Meta-Analyse TULIP-1+TULIP-2+MUSE ist das Ergebnis des Interaktionstests für Lupus-Lebensqualität (QoL) – Belastung für andere für den Subgruppenfaktor Ethnie signifikant ( $p=0,0239$ ). Da die Effekte nicht statistisch signifikant sind, ist die mögliche Interaktion nicht fazitrelevant.

Der Interaktionstest für Lupus-Lebensqualität (QoL) – Schmerzen ist für den Subgruppenfaktor Ethnie signifikant ( $p=0,0220$ ): Da die Effekte in den einzelnen Subgruppenkategorien nicht signifikant sind, ist die mögliche Interaktion nicht fazitrelevant.

In der ITT-Population für den Subgruppenfaktor Alter bei Ausbruch der Erkrankung ( $p=0,0287$ ): Da der Effekt in der einzig signifikanten Subgruppenkategorie nicht klinisch relevant ist, wird von einer zufälligen Abweichung in der anderen Kategorie und nicht von einer fazitrelevanten Effektmodifikation ausgegangen.

## 4.3.1.3.2.18SF-36

Tabelle 4-285: Veränderung des SF-36 (MMRM-Analyse) im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente)

Endpunkt Studie Subgruppen- faktor Ausprägung	Anifrolumab -Arm		zVT-Arm		Behandlungseffekt		Inter- aktions p-Wert
	N	Adj. Ver- ände- rung MW (SE)	N	Adj. Ver- ände- rung MW (SE)	Veränderung adj. MW (SE) [95%-KI] p-Wert	Hedges' g (SE) [95%-KI] p-Wert	
<b>SF-36 PCS</b>							
<b>TULIP-1+TULIP-2+MUSE</b>							
<b>ADA-Resultat</b>							
negativ	279	3,07 (0,41)	276	3,27 (0,41)	-0,21 (0,52) [-1,23; 0,81] 0,6911	-0,03 (0,08) [-0,20; 0,14] 0,7227	<b>0,0124</b>
positiv jederzeit	21	9,24 (2,41)	25	4,96 (2,30)	<b>4,28 (1,72)</b> <b>[0,78; 7,77]</b> <b>0,0179</b>	0,37 (0,30) [-0,21; 0,96] 0,2128	
<p>Ein MMRM wurde mit fixen Effekten für die Baseline-Werte, Behandlungsgruppe, Visite, Interaktion zwischen Behandlung und Visite berechnet.</p> <p>N ist definiert als Anzahl Patienten im MMRM-Modell, d.h. Patienten mit vorhandenen Baseline-Werten und zumindest einem vorhandenen post-Baseline-Wert.</p> <p>Eine approximierte SD wurde für jeden Arm berechnet, basierend auf dem SE vom LS mean um eine gepoolte SD für Hedges'g zu erhalten.</p> <p>ADA: <i>Anti-drug Antibodies</i>; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; LS: <i>Least Squares</i>; MMRM: <i>Mixed Model Repeated Measurement</i>; MW: Mittelwert; OCS: Orales Kortikosteroid; PCS: <i>Physical Component Score</i>; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SF-36: <i>Short Form 36</i>; SLEDAI: Systemischer Lupus erythematoses Krankheitsaktivitäts-Index; SLEDAI-2K: <i>SLEDAI – Revised Version</i>; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.</p>							

Tabelle 4-286: Veränderung des SF-36 (MMRM-Analyse) im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population)

Endpunkt Studie Subgruppen- faktor Ausprägung	Anifrolumab -Arm		zVT-Arm		Behandlungseffekt		Inter- aktions p-Wert
	N	Adj. Ver- ände- rung MW (SE)	N	Adj. Ver- ände- rung MW (SE)	Veränderung adj. MW (SE) [95%-KI] p-Wert	Hedges' g (SE) [95%-KI] p-Wert	
<b>SF-36 PCS</b>							
<b>TULIP-1+TULIP-2+MUSE</b>							
<b>Altersgruppe</b>							
≤65 Jahre	425	3,88 (0,35)	441	3,09 (0,34)	0,79 (0,43) [-0,04; 1,63] 0,0625	0,11 (0,07) [-0,02; 0,24] 0,1062	<b>0,0467</b>
>65 Jahre	12	4,34 (1,74)	2	11,30 (3,72)	-6,96 (3,88) [-15,90; 1,98] 0,1102	-1,09 (0,80) [-2,66; 0,48] 0,1741	
<b>Geografische Region</b>							
Nicht EU	309	4,17 (0,39)	306	2,69 (0,40)	<b>1,48 (0,50)</b> <b>[0,50; 2,47]</b> <b>0,0033</b>	<b>0,21 (0,08)</b> <b>[0,05; 0,37]</b> <b>0,0083</b>	<b>0,0031</b>
EU	128	2,89 (0,73)	137	4,14 (0,73)	-1,24 (0,77) [-2,77; 0,28] 0,1091	-0,15 (0,12) [-0,39; 0,09] 0,2306	
<b>ADA-Resultat</b>							
negativ	408	3,71 (0,35)	405	3,21 (0,35)	0,49 (0,44) [-0,37; 1,36] 0,2624	0,07 (0,07) [-0,07; 0,21] 0,3242	<b>0,0174</b>
positiv jederzeit	29	8,07 (1,71)	38	3,67 (1,56)	<b>4,40 (1,58)</b> <b>[1,23; 7,57]</b> <b>0,0073</b>	0,46 (0,25) [-0,03; 0,95] 0,0655	
<p>Ein MMRM wurde mit fixen Effekten für die Baseline-Werte, Behandlungsgruppe, Visite, Interaktion zwischen Behandlung und Visite berechnet.</p> <p>N ist definiert als Anzahl Patienten im MMRM-Modell, d.h. Patienten mit vorhandenen Baseline-Werten und zumindest einem vorhandenen post-Baseline-Wert.</p> <p>Eine approximierete SD wurde für jeden Arm berechnet, basierend auf dem SE vom LS mean um eine gepoolte SD für Hedges' g zu erhalten.</p> <p>ADA: <i>Anti-drug Antibodies</i>; EU: Europäische Union; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; LS: <i>Least Squares</i>; MMRM: <i>Mixed Model Repeated Measurement</i>; MW: Mittelwert; OCS: Orales Kortikosteroid; PCS: <i>Physical Component Score</i>; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SF-36: <i>Short Form 36</i>; SLEDAI: Systemischer Lupus erythematodes Krankheitsaktivitäts-Index; SLEDAI-2K: SLEDAI – <i>Revised Version</i>; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.</p>							



In der Meta-Analyse TULIP-1+TULIP-2+MUSE ist das Ergebnis des Interaktionstests für SF-36 PCS für die folgenden Subgruppenfaktoren signifikant:

Für den Subgruppenfaktor ADA-Resultat ( $p=0,0124$ ): Da der Effekt in der einzig signifikanten Subgruppenkategorie gleichgerichtet mit dem Effekt auf Ebene der Gesamtmenge ist, wird von einer zufälligen Abweichung in der anderen Kategorie und nicht von einer fazitrelevanten Effektmodifikation ausgegangen.

In der ITT-Population ergeben sich statistisch signifikante Interaktionstests für den Subgruppenfaktor ADA Resultat ( $p=0,0174$ ): Da der Effekt in der einzig signifikanten Subgruppenkategorie gleichgerichtet mit dem Effekt auf Ebene der Gesamtmenge ist, wird von einer zufälligen Abweichung in der anderen Kategorie und nicht von einer fazitrelevanten Effektmodifikation ausgegangen. Für den Subgruppenfaktor Geografische Region ( $p=0,0031$ ): Da der Effekt in der einzig signifikanten Subgruppenkategorie nicht klinisch relevant ist, wird von einer zufälligen Abweichung in der anderen Kategorie und nicht von einer fazitrelevanten Effektmodifikation ausgegangen.

Tabelle 4-287: Ansprechrate für SF-36 (MCS, PCS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zu Woche 52 (TULIP-1+TULIP-2, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente)

Endpunkt Studie Subgruppenfaktor Ausprägung	Anifrolumab-Arm		zVT-Arm		Behandlungseffekt  RR [95%-KI]; p-Wert	Inter- aktions p-Wert
	N	n (%)	N	n (%)		
<b>SF-36 MCS</b>						
<b>TULIP-1+TULIP-2</b>						
<b>OCS-Dosis zu Baseline</b>						
<10 mg/Tag	115	25 (21,7)	117	30 (25,6)	0,84 [0,53; 1,34] 0,4723	<b>0,0454</b>
≥10 mg/Tag	131	41 (31,3)	129	25 (19,4)	<b>1,61 [1,05; 2,49]</b> <b>0,0304</b>	
<b>SF-36 PCS</b>						
<b>TULIP-1+TULIP-2</b>						
<b>SLEDAI-2K-Score zu Screening</b>						
<10 Punkte	80	28 (35,0)	69	13 (18,8)	<b>1,83 [1,03; 3,26]</b> <b>0,0402</b>	<b>0,0484</b>
≥10 Punkte	166	47 (28,3)	177	53 (29,9)	0,94 [0,67; 1,30] 0,6980	

Endpunkt Studie Subgruppenfaktor Ausprägung	Anifrolumab-Arm		zVT-Arm		Behandlungseffekt  RR [95%-KI]; p-Wert	Interaktions p-Wert
	N	n (%)	N	n (%)		
RR, OR und RD wurden mittels Mantel-Haenszel Methode berechnet. KIs und p-Werte wurden mittels Normalapproximation (Wald) berechnet. Die Responderraten (%), die Risikodifferenz und 95%-KI wurden mittels eines Cochran-Mantel-Haenszel-Modells berechnet. ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; MCS: <i>Mental Component Score</i> ; OCS: Orales Kortikosteroid; OR: <i>Odds Ratio</i> ; PCS: <i>Physical Component Score</i> ; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SF-36: <i>Short Form 36</i> ; SLEDAI: Systemischer Lupus erythematodes Krankheitsaktivitäts-Index; SLEDAI-2K: SLEDAI – <i>Revised Version</i> ; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.						

In der Meta-Analyse TULIP-1+TULIP-2 ist das Ergebnis des Interaktionstests für SF-36 MCS für die folgenden Subgruppenfaktoren signifikant:

Für den Subgruppenfaktor OCS-Dosis zu Baseline ( $p=0,0454$ ): Da die Effekte in den einzelnen Subgruppenkategorien nicht signifikant sind, ist die mögliche Interaktion nicht fazitrelevant. Da der Effekt in der einzig signifikanten Subgruppenkategorie gleichgerichtet mit dem Effekt auf Ebene der Gesamtmenge ist, wird von einer zufälligen Abweichung in der anderen Kategorie und nicht von einer fazitrelevanten Effektmodifikation ausgegangen.

Für PCS ergibt sich ein statistisch signifikanter Interaktionsterm für den Subgruppenfaktor SLEDAI 2K Score zu Baseline ( $p=0,0484$ ). Da die Effekte in den einzelnen Subgruppenkategorien nicht signifikant sind, ist die mögliche Interaktion nicht fazitrelevant. Da der Effekt in der einzig signifikanten Subgruppenkategorie gleichgerichtet mit dem Effekt auf Ebene der Gesamtmenge ist, wird von einer zufälligen Abweichung in der anderen Kategorie und nicht von einer fazitrelevanten Effektmodifikation ausgegangen.

In der ITT-Population ergeben sich keine statistisch signifikanten Interaktionen.

#### 4.3.1.3.2.19HAQ

Für diesen Endpunkt ergaben sich keine signifikanten Interaktionen.

## 4.3.1.3.2.20 Unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-288: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente)

Endpunkt Studie Subgruppe n- faktor Ausprägung	Anifrolumab- Arm		zVT-Arm		Behandlungseffekt		Inter- aktion s p- Wert
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI]; p-Wert RD [95%-KI]; p-Wert	CMH [95%- KI] p-Wert	
<b>Jegliche UE</b>							
<b>TULIP-1+TULIP-2+MUSE</b>							
<b>OCS-Dosis zu Baseline</b>							
<10 mg/Tag	148	132 (89,2)	145	127 (87,6)	1,02 [0,94; 1,10], 0,6676 1,15 [0,53; 2,50], 0,7265 2,10 [-5,27; 9,47], 0,5763	N.B. [N.B.; N.B.] N.B.	<b>0,0227</b>
≥10 mg/Tag	167	144 (86,2)	176	129 (73,3)	<b>1,19 [1,07; 1,32], 0,0016</b> <b>2,23 [1,26; 3,95], 0,0057</b> <b>13,19 [4,83; 21,54],</b> <b>0,0020</b>	N.B. [N.B.; N.B.] N.B.	
<b>Nicht schwere UE</b>							
<b>TULIP-1+TULIP-2+MUSE</b>							
<b>OCS-Dosis zu Baseline</b>							
<10 mg/Tag	148	131 (88,5)	145	127 (87,6)	1,01 [0,93; 1,09], 0,8130 1,12 [0,53; 2,37], 0,7742 1,45 [-6,00; 8,89], 0,7031	N.B. [N.B.; N.B.] N.B.	<b>0,0225</b>
≥10 mg/Tag	167	141 (84,4)	176	126 (71,6)	<b>1,18 [1,06; 1,32], 0,0030</b> <b>2,16 [1,26; 3,72], 0,0052</b> <b>13,08 [4,46; 21,70],</b> <b>0,0029</b>	N.B. [N.B.; N.B.] N.B.	
CMH: Cochran-Mantel Haenszel; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; N.B.: Nicht berechenbar; OCS: Orales Kortikosteroid; OR: <i>Odds Ratio</i> ; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschtes Ereignis; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.							

Tabelle 4-289: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population)

Endpunkt Studie Subgruppe n- faktor Ausprägung	Anifrolumab- Arm		zVT-Arm		Behandlungseffekt		Inter- aktion s p- Wert
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI]; p-Wert RD [95%-KI]; p-Wert	CMH [95%- KI] p-Wert	
<b>Jegliche UE</b>							
<b>TULIP-1+TULIP-2+MUSE</b>							
<b>Altersgruppe</b>							
≤65 Jahre	447	394 (88,1)	463	371 (80,1)	<b>1,10 [1,04; 1,16], 0,0013</b> <b>1,84 [1,27; 2,66], 0,0012</b> <b>8,02 [3,31; 12,73],</b> <b>0,0008</b>	N.B. [N.B.; N.B.] N.B.	<b>0,0391</b>
>65 Jahre	12	10 (83,3)	4	4 (100,0)	0,84 [0,65; 1,08], 0,1648 0,77 [0,06; 9,66], 0,8424 -15,91 [-37,41; 5,60], 0,1471	N.B. [N.B.; N.B.] N.B.	
<b>Ethnische Abstammung</b>							
kaukasisch	270	235 (87,0)	285	221 (77,5)	<b>1,12 [1,04; 1,21], 0,0033</b> <b>1,92 [1,22; 3,03], 0,0048</b> <b>9,51 [3,21; 15,80],</b> <b>0,0031</b>	N.B. [N.B.; N.B.] N.B.	<b>0,0204</b>
Schwarz oder Afroamerik anisch	65	56 (86,2)	59	48 (81,4)	1,04 [0,90; 1,21], 0,5866 1,34 [0,50; 3,60], 0,5656 3,86 [-9,23; 16,95], 0,5629	N.B. [N.B.; N.B.] N.B.	
andere	116	105 (90,5)	115	98 (85,2)	0,98 [0,92; 1,04], 0,4726 1,72 [0,73; 4,05], 0,2127 4,80 [-3,38; 12,99], 0,2498	N.B. [N.B.; N.B.] N.B.	
<b>Nicht schwere UE</b>							
<b>TULIP-1+TULIP-2+MUSE</b>							
<b>Altersgruppe</b>							
≤65 Jahre	447	390 (87,2)	463	367 (79,3)	<b>1,10 [1,04; 1,16], 0,0018</b> <b>1,79 [1,25; 2,56], 0,0015</b> <b>7,99 [3,18; 12,80],</b> <b>0,0011</b>	N.B. [N.B.; N.B.] N.B.	<b>0,0393</b>
>65 Jahre	12	10 (83,3)	4	4 (100,0)	0,84 [0,65; 1,08], 0,1648 0,77 [0,06; 9,66], 0,8424 -15,91 [-37,41; 5,60], 0,1471	N.B. [N.B.; N.B.] N.B.	

Endpunkt Studie Subgruppe n- faktor Ausprägung	Anifrolumab-Arm		zVT-Arm		Behandlungseffekt		Interaktion s p- Wert
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI]; p-Wert RD [95%-KI]; p-Wert	CMH [95%- KI] p-Wert	
<b>Ethnische Abstammung</b>							
kaukasisch	270	234 (86,7)	285	217 (76,1)	<b>1,14 [1,05; 1,23], 0,0015</b> <b>2,02 [1,29; 3,16], 0,0021</b> <b>10,52 [4,11; 16,92],</b> <b>0,0013</b>	N.B. [N.B.; N.B.] N.B.	<b>0,0093</b>
Schwarz oder Afroamerik anisch	65	54 (83,1)	59	48 (81,4)	1,01 [0,86; 1,18], 0,9084 1,08 [0,41; 2,83], 0,8719 1,16 [-12,39; 14,70], 0,8668	N.B. [N.B.; N.B.] N.B.	
andere	116	104 (89,7)	115	98 (85,2)	0,98 [0,92; 1,03], 0,4094 1,55 [0,67; 3,58], 0,3073 3,97 [-4,33; 12,28], 0,3487	N.B. [N.B.; N.B.] N.B.	
CMH: Cochran-Mantel Haenszel; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; N.B.: Nicht berechenbar; OR: <i>Odds Ratio</i> ; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschtes Ereignis; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.							

In der Meta-Analyse TULIP-1+TULIP-2+MUSE ist das Ergebnis des Interaktionstests für jegliche unerwünschte Ereignisse für den Subgruppenfaktor OCS-Dosis zu Baseline signifikant ( $p=0,0227$ ): Da der Effekt in der einzig signifikanten Subgruppenkategorie gleichgerichtet mit dem Effekt auf Ebene der Gesamtmenge ist, wird von einer zufälligen Abweichung in der anderen Kategorie und nicht von einer fazitrelevanten Effektmodifikation ausgegangen.

In der ITT-Population ergeben sich folgende statistisch signifikante Interaktionstests: Für den Subgruppenfaktor Alter ( $p=0,0391$ ): Da der Effekt in der einzig signifikanten Subgruppenkategorie gleichgerichtet mit dem Effekt auf Ebene der Gesamtmenge ist, wird von einer zufälligen Abweichung in der anderen Kategorie und nicht von einer fazitrelevanten Effektmodifikation ausgegangen. Für den Subgruppenfaktor Ethnische Abstammung ( $p=0,0204$ ): Da der Effekt in der einzig signifikanten Subgruppenkategorie gleichgerichtet mit dem Effekt auf Ebene der Gesamtmenge ist, wird von zufälligen Abweichungen in den anderen Kategorien und nicht von einer fazitrelevanten Effektmodifikation ausgegangen.

In der Meta-Analyse TULIP-1+TULIP-2+MUSE ist das Ergebnis des Interaktionstests für nicht schwere unerwünschte Ereignisse für den Subgruppenfaktor OCS-Dosis zu Baseline signifikant ( $p=0,0225$ ): Da der Effekt in der einzig signifikanten Subgruppenkategorie gleichgerichtet mit dem Effekt auf Ebene der Gesamtmenge ist, wird von einer zufälligen Abweichung in der anderen Kategorie und nicht von einer fazitrelevanten Effektmodifikation ausgegangen.

In der ITT-Population ergeben sich statistisch signifikante Interaktionstests für folgende Subgruppenfaktoren:

Für den Subgruppenfaktor Alter ( $p=0,0393$ ): Da der Effekt in der einzig signifikanten Subgruppenkategorie gleichgerichtet mit dem Effekt auf Ebene der Gesamtmenge ist, wird von einer zufälligen Abweichung in der anderen Kategorie und nicht von einer fazitrelevanten Effektmodifikation ausgegangen. Für den Subgruppenfaktor Ethnische Abstammung ( $p=0,0093$ ): Da der Effekt in der einzig signifikanten Subgruppenkategorien gleichgerichtet mit dem Effekt auf Ebene der Gesamtmenge ist, wird von einer zufälligen Abweichung in der anderen Kategorie und nicht von einer fazitrelevanten Effektmodifikation ausgegangen.

In der Studie TULIP SLE LTE traten keine signifikanten Subgruppeninteraktionen auf.

Tabelle 4-290: Ergebnisse für jegliche UE ( $\geq 10\%$  oder ( $\geq 10$  Ereignisse und  $\geq 1\%$ )) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente)

Endpunkt Studie Subgruppen - faktor Ausprägung	Anifrolumab- Arm		zVT-Arm		Behandlungseffekt		Inter aktion s p- Wert
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI]; p-Wert RD [95%-KI]; p-Wert	CMH [95%- KI] p-Wert	
<b>SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>							
<b>TULIP-1+TULIP-2+MUSE</b>							
<b>OCS-Dosis zu Baseline</b>							
$\geq 10$ mg/Tag	167	113 (67,7)	176	86 (48,9)	<b>1,40 [1,17; 1,68], 0,0003</b> <b>2,24 [1,43; 3,50], 0,0004</b> <b>19,30 [9,10; 29,49],</b> <b>0,0002</b>	N.B. [N.B.; N.B.] N.B.	<b>0,0311</b>
<10 mg/Tag	148	102 (68,9)	145	95 (65,5)	1,08 [0,92; 1,26], 0,3616 1,19 [0,72; 1,96], 0,4918 3,84 [-6,88; 14,56], 0,4822	N.B. [N.B.; N.B.] N.B.	
<b>SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen, PT: Bronchitis</b>							
<b>TULIP-1+TULIP-2+MUSE</b>							
<b>SLEDAI-2K-Score zu Screening</b>							
$\geq 10$ Punkte	206	20 (9,7)	220	5 (2,3)	<b>4,26 [1,62; 11,21],</b> <b>0,0033</b> <b>4,70 [1,71; 12,95],</b> <b>0,0028</b> <b>7,57 [3,08; 12,07],</b> <b>0,0010</b>	N.B. [N.B.; N.B.] N.B.	<b>0,0351</b>
<10 Punkte	109	12 (11,0)	101	10 (9,9)	1,11 [0,50; 2,46], 0,8062 1,12 [0,46; 2,76], 0,7974 1,24 [-7,10; 9,58], 0,7710	N.B. [N.B.; N.B.] N.B.	

Endpunkt Studie Subgruppen - faktor Ausprägung	Anifrolumab- Arm		zVT-Arm		Behandlungseffekt		Inter aktion s p- Wert
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI]; p-Wert RD [95%-KI]; p-Wert	CMH [95%- KI] p-Wert	
CMH: Cochran-Mantel Haenszel; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; N.B.: Nicht berechenbar; OCS: Orales Kortikosteroid; OR: <i>Odds Ratio</i> ; PT: <i>Preferred Terms</i> nach MedDRA; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SLEDAI: Systemischer Lupus erythematoses Krankheitsaktivitäts-Index; SLEDAI-2K: SLEDAI – <i>Revised Version</i> ; SOC: <i>System Organ Class</i> nach MedDRA; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.							

Tabelle 4-291: Ergebnisse für jegliche UE ( $\geq 10\%$  oder ( $\geq 10$  Ereignisse und  $\geq 1\%$ )) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, ITT-Population)

Endpunkt Studie Subgruppen - faktor Ausprägung	Anifrolumab- Arm		zVT-Arm		Behandlungseffekt		Inter aktion s p- Wert
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI]; p-Wert RD [95%-KI]; p-Wert	CMH [95%- KI] p-Wert	
<b>SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>							
<b>TULIP-1+TULIP-2+MUSE</b>							
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>) bei Studieneinschluss</b>							
<30 kg/m <sup>2</sup>	309	216 (69,9)	339	177 (52,2)	1,34 [1,18; 1,52], <0,0001 2,13 [1,54; 2,94], <0,0001 17,75 [10,37; 25,13], <0,0001	N.B. [N.B.; N.B.] N.B.	<b>0,0206</b>
$\geq 30$ kg/m <sup>2</sup>	150	106 (70,7)	128	86 (67,2)	1,06 [0,91; 1,24], 0,4742 1,15 [0,68; 1,94], 0,5987 2,88 [-7,94; 13,70], 0,6017	N.B. [N.B.; N.B.] N.B.	
<b>SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen, PT: Bronchitis</b>							
<b>TULIP-1+TULIP-2+MUSE</b>							
<b>SLEDAI-2K-Score zu Screening</b>							
$\geq 10$ Punkte	311	32 (10,3)	321	9 (2,8)	3,39 [1,60; 7,19], 0,0014 3,68 [1,68; 8,05], 0,0011 7,49 [3,66; 11,33], 0,0001	N.B. [N.B.; N.B.] N.B.	<b>0,0316</b>
<10 Punkte	148	13 (8,8)	146	12 (8,2)	1,04 [0,48; 2,25], 0,9227 1,05 [0,45; 2,44], 0,9129 0,58 [-5,81; 6,98], 0,8584	N.B. [N.B.; N.B.] N.B.	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Studie Subgruppen - faktor Ausprägung	Anifrolumab-Arm		zVT-Arm		Behandlungseffekt		Interaktion s p-Wert
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI]; p-Wert RD [95%-KI]; p-Wert	CMH [95%-KI] p-Wert	
<b>SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen, PT: Arthralgie</b>							
<b>TULIP-1+TULIP-2+MUSE</b>							
<b>SLEDAI-2K-Score zu Screening</b>							
≥10 Punkte	311	16 (5,1)	321	3 (0,9)	4,88 [1,40; 17,02], 0,0130 5,15 [1,44; 18,45], 0,0118 4,22 [1,55; 6,89], 0,0019	N.B. [N.B.; N.B.] N.B.	<b>0,0480</b>
<10 Punkte	148	6 (4,1)	146	7 (4,8)	0,92 [0,31; 2,72], 0,8795 0,91 [0,29; 2,87], 0,8702 -0,77 [-5,45; 3,91], 0,7473	N.B. [N.B.; N.B.] N.B.	
BMI: <i>Body Mass Index</i> ; CMH: Cochran-Mantel Haenszel; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; N.B.: Nicht berechenbar; OR: <i>Odds Ratio</i> ; PT: <i>Preferred Terms</i> nach MedDRA; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SLEDAI: Systemischer Lupus erythematodes Krankheitsaktivitäts-Index; SLEDAI-2K: SLEDAI – <i>Revised Version</i> ; SOC: <i>System Organ Class</i> nach MedDRA; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.							

Tabelle 4-292: Ergebnisse für jegliche UE (≥10% oder (≥10 Ereignisse und ≥1%)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP SLE LTE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente)

Endpunkt Studie Subgruppen- faktor Ausprägung	Anifrolumab-Arm			zVT-Arm			Behandlungseffekt	Interaktion s p-Wert
	N	n (%)	Median (Wochen) [95%-KI]	N	n (%)	Median (Wochen) [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert	
<b>SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen, PT: Bronchitis</b>								
<b>SLEDAI-2K-Score zu Screening</b>								
<10 Punkte	80	15 (18,8)	N.E. [N.B.; N.B.]	69	11 (15,9)	N.E. [N.B.; N.B.]	0,83 [0,38; 1,84] 0,6514	<b>0,0043</b>
≥10 Punkte	166	31 (18,7)	N.E. [N.B.; N.B.]	177	5 (2,8)	N.E. [N.B.; N.B.]	5,14 [1,99; 13,30] 0,0002	
HR: <i>Hazard Ratio</i> ; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; N.B.: Nicht berechenbar; N.E.: Nicht erreicht; PT: <i>Preferred Terms</i> nach MedDRA; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SLEDAI: Systemischer Lupus erythematodes Krankheitsaktivitäts-Index; SLEDAI-2K: SLEDAI – <i>Revised Version</i> ; SOC: <i>System Organ Class</i> nach MedDRA; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.								



Tabelle 4-293: Ergebnisse für jegliche UE ( $\geq 10\%$  oder ( $\geq 10$  Ereignisse und  $\geq 1\%$ )) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP SLE LTE, ITT-Population)

Endpunkt Studie Subgruppen- faktor Ausprägung	Anifrolumab-Arm			zVT-Arm			Behandlungseffekt HR [95%-KI] p-Wert	Interaktionsp-Wert
	N	n (%)	Median (Wochen) [95%-KI]	N	n (%)	Median (Wochen) [95%-KI]		
<b>SOC: Herzerkrankungen</b>								
<b>SLEDAI-2K-Score zu Screening</b>								
<10 Punkte	109	2 (1,8)	N.E. [N.B.; N.B.]	106	10 (9,4)	N.E. [N.B.; N.B.]	<b>0,10</b> [0,02; 0,44] <b>0,0003</b>	<b>0,0356</b>
$\geq 10$ Punkte	251	13 (5,2)	N.E. [N.B.; N.B.]	259	11 (4,2)	N.E. [N.B.; N.B.]	0,77 [0,34; 1,76] 0,5392	
<b>SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen, PT: Bronchitis</b>								
<b>SLEDAI-2K-Score zu Screening</b>								
<10 Punkte	109	18 (16,5)	N.E. [N.B.; N.B.]	106	14 (13,2)	N.E. [N.B.; N.B.]	0,85 [0,41; 1,73] 0,6476	<b>0,0035</b>
$\geq 10$ Punkte	251	49 (19,5)	N.E. [N.B.; N.B.]	259	10 (3,9)	N.E. [N.B.; N.B.]	<b>4,00</b> [2,01; 7,93] <b>&lt;0,0001</b>	
<b>SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen, PT: Arthralgie</b>								
<b>SLEDAI-2K-Score zu Screening</b>								
<10 Punkte	109	9 (8,3)	N.E. [N.B.; N.B.]	106	9 (8,5)	N.E. [N.B.; N.B.]	0,68 [0,26; 1,75] 0,4226	<b>0,0079</b>
$\geq 10$ Punkte	251	25 (10,0)	N.E. [N.B.; N.B.]	259	4 (1,5)	N.E. [N.B.; N.B.]	<b>4,76</b> [1,64; 13,85] <b>0,0017</b>	
HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; N.B.: Nicht berechenbar; N.E.: Nicht erreicht; PT: Preferred Terms nach MedDRA; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SLEDAI: Systemischer Lupus erythematodes Krankheitsaktivitäts-Index; SLEDAI-2K: SLEDAI – Revised Version; SOC: System Organ Class nach MedDRA; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.								

Für die Population der nur mit in Deutschland zugelassenen Medikamenten behandelten PatientInnen ergeben sich folgende statistisch signifikante Interaktionsterme:

In der SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen ist in der Meta-Analyse TULIP-1+TULIP-2+MUSE der Subgruppenfaktor OCS-Dosis zu Baseline signifikant ( $p=0,0311$ ): Da die Effekte der einzelnen Subgruppenkategorie gleichgerichtet sind, ist die

mögliche Interaktion nicht fazitrelevant. In der zugehörigen PT: Bronchitis ist der Subgruppenfaktor SLEDAI-2K-Score zu Screening signifikant ( $p=0,0351$ ): Da die Effekte der einzelnen Subgruppenkategorien gleichgerichtet sind, ist die mögliche Interaktion nicht fazitrelevant.

Für die ITT-Population ergeben sich folgende statistisch signifikante Interaktionsterme:

In der SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen der Subgruppenfaktor BMI ( $\text{kg/m}^2$ ) bei Studieneinschluss ( $p=0,0206$ ): Da die Effekte der einzelnen Subgruppenkategorien gleichgerichtet sind, ist die mögliche Interaktion nicht fazitrelevant. In der SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen, PT: Bronchitis, der Subgruppenfaktor SLEDAI-2K-Score zu Screening ( $p=0,0316$ ): Da die Effekte der einzelnen Subgruppenkategorien gleichgerichtet sind, ist die mögliche Interaktion nicht fazitrelevant. In der SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen, PT: Arthralgie, der Subgruppenfaktor SLEDAI-2K-Score zu Screening ( $p=0,0480$ ): Da die Effekte der einzig signifikanten Subgruppenkategorie gleichgerichtet mit dem Effekt auf Ebene der Gesamtmenge ist, wird von zufälligen Abweichungen in den anderen Kategorien und nicht von einer fazitrelevanten Effektmodifikation ausgegangen.

In der Studie TULIP SLE LTE ergibt sich in der Population der nur mit in Deutschland zugelassenen Medikamenten behandelten PatientInnen folgender statistisch signifikante Interaktionsterm:

Im PT Bronchitis der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, der Subgruppenfaktor SLEDAI-2K-Score zu Screening ( $p=0,0043$ ). Da der Effekt in der einzig signifikanten Subgruppenkategorie gleichgerichtet mit dem Effekt auf Ebene der Gesamtmenge ist, wird von einer zufälligen Abweichung in der anderen Kategorie und nicht von einer fazitrelevanten Effektmodifikation ausgegangen.

Für die ITT-Population ergeben sich folgende statistisch signifikante Interaktionsterme:

In der SOC Herzerkrankungen, für den Subgruppenfaktor SLEDAI-2K-Score zu Screening ( $p=0,0356$ ). Da der Effekt in der einzig signifikanten Subgruppenkategorie gleichgerichtet mit dem Effekt auf Ebene der Gesamtmenge ist, wird von einer zufälligen Abweichung in der anderen Kategorie und nicht von einer fazitrelevanten Effektmodifikation ausgegangen. Im PT Bronchitis der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, der Subgruppenfaktor SLEDAI-2K-Score zu Screening ( $p=0,0035$ ). Da der Effekt in der einzig signifikanten Subgruppenkategorie gleichgerichtet mit dem Effekt auf Ebene der Gesamtmenge ist, wird von einer zufälligen Abweichung in der anderen Kategorie und nicht von einer fazitrelevanten Effektmodifikation ausgegangen. Im PT Arthralgie der SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen, der Subgruppenfaktor SLEDAI-2K-Score zu Screening ( $p=0,0079$ ). Da der Effekt in der einzig signifikanten Subgruppenkategorie gleichgerichtet mit dem Effekt auf Ebene der Gesamtmenge ist, wird von einer zufälligen Abweichung in der anderen Kategorie und nicht von einer fazitrelevanten Effektmodifikation ausgegangen.

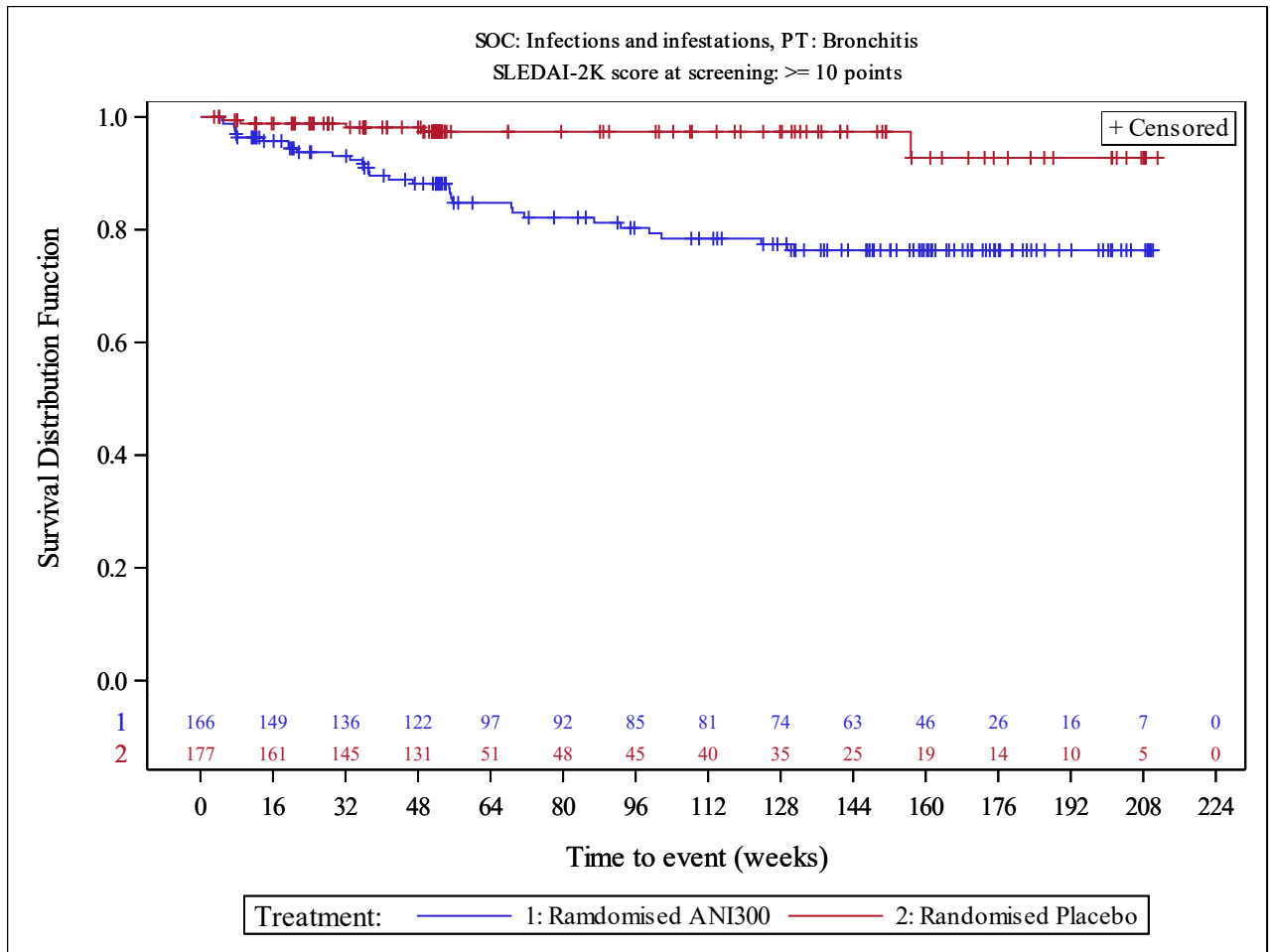


Abbildung 4-271: Kaplan-Meier-Kurve der Subgruppe SLEDAI-2K Score zum Screening ( $\geq 10$  Punkte) des PT Bronchitis (SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen) (TULIP SLE LTE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente)

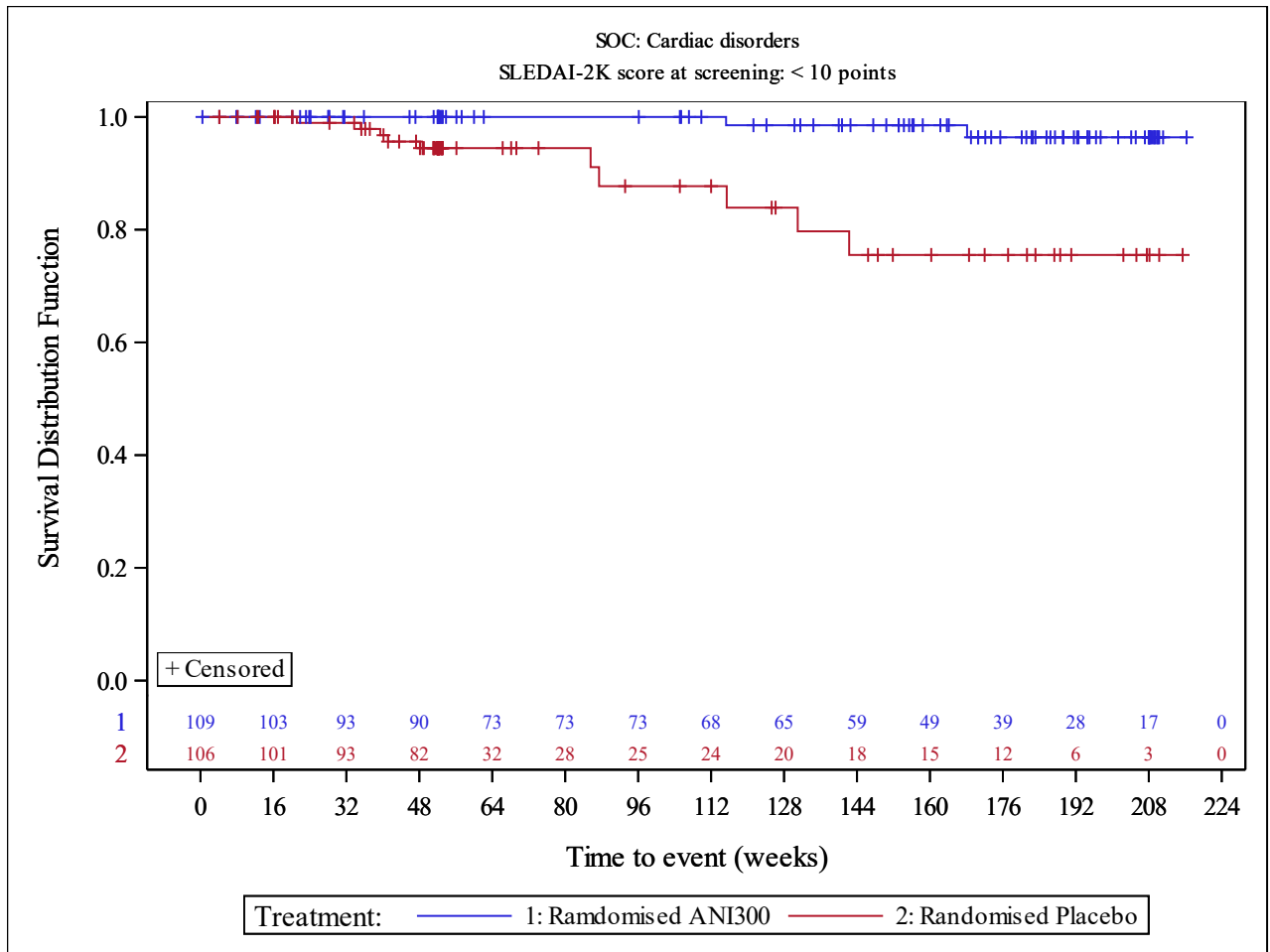


Abbildung 4-272: Kaplan-Meier-Kurve der Subgruppe SLEDAI-2K Score zum Screening für die SOC Herzerkrankungen (TULIP SLE LTE, ITT-Population)

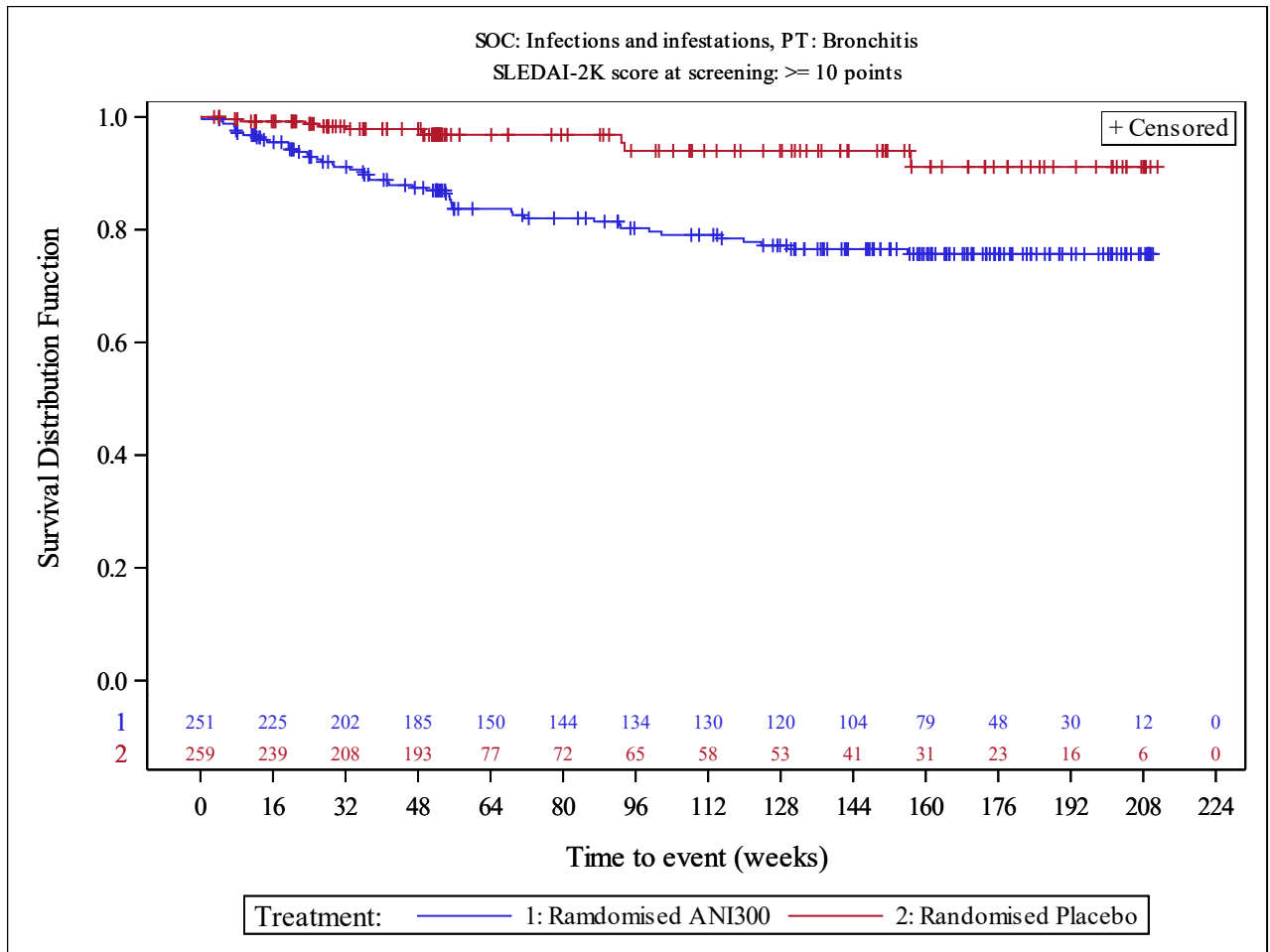


Abbildung 4-273: Kaplan-Meier-Kurve der Subgruppe SLEDAI-2K Score zum Screening ( $\geq 10$  Punkte) des PT Bronchitis (SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen) (TULIP SLE LTE, ITT-Population)

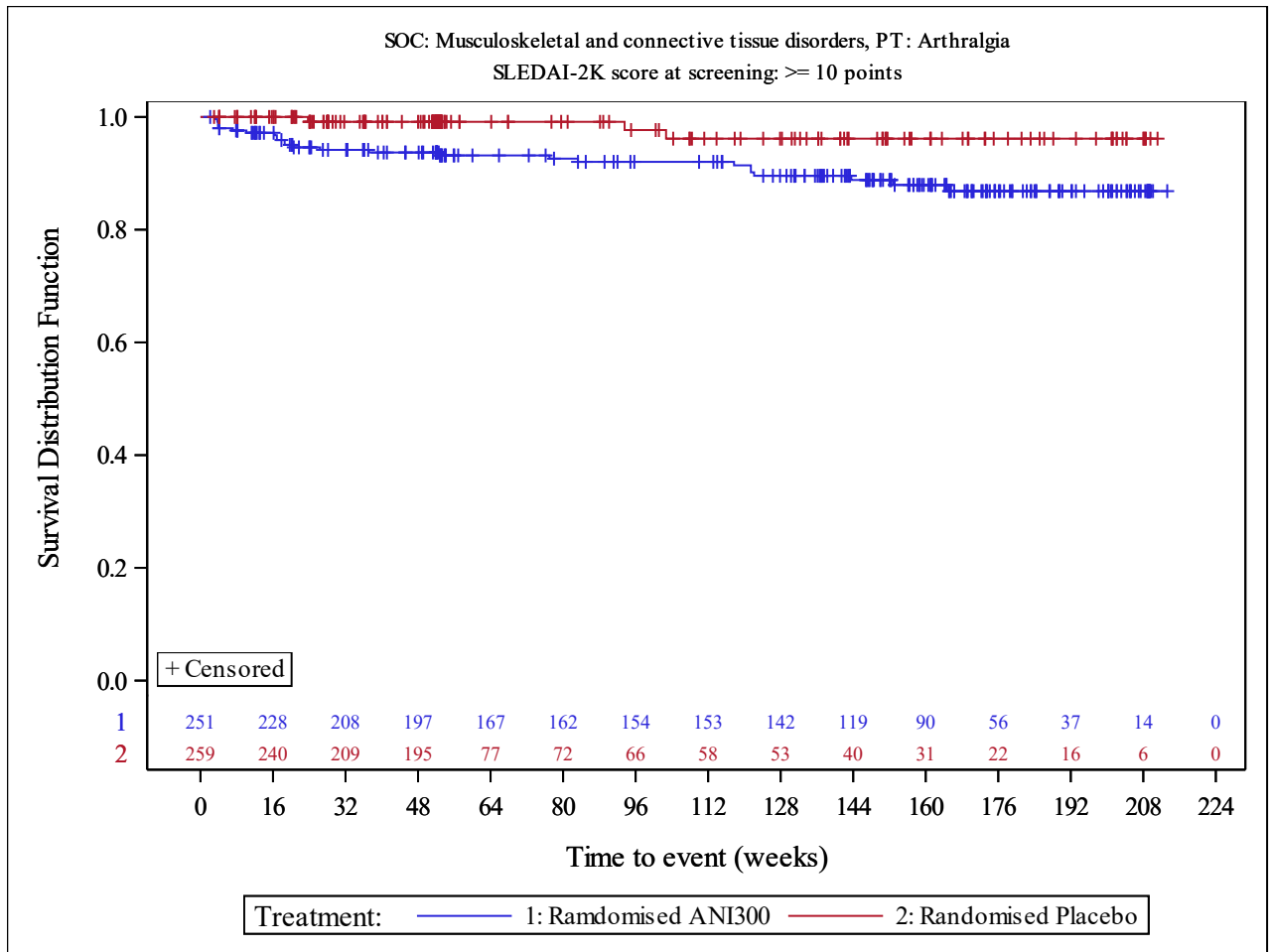


Abbildung 4-274: Kaplan-Meier-Kurve der Subgruppe SLEDAI-2K Score zum Screening ( $\geq 10$  Punkte) des PT Arthralgie (SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen) (TULIP SLE LTE, ITT-Population)

## 4.3.1.3.2.21 Flares erhoben mittels modifiziertem SELENA-Flare-Index

Tabelle 4-294: Flare-Raten lt. modifiziertem SELENA-Flare-Index aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel bis Woche 52 (TULIP-1+TULIP-2, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente)

Endpunkt Studie Subgruppenfaktor Ausprägung	Anifrolumab-Arm		zVT-Arm		Behandlungseffekt  RR [95%-KI]; p-Wert	Interaktions p-Wert
	N	n (%)	N	n (%)		
<b>Flares, mild/moderat</b>						
<b>TULIP-1+TULIP-2</b>						
<b>SLEDAI-2K-Score zu Screening</b>						
<10 Punkte	80	29 (36,3)	69	19 (27,5)	1,30 [0,81; 2,10] 0,2824	<b>0,0472</b>
≥10 Punkte	166	44 (26,5)	177	65 (36,7)	0,73 [0,53; 1,00] 0,0501	
RR, OR und RD wurden mittels Mantel-Haenszel Methode berechnet. KIs und p-Werte wurden mittels Normalapproximation (Wald) berechnet. Die Responderraten (%), die Risikodifferenz und 95%-KI wurden mittels eines Cochran-Mantel-Haenszel-Modells berechnet. ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; OCS: Orales Kortikosteroid; OR: <i>Odds Ratio</i> ; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SLEDAI: Systemischer Lupus erythematodes Krankheitsaktivitäts-Index; SLEDAI-2K: SLEDAI – <i>Revised Version</i> ; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.						

Tabelle 4-295: Flare-Raten lt. modifiziertem SELENA-Flare-Index aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel bis Woche 52 (TULIP-1+TULIP-2, ITT-Population)

Endpunkt Studie Subgruppenfaktor Ausprägung	Anifrolumab-Arm		zVT-Arm		Behandlungseffekt  RR [95%-KI]; p-Wert	Interaktions p-Wert
	N	n (%)	N	n (%)		
<b>Flares, jeglicher Schweregrad</b>						
<b>TULIP-1+TULIP-2</b>						
<b>SLEDAI-2K-Score zu Screening</b>						
<10 Punkte	109	44 (40,4)	106	35 (33,0)	1,22 [0,86; 1,75] 0,2645	<b>0,0266</b>
≥10 Punkte	251	74 (29,5)	260	102 (39,2)	<b>0,75 [0,59; 0,96]</b> <b>0,0220</b>	

Endpunkt Studie Subgruppenfaktor Ausprägung	Anifrolumab-Arm		zVT-Arm		Behandlungseffekt  RR [95%-KI]; p-Wert	Interaktions p-Wert
	N	n (%)	N	n (%)		
<b>Flares, mild/moderat</b>						
<b>TULIP-1+TULIP-2</b>						
<b>SLEDAI-2K-Score zu Screening</b>						
<10 Punkte	109	43 (39,4)	106	33 (31,1)	1,27 [0,88; 1,83] 0,2036	<b>0,0343</b>
≥10 Punkte	251	71 (28,3)	260	94 (36,2)	0,78 [0,61; 1,01] 0,0602	
RR, OR und RD wurden mittels Mantel-Haenszel Methode berechnet. KIs und p-Werte wurden mittels Normalapproximation (Wald) berechnet. Die Responderraten (%), die Risikodifferenz und 95%-KI wurden mittels eines Cochran-Mantel-Haenszel-Modells berechnet. ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; OCS: Orales Kortikosteroid; OR: <i>Odds Ratio</i> ; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SLEDAI: Systemischer Lupus erythematoses Krankheitsaktivitäts-Index; SLEDAI-2K: SLEDAI – <i>Revised Version</i> ; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.						

In der Meta-Analyse TULIP-1+TULIP-2+MUSE ist das Ergebnis des Interaktionstests für Flares erhoben mittels modifiziertem SELENA-*Flare*-Index für die folgenden Subgruppenfaktoren signifikant:

In der Population der nur mit in Deutschland zugelassenen Medikamenten behandelten PatientInnen für den Subgruppenfaktor SLEDAI-2K-Score zu Screening (<10 Punkte vs. ≥10 Punkte) bei mild/moderaten Flares (p=0,0472). Da die Effekte in den einzelnen Subgruppenkategorien nicht signifikant sind, ist die mögliche Interaktion nicht fazitrelevant.

In der ITT-Population ergibt sich für den Subgruppenfaktor SLEDAI-2K-Score zu Screening (<10 Punkte vs. ≥10 Punkte) für jegliche *Flares* ein statistisch signifikanter Interaktionsterm (p=0,0266). Für mild/moderate *Flares* ergibt sich für den Subgruppenfaktor SLEDAI-2K-Score zu Screening (<10 Punkte vs. ≥10 Punkte) ebenfalls ein statistisch signifikanter Interaktionsterm (p=0,0343). Da die Effekte in den einzelnen Subgruppenkategorien nicht signifikant sind, ist die mögliche Interaktion nicht fazitrelevant.

#### 4.3.1.3.2.22C-SSRS

Für diesen Endpunkt ergaben sich keine signifikanten Interaktionen.



## 4.3.1.3.2.23PHQ-8

Tabelle 4-296: Veränderung des PHQ-8 (MMRM-Analyse) im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TULIP-1+TULIP-2, ITT-Population)

Endpunkt Studie Subgruppen- faktor Ausprägung	Anifrolumab -Arm		zVT-Arm		Behandlungseffekt		Inter- aktions p-Wert
	N	Adj. Ver- ände- rung MW (SE)	N	Adj. Ver- ände- rung MW (SE)	Veränderung adj. MW (SE) [95%-KI] p-Wert	Hedges' g (SE) [95%-KI] p-Wert	
<b>PHQ-8</b>							
<b>TULIP-1+TULIP-2</b>							
<b>SLEDAI-2K-Score zu Screening</b>							
<10 Punkte	98	-2,45 (0,43)	99	-0,92 (0,43)	<b>-1,53 (0,55)</b> [-2,61; -0,45] <b>0,0059</b>	<b>-0,35 (0,14)</b> [-0,64; -0,07] <b>0,0135</b>	<b>0,0290</b>
≥10 Punkte	234	-1,53 (0,33)	238	-1,47 (0,33)	-0,06 (0,39) [-0,82; 0,70] 0,8706	-0,01 (0,09) [-0,19; 0,17] 0,8924	
<p>Ein MMRM wurde mit fixen Effekten für die Baseline-Werte, Behandlungsgruppe, Visite, Interaktion zwischen Behandlung und Visite berechnet.</p> <p>N ist definiert als Anzahl Patienten im MMRM-Modell, d.h. Patienten mit vorhandenen Baseline-Werten und zumindest einem vorhandenen post-Baseline-Wert.</p> <p>Eine approximierete SD wurde für jeden Arm berechnet, basierend auf dem SE vom LS mean um eine gepoolte SD für Hedges' g zu erhalten.</p> <p>ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; LS: <i>Least Squares</i>; MMRM: <i>Mixed Model Repeated Measurement</i>; MW: Mittelwert; OCS: Orales Kortikosteroid; PHQ-8: <i>Personal Health Questionnaire Depression Scale-8</i>; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SLEDAI: Systemischer Lupus erythematoses Krankheitsaktivitäts-Index; SLEDAI-2K: SLEDAI – <i>Revised Version</i>; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.</p>							

In der Meta-Analyse TULIP-1+TULIP-2 ist das Ergebnis des Interaktionstests für PHQ-8 für den Subgruppenfaktor SLEDAI-2K-Score zum Screening signifikant ( $p=0,0290$ ): Da die Effekte der einzelnen Subgruppenkategorien gleichgerichtet sind, ist die mögliche Interaktion nicht fazitrelevant.

#### 4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

##### **TULIP-1 (NCT02446912; D3461C00005)**

*A Multicentre, Randomised, Double-blind, Placebo-controlled, Phase 3 Study Evaluating the Efficacy and Safety of Two Doses of Anifrolumab in Adult Subjects with Active Systemic Lupus Erythematosus*

- Studienbericht [179]
- Studienprotokoll [183]
- Statistischer Analyseplan [184]
- Studienpublikation [158]
- Studienregistereinträge [160-163]
- Zusatzauswertungen [191-193]

##### **TULIP-2 (NCT02446899; D3461C00004)**

*A Multicentre, Randomised, Double-blind, Placebo-controlled, Phase 3 Study Evaluating the Efficacy and Safety of Anifrolumab in Adult Subjects with Active Systemic Lupus Erythematosus*

- Studienbericht [180]
- Studienprotokoll [185]
- Statistischer Analyseplan [186]
- Studienpublikation [159]
- Studienregistereinträge [164-168]
- Zusatzauswertungen [191-193]

##### **MUSE (NCT01438489; CD-IA-MEDI-546-1013)**

*A Phase 2, Randomized Study to Evaluate the Efficacy and Safety of MEDI-546 in Subjects with Systemic Lupus Erythematosus*

- Studienbericht [181]
- Studienprotokoll [187]

- Statistischer Analyseplan [188]
- Studienpublikation [17]
- Studienregistereinträge [169-173]
- Zusatzauswertungen [191-193]

### **TULIP SLE LTE (NCT02794285; D3461C00009)**

*A Multicentre, Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled Phase 3 Extension Study to Characterise the Long-term Safety and Tolerability of Anifrolumab in Adult Subjects with Active Systemic Lupus Erythematosus*

- Studienbericht [182]
- Studienprotokoll [194]
- Statistischer Analyseplan [195]
- Studienregistereinträge [174-178]
- Zusatzauswertungen [193, 196, 197]

## **4.3.2 Weitere Unterlagen**

### **4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien**

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

#### **4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche**

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie*

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

#### **4.3.2.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers für indirekte Vergleiche**

*Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:*

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*
- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer, Angabe zu geplanten und durchgeführten Datenschnitten und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.*

**RCT für indirekte Vergleiche mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

Tabelle 4-297: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie (NCT-Nummer; Sponsor-ID) Phase <sup>a</sup>	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
<b>TULIP-1</b> (NCT02446912; D3461C00005) Phase-III	ja	ja	abgeschlossen	52 Wochen	Anifrolumab 150 mg + SoC, Anifrolumab 300 mg + SoC, Placebo + SoC
<b>TULIP-2</b> (NCT02446899; D3461C00004) Phase-III	ja	ja	abgeschlossen	52 Wochen	Anifrolumab 300 mg + SoC, Placebo + SoC
<b>MUSE</b> (NCT01438489; CD-IA-MEDI-546-1013) Phase-II	ja	ja	abgeschlossen	52 Wochen	Anifrolumab 300 mg + SoC, Anifrolumab 1.000 mg + SoC, Placebo + SoC
<b>TULIP SLE LTE</b> (NCT02794285; D3461C00009) Phase-III	nein	ja	laufend	156 Wochen (Safety Interimanalyse mit Datenschnitt 19.03.2020)	Anifrolumab 300 mg + SoC, Placebo + SoC
(NCT04931563; D3468C00003) Phase-III	nein	ja	laufend	52 Wochen	Anifrolumab 300 mg + SoC, Placebo + SoC
<p>a: Die Studie TULIP-LN1 (NCT02547922; D3461C00007) umfasst ausschließlich PatientInnen mit Lupusnephritis und ist daher nicht Teil des vorliegenden Anwendungsgebiets. Die Studie TULIP-LN1 wird daher erst im Rahmen einer möglichen Indikationserweiterung relevant und berücksichtigt.</p> <p>RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SoC: Patientenindividuelle Standardtherapie.</p>					

*Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-297 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.*

Die Informationen in der Tabelle 4-297 haben den Stand vom 02.02.2022.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-297 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-298: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für den indirekten Vergleich herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
TULIP SLE LTE (NCT02794285; D3461C00009) Phase-III	Bei der Studie TULIP SLE LTE werden primär Daten zur Verträglichkeit erfasst. Für den indirekten Vergleich gegenüber Belimumab ergibt sich aus dieser Studie keine weitere Evidenz. Des Weiteren sind durch das Studiendesign einer Langzeitstudie die Vorbehandlung und die Beobachtungszeit nicht mit vorliegenden Daten vergleichbar.
D3468C00003	Der Status der Studie ist laufend. Zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung liegen keine Ergebnisse vor, welche für den indirekten Vergleich gegenüber Belimumab berücksichtigt werden können. Der Abschluss der Studie ist für Q2/2024 vorgesehen.
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.	

**RCT für indirekte Vergleiche mit der zVT Belimumab**

Tabelle 4-299: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit der zVT Belimumab

Studie (NCT- Nummer; Sponsor-ID) Phase <sup>a</sup>	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
-					
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie.					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-299 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Informationen in der Tabelle 4-299 haben den Stand vom 02.02.2022.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-299 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-300: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für den indirekten Vergleich herangezogen wurden – RCT mit der zVT Belimumab

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Nicht zutreffend.	
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.	

**4.3.2.1.1.2 Studien für indirekte Vergleiche aus der bibliografischen Literaturrecherche**

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.*

*[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]*

*Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.*

*Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.*

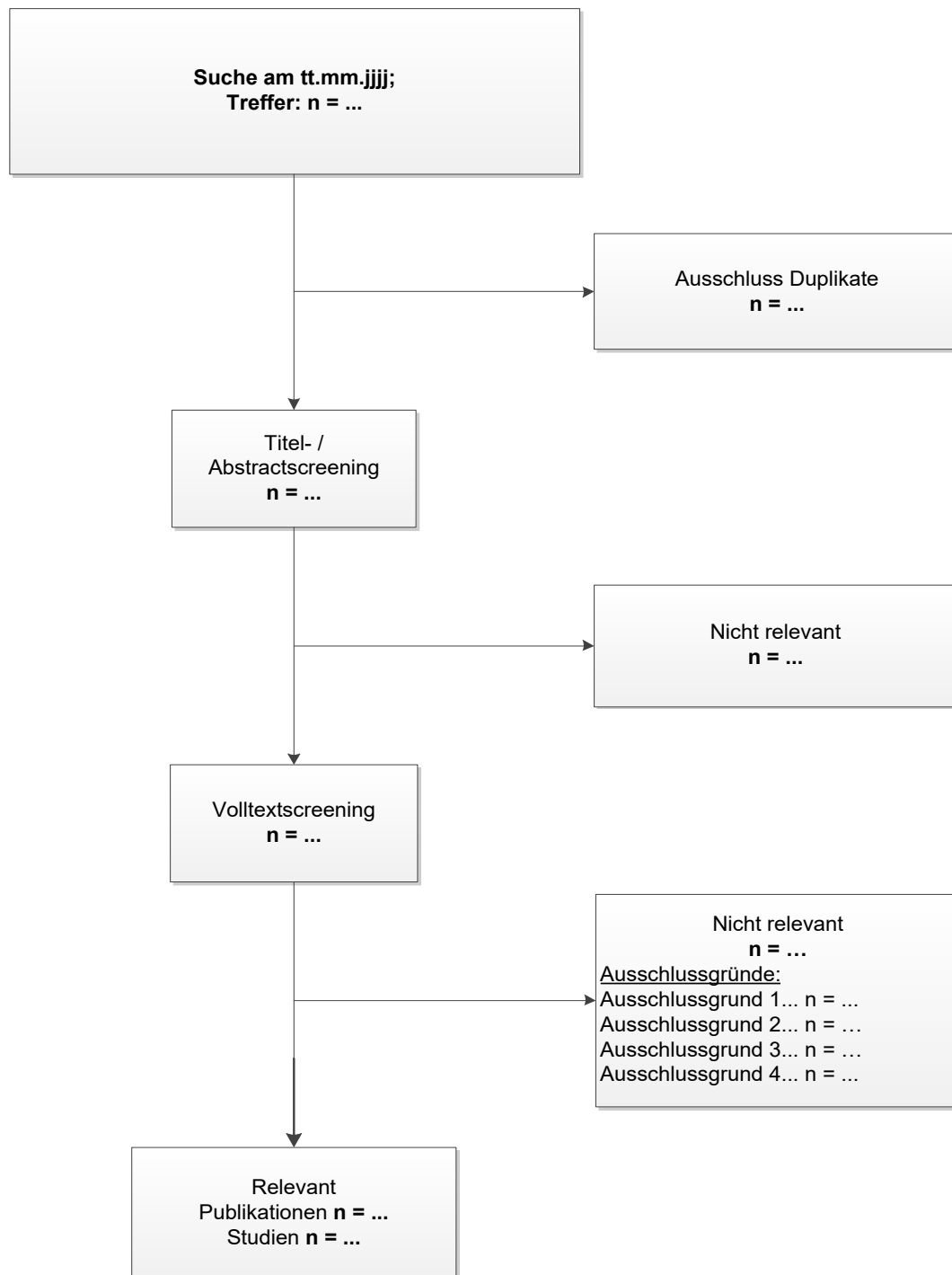


Abbildung 4-275: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

### Suche nach RCT für indirekte Vergleiche mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die systematische bibliografische Literaturrecherche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Anifrolumab wurde am 02.02.2022 durchgeführt. Die Suche ergab insgesamt 244 Treffer. Nach Ausschluss der Duplikate (n=78) wurden die verbleibenden 166 Treffer von



zwei Personen unabhängig voneinander entsprechend der in Abschnitt 4.2.2 beschriebenen Ein- und Ausschlusskriterien selektiert. Auf Basis des Titels und, soweit vorhanden, des Abstracts wurden 162 Publikationen als nicht relevant eingestuft und von der weiteren Betrachtung ausgeschlossen. Die verbleibenden vier Publikationen wurden im Volltext gesichtet. Dies führte zu einem begründeten Ausschluss von einer weiteren Publikation (Anhang 4-C). Somit ergab die bibliografische Literaturrecherche drei relevante Publikationen zu drei RCT. Dabei handelt es sich um die Studien MUSE (NCT01438489) [17], TULIP-1 (NCT02446912) [158] und TULIP-2 (NCT02446899) [159].

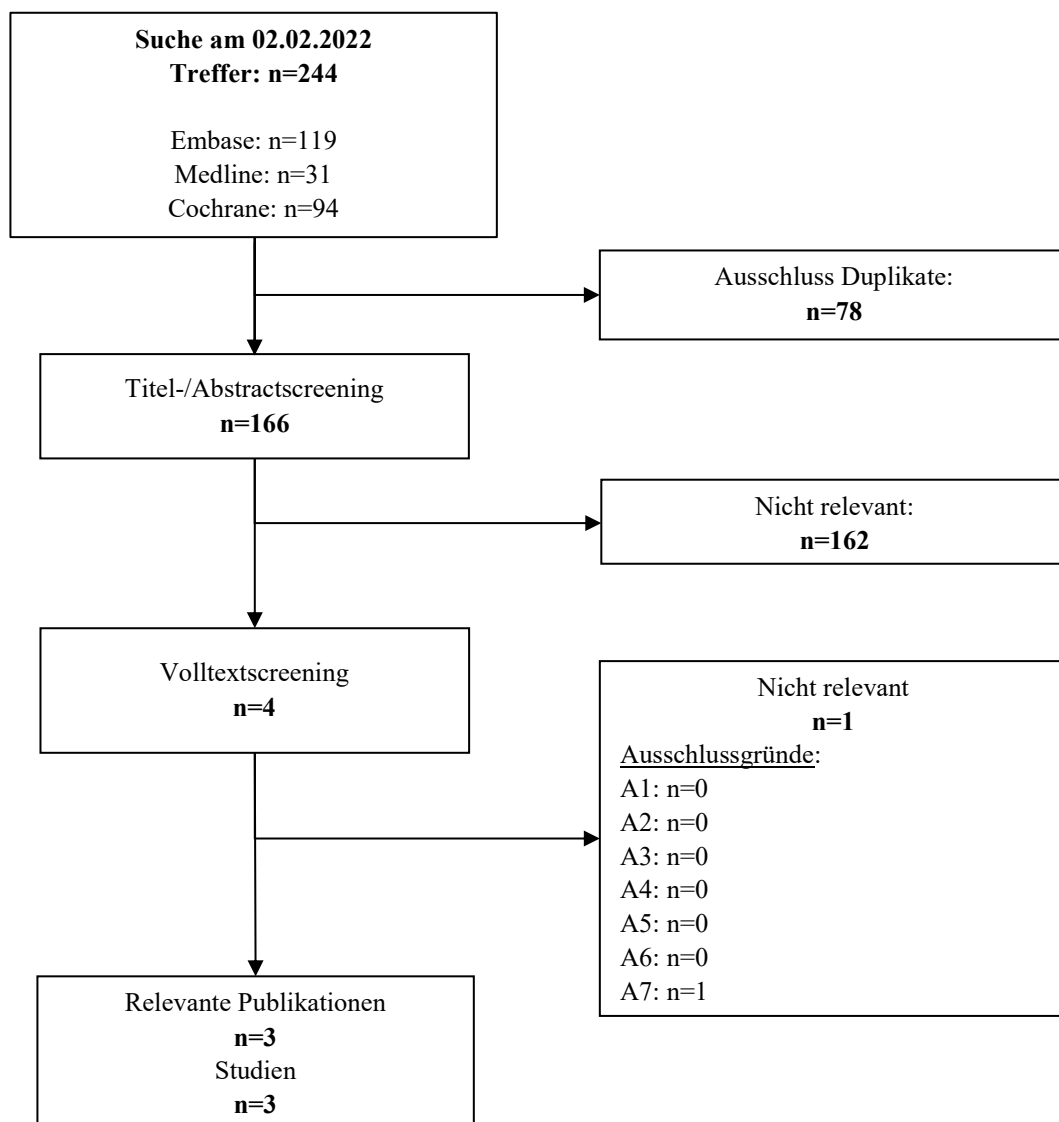


Abbildung 4-276: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien für indirekte Vergleiche mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

**Suche nach RCT für indirekte Vergleiche mit der zVT Belimumab**

Die systematische bibliografische Literaturrecherche nach RCT mit der zVT Belimumab wurde am 02.02.2022 durchgeführt. Die Suche ergab insgesamt 1.044 Treffer. Nach Ausschluss der Duplikate (n=261) wurden die verbleibenden 783 Treffer von zwei Personen unabhängig voneinander entsprechend der in Abschnitt 4.2.2 beschriebenen Ein- und Ausschlusskriterien selektiert. Auf Basis des Titels und, soweit vorhanden, des Abstracts wurden 777 Publikationen als nicht relevant eingestuft und von der weiteren Betrachtung ausgeschlossen. Die verbleibenden sechs Publikationen wurden im Volltext gesichtet. Dies führte zu einem begründeten Ausschluss von weiteren drei Publikationen (Anhang 4-C). Somit ergab die bibliografische Literaturrecherche drei Publikationen zu drei RCT. Dabei handelt es sich um die Phase-III-Zulassungsstudien BLISS-52 (NCT00424476) [198] und BLISS-76 (NCT00410384) [29] sowie die zur Dosisfindung aufgesetzten Phase-II-Studie LBSL02 (NCT00071487) [199]. Die Studie LBSL02 enthält jedoch keine relevanten Daten zur gemeinsamen Beurteilung der Studien BLISS-52 und BLISS-76 für den indirekten Vergleich von Anifrolumab gegenüber Belimumab. Die Phase II-Studie LBSL02 unterscheidet sich von den BLISS-Studien hinsichtlich der eingeschlossenen Patientenpopulation, der Basismedikation sowie der Definition der primären Endpunkte. Bereits im Zulassungsverfahren als auch im Nutzenbewertungsverfahren zu Belimumab (Vorgangsnummer 2011-07-27-D-012) wurde der Studie LBSL02 lediglich unterstützender Wert eingeräumt [24, 200]. Relevant für den indirekten Vergleich sind deshalb ausschließlich die Phase-III-Zulassungsstudien BLISS-52 und BLISS-76.

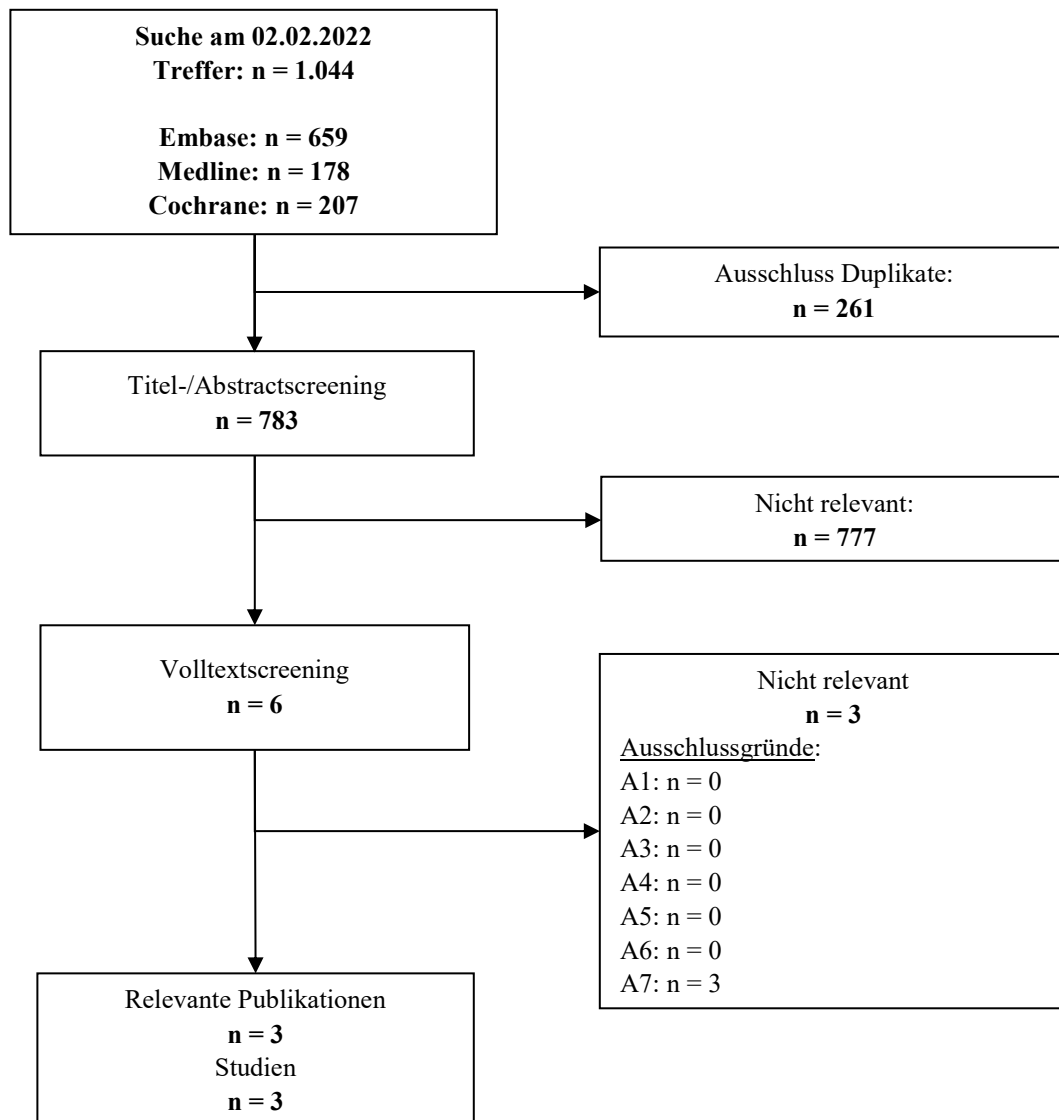


Abbildung 4-277: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien für indirekte Vergleiche mit der zVT Belimumab.

#### 4.3.2.1.1.3 Studien für indirekte Vergleiche aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-6) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue

Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

### Suche nach RCT für indirekte Vergleiche mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-301: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT für indirekte Vergleich mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate <sup>a</sup> )	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
<b>TULIP-1</b> (NCT02446912; D3461C00005)	ClinicalTrials.gov (NCT02446912) [160] EU-CTR (2014-004633-96) [161] ICTRP (PER-062-15; EU-CTR2014-004633-96) [162, 163]	ja	ja [158]	abgeschlossen
<b>TULIP-2</b> (NCT02446899; D3461C00004)	ClinicalTrials.gov (NCT02446899) [164] EU-CTR (2014-004632-19) [165] ICTRP (JPRN-JapicCTI-153064; EU-CTR2014-004632-19; NCT02446899) [166-168]	ja	ja [159]	abgeschlossen
<b>MUSE</b> (NCT01438489; CD-IA-MEDI-546-1013)	ClinicalTrials.gov (NCT01438489) [169] EU-CTR (2011-004296-36) [170] ICTRP (PER-021-12; NCT01438489; CTRI/2012/12/003190) [171-173]	ja	ja [17]	abgeschlossen
<b>TULIP SLE LTE<sup>b</sup></b> (NCT02794285; D3461C00009)	ClinicalTrials.gov (NCT02794285) [174] EU-CTR (2016-000625-39) [175] ICTRP (PER-013-17; JPRN-JapicCTI-173544; EU-CTR2016-000625-39) [176-178]	ja	nein	laufend

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate <sup>a</sup> )	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
<p>a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>b: Bei der Studie TULIP SLE LTE werden primär Daten zur Verträglichkeit erfasst. Für den indirekten Vergleich von Anifrolumab gegenüber Belimumab ergibt sich aus dieser Studie keine weitere Evidenz. Des Weiteren sind durch das Studiendesign einer Langzeitstudie die Vorbehandlung und die Beobachtungszeit nicht mit vorliegenden Daten vergleichbar. Die Studie wird dementsprechend nicht bei der Durchführung des indirekten Vergleichs berücksichtigt.</p> <p>EU-CTR: <i>EU Clinical Trials Register</i>; ICTRP: <i>International Clinical Trials Registry Platform</i>; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.</p>				

### Suche nach RCT für indirekte Vergleiche mit der zVT Belimumab

Tabelle 4-302: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT für indirekte Vergleiche mit der zVT Belimumab

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate <sup>a</sup> )	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
<b>BLISS-52</b> (NCT00424476)	ClinicalTrials.gov (NCT00424476) [201] ICTRP (PER-037-07; ACTRN12607000327482; NCT00424476) [202-204]	nein	ja [198]	abgeschlossen
<b>BLISS-76</b> (NCT00410384)	ClinicalTrials.gov (NCT00410384) [205] EU-CTR (2006-005177-21) [206] ICTRP (EUCTR2006-005177-21; NCT00410384) [207, 208]	nein	ja [29]	abgeschlossen
<b>LBSL02<sup>b</sup></b> (NCT00071487)	ClinicalTrials.gov (NCT00071487) [209] ICTRP (NCT00071487) [210]	nein	ja [199]	abgeschlossen
<p>a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>b: Die Studie LBSL02 enthält keine relevanten Daten zur gemeinsamen Beurteilung mit den Studien BLISS-52 und BLISS-76 im Rahmen eines indirekten Vergleichs von Anifrolumab versus Belimumab. Die Studie wird dementsprechend nicht bei der Durchführung des indirekten Vergleichs berücksichtigt.</p> <p>EU-CTR: <i>EU Clinical Trials Register</i>; ICTRP: <i>International Clinical Trials Registry Platform</i>; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.</p>				

*Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-301 und in Tabelle 4-302 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.*

Die Informationen in Tabelle 4-301 und Tabelle 4-302 haben den Stand vom 02.02.2022.

#### **4.3.2.1.1.4 Studien für indirekte Vergleiche aus der Suche auf der Internetseite des G-BA**

*Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-6) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]*

*Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.*

#### **Suche nach RCT für indirekte Vergleiche mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

Tabelle 4-303: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT für indirekte Vergleiche mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen <sup>a</sup>	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
-	-	-	-	-

a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA  
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.

Es wurden keine relevanten Studien auf der Internetseite des G-BA identifiziert.

*Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-303 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.*

Die Informationen in der Tabelle 4-303 haben den Stand vom 02.02.2022.

**Suche nach RCT für indirekte Vergleiche mit der zVT Belimumab**

Tabelle 4-304: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT für indirekte Vergleiche mit der zVT Belimumab

Studie	Relevante Quellen <sup>a</sup>	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnis datenbanken identifiziert (ja/nein)
<b>BLISS-52</b> (NCT00424476)	Dossier Modul 4 A (Vorgangsnummer 2011-07-27-D-012 [200] Zusammenfassende Dokumentation [211] G-BA-Beschluss und Tragende Gründe [24, 212]	nein	ja	ja
<b>BLISS-76</b> (NCT00410384)		nein	ja	ja
<b>LBSL02<sup>b</sup></b> (NCT00071487)		nein	ja	ja

a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA  
b: Die Studie LBSL02 enthält keine relevanten Daten zur gemeinsamen Beurteilung mit den Studien BLISS-52 und BLISS-76 im Rahmen eines indirekten Vergleichs von Anifrolumab versus Belimumab. Die Studie wird dementsprechend nicht bei der Durchführung des indirekten Vergleichs berücksichtigt.  
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.

*Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-304 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.*

Die Informationen in der Tabelle 4-304 haben den Stand vom 02.02.2022.

**4.3.2.1.1.5 Resultierender Studienpool für indirekte Vergleiche: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.2.1.1.1, 4.3.2.1.1.2, 4.3.2.1.1.3 und 4.3.2.1.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.*

*Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten*

Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

### RCT für indirekte Vergleiche mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-305: Studienpool – RCT für indirekte Vergleich mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen <sup>d</sup> (ja/nein [Zitat])
<b>ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools</b>						
<b>Placebo-kontrolliert</b>						
-	-	-	-	-	-	-
<b>aktivkontrolliert, Placebo plus zweckmäßige Vergleichstherapie(n)<sup>e</sup></b>						
<b>TULIP-1</b> (NCT0244 6912; D3461C00 005)	ja	ja	nein	ja [179]	ja [160-163]	ja [158]
<b>TULIP-2</b> (NCT0244 6899; D3461C00 004)	ja	ja	nein	ja [180]	ja [164-168]	ja [159]
<b>MUSE</b> (NCT0143 8489; CD-IA-MEDI-546-1013)	ja	ja	nein	ja [181]	ja [169-173]	ja [17]
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p> <p>e: Bei der Studienregistersuche wurde zusätzlich die Studie TULIP SLE LTE identifiziert. Bei der Studie SLE LTE werden primär Daten zur Verträglichkeit erfasst. Für den indirekten Vergleich gegenüber Belimumab ergibt sich aus dieser Studie keine weitere Evidenz. Des Weiteren sind durch das Studiendesign einer Langzeitstudie die Vorbehandlung und die Beobachtungszeit</p>						



nicht mit vorliegenden Daten vergleichbar. Die Studie wird dementsprechend nicht bei der Durchführung des indirekten Vergleichs berücksichtigt.

G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.

## RCT für indirekte Vergleiche mit der zVT Belimumab

Tabelle 4-306: Studienpool – RCT für indirekte Vergleich mit der zVT Belimumab

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen <sup>d</sup> (ja/nein [Zitat])
<b>ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools</b>						
<b>Placebo-kontrolliert</b>						
-	-	-	-	-	-	-
<b>aktivkontrolliert, Placebo plus zweckmäßige Vergleichstherapie(n)</b>						
<b>BLISS-52</b> (NCT00424476)	nein	nein	ja	nein	ja [201-204]	ja [198]
<b>BLISS-76</b> (NCT00410384)	nein	nein	ja	nein	ja [205-208]	ja [29]
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.</p>						

### 4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.**

#### 4.3.2.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulation

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch

*für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.*

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-307: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten PatientInnen)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
BLISS-52 (NCT00424476) (HGS1006-C1057) Phase-III	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene PatientInnen mit SLE-Diagnose nach ACR-Kriterien und die a), b) und c) erfüllen:  a) klinische Aktivität nach SELENA- SLEDAI $\geq 6$ beim Screening  b) positive ANA bzw. anti-dsDNA- Antikörper zu zwei unterschiedlichen Zeitpunkten (mind. einer während der Screening-Phase)  c) stabile Basistherapie seit $\geq 30$ Tagen betrachtete Subgruppe der PatientInnen mit hoher Krankheitsaktivität (positive anti- dsDNA-Antikörper und niedriger C3- oder C4-Spiegel),	Belimumab 1 mg/kg (n=127)  Belimumab 10 mg/kg (n=144)  Placebo (n=126)	<u>Studiendauer:</u> 52 Wochen	<u>Ort:</u> 92 Zentren in 13 Ländern aus Europa, Lateinamerika und dem Pazifisch- asiatischen Raum (Argentinien, Australien, Brasilien, Chile, Hong Kong, Indien, Kolumbien, Peru, Philippinen, Rumänien, Russland, Südkorea, Taiwan)  <u>Zeitraum:</u> 5/2007 – 3/2010	<u>Primärer Endpunkt:</u> SLE Responder Index (SRI)- Ansprechrate nach 52 Wochen  <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Einzelkomponenten des SRI (SELENA- SLEDAI, BILAG, PGA), Schübe (SELENA-SLEDAI, BILAG), Steroidverbrauch, Organbeteiligung  <u>Gesundheitsbezo- gene Lebensqualität:</u> SF-36, EQ-5D VAS, Fatigue  <u>Verträglichkeit:</u> Unerwünschte Ereignisse

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten PatientInnen)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
		die in Deutschland zu keinem Studienzeitpunkt für die SLE-Therapie nicht zugelassene Medikamente erhalten hatten.				
BLISS-76 (NCT00410384) (HGS1006-C1056) Phase-III	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene PatientInnen mit SLE-Diagnose nach ACR-Kriterien und die a), b) und c) erfüllen:  a) klinische Aktivität nach SELENA-SLEDAI $\geq 6$ beim Screening  b) positive ANA bzw. anti-dsDNA-Antikörper zu zwei unterschiedlichen Zeitpunkten (mind. einer während der Screening-Phase)  c) stabile Basistherapie seit $\geq 30$ Tagen  betrachtete Subgruppe der PatientInnen mit	Belimumab 1 mg/kg (n=81)  Belimumab 10 mg/kg (n=88)  Placebo (n=77)	<u>Studiendauer:</u> 76 Wochen	<u>Ort:</u> 146 Zentren in 19 Ländern aus Europa, Nordamerika und Lateinamerika (Belgien, Costa Rica, Deutschland, Frankreich, Großbritannien, Israel, Italien, Kanada, Mexiko, Niederlande, Österreich, Polen, Puerto Rico, Rumänien, Schweden, Slowakei, Spanien, Tschechien, USA)  <u>Zeitraum:</u> 2/2007 – 3/2010	<u>Primärer Endpunkt:</u> SLE Responder Index (SRI)-Ansprechrate nach 52 Wochen  <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Einzelkomponenten des SRI (SELENA-SLEDAI, BILAG, PGA), Schübe (SELENA-SLEDAI, BILAG), Steroidverbrauch, Organbeteiligung  <u>Gesundheitsbezogene Lebensqualität:</u> SF-36, EQ-5D VAS, Fatigue  <u>Verträglichkeit:</u>

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten PatientInnen)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
		hoher Krankheitsaktivität (positive anti- dsDNA-Antikörper und niedriger C3- oder C4-Spiegel), die in Deutschland zu keinem Studienzeitpunkt für die SLE-Therapie nicht zugelassene Medikamente erhalten hatten.				Unerwünschte Ereignisse
<p>ACR: <i>American College of Rheumatology</i>; ANA: Anti-nukleäre Antikörper; BILAG: <i>British Isles Lupus Assessment Group of SLE Clinics</i>; DNA: Desoxyribonukleinsäure; ds-DNA: Doppelsträngige DNA; EQ-5D VAS: Visuelle Analogskala des EuroQol-5-Dimensionen-Fragebogens; PGA: <i>Physician Global Assessment</i>; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SELENA: <i>Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus – National Assessment</i>; SF-36: <i>Short Form 36</i>; SLE: Systemischer Lupus erythematosus; SLEDAI: Systemischer Lupus erythematosus Krankheitsaktivitäts-Index; SRI: <i>Systemic Lupus Erythematosus Responder Index</i>.</p>						

Tabelle 4-308: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Gruppe 1>	<Gruppe 2>	<Gruppe 3>	Verabreichung
BLISS-52 (NCT00424476) (HGS1006- C1057) Phase-III	Belimumab i.v. 1 mg/kg KG + Basistherapie	Belimumab i.v. 10 mg/kg KG + Basistherapie	Placebo + Basistherapie	Intravenös an Tag 0, 14, 28 und alle weiteren 28 Tage
BLISS-76 (NCT00410384) (HGS1006- C1056) Phase-III	Belimumab i.v. 1 mg/kg KG + Basistherapie	Belimumab i.v. 10 mg/kg KG + Basistherapie	Placebo + Basistherapie	Intravenös an Tag 0, 14, 28 und alle weiteren 28 Tage

i.v.: Intravenös; KG: Körpergewicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.

Tabelle 4-309: Charakterisierung der Studienpopulationen – demografische Charakteristika aus RCT (BLISS-52 und BLISS-76, Population: aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation)

Charakteristika	BLISS-52, aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation		BLISS-76, aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation	
	Belimumab + Basistherapie N=144	Placebo + Basistherapie N=126	Belimumab + Basistherapie N=88	Placebo + Basistherapie N=77
<b>Alter (Jahre)</b>				
MW (SD)	33,4 (10,2)	33,6 (11,5)	37,3 (10,4)	34,8 (10,2)
<b>Geschlecht</b>				
weiblich	141 (97,9)	118 (93,7)	82 (93,2)	70 (90,9)
<b>Ethnische Abstammung</b>				
Kaukasisch	30 (20,8)	31 (24,6)	57 (64,8)	53 (68,8)
Asiatisch	72 (50,0)	56 (44,4)	6 (6,8)	3 (3,9)
Schwarz oder Afroamerikanisch	5 (3,5)	2 (1,6)	12 (13,6)	10 (13,0)
Ureinwohner Amerikas oder Alaskas	37 (25,7)	37 (29,4)	13 (14,8)	10 (13,0)
Hawaiianisch	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,3)
Multiethnisch	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>Ethnie</b>				
Latino oder Hispanisch	56 (38,9)	57 (45,2)	21 (23,9)	22 (28,6)

DE: Deutschland; MW: Mittelwert; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SLE: Systemischer Lupus erythematodes

Tabelle 4-310: Charakterisierung der Studienpopulationen – Baseline Charakteristika und krankheitsspezifische Charakteristika aus RCT (BLISS-52 und BLISS-76, Population: aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation)

Charakteristika	BLISS-52, aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation		BLISS-76, aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation	
	Belimumab + Basistherapie N=144	Placebo + Basistherapie N=126	Belimumab + Basistherapie N=88	Placebo + Basistherapie N=77
<b>Krankheitsdauer (Jahre)</b>				
MW (SD)	5,1 (4,9)	5,9 (6,7)	7,4 (7,5)	7,0 (6,2)
<b>Krankheitsaktivität nach SELENA-SLEDAI-Score</b>				
MW (SD)	10,8 (4,0)	10,7 (3,7)	10,4 (3,5)	10,9 (3,8)
<b>BILAG 1A- oder 2B-Bewertungen</b>				
n (%)	84 (58,3)	62 (49,2)	46 (52,3)	53 (68,8)
<b>PGA Score</b>				
MW (SD)	1,4 (0,5)	1,4 (0,5)	1,4 (0,6)	1,4 (0,5)
<b>Anti-dsDNA positiv (≥30 IU/ml)</b>				
n (%)	144 (100)	126 (100)	88 (100)	77 (100)
BILAG: <i>British Isles Lupus Assessment Group of SLE Clinics</i> ; DE: Deutschland; DNA: Desoxyribonukleinsäure; dsDNA: Doppelsträngige DNA; IU: Internationale Einheit; MW: Mittelwert; PGA: <i>Physician Global Assessment</i> ; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SELENA: <i>Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus – National Assessment</i> ; SLE: Systemischer Lupus erythematosus; SLEDAI: Systemischer Lupus erythematosus Krankheitsaktivitäts-Index.				

**Basismedikation zu Studienbeginn**

Tabelle 4-311: Charakterisierung der Studienpopulationen – Einsatz von Basismedikation aus RCT (BLISS-52 und BLISS-76, Population: aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation)

Basismedikation	BLISS-52, aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation		BLISS-76, aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation	
	Belimumab + Basistherapie N=144	Placebo + Basistherapie N=126	Belimumab + Basistherapie N=88	Placebo + Basistherapie N=77
<b>Prednisolon</b>				
n (%)	140 (97,2)	122 (96,8)	71 (80,7)	65 (84,4)
Prednisolon-Dosis >7,5 mg/Tag n (%)	103 (71,5)	84 (66,7)	48 (54,5)	37 (48,1)
Mittlere Prednisolon-Dosis mg/Tag MW (SD)	13,4 (9,6)	12,0 (8,0)	10,2 (8,4)	10,6 (9,3)
<b>Antimalariamittel</b>				
n (%)	95 (66,0)	98 (77,8)	54 (61,4)	51 (66,2)
<b>Immunsuppressiva</b>				
Azathioprin n (%)	50 (34,7)	42 (33,3)	34 (38,6)	25 (32,5)

Basismedikation	BLISS-52, aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation		BLISS-76, aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation	
	Belimumab + Basistherapie N=144	Placebo + Basistherapie N=126	Belimumab + Basistherapie N=88	Placebo + Basistherapie N=77
Cyclophosphamid n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,1)	1 (1,3)
NSAR n (%)	31 (21,5)	21 (16,7)	26 (29,5)	31 (40,3)
Antihypertensiva n (%)	35 (24,3)	26 (20,6)	21 (23,9)	15 (19,5)
HMG CoA-Reduktase Inhibitoren n (%)	7 (4,9)	7 (5,6)	5 (5,7)	5 (6,5)

CoA: Coenzym A; DE: Deutschland; HMG: Hydroxymethylglutaryl; MW: Mittelwert; NSAR: Nicht-steroidale Antirheumatika; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SLE: Systemischer Lupus erythematodes.

*Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

*Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.*

Die Beschreibung der Studien TULIP-1, TULIP-2 und MUSE befindet sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

## Charakterisierung der eingeschlossenen Studien

### **BLISS-52**

Bei der Studie BLISS-52 (NCT00424476) handelt es sich um eine multizentrische, doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte, parallele Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Belimumab bei erwachsenen PatientInnen mit aktivem SLE. Die Einschlusskriterien der 52-wöchigen Studie umfassten eine SLE-Diagnose nach ACR-Kriterien sowie eine klinisch aktive, Autoantikörper-positive Erkrankung, definiert als SELENA-SLEDAI-Score  $\geq 6$  zum Screening und ANA-Titer  $\geq 1:80$  und/oder anti-dsDNA  $\geq 30$  IU/ml zu zwei Zeitpunkten vor der Randomisierung und eine stabile Basistherapie seit mindestens 30 Tagen. Zudem wurde in der relevanten Population auf PatientInnen eingeschränkt, die eine hohe Krankheitsaktivität (positive anti-dsDNA-Antikörper und niedriger C3- oder C4-Spiegel) aufwiesen und während der Studie für die SLE-Therapie nur Medikamente erhielten, die in Deutschland zugelassen sind. Eingeschlossene PatientInnen



wurden in drei Behandlungsarme randomisiert und erhielten zusätzlich zur Basistherapie eine festgelegte Dosis Belimumab (1 oder 10 mg/kg) oder Placebo intravenös an Tag 0, 14 und 28 und anschließend alle 28 Tage bis Woche 48.

Die Studie BLISS-52 startete im Mai 2007 und endete im März 2010.

### **BLISS-76**

Bei der Studie BLISS-76 (NCT00410384) handelt es sich um eine multizentrische, doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte, parallele Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Belimumab bei erwachsenen PatientInnen mit aktivem SLE. Die Einschlusskriterien der 76-wöchigen Studie umfassten eine SLE-Diagnose nach ACR-Kriterien sowie eine klinisch aktive, Autoantikörper-positive Erkrankung, definiert als SELENA-SLEDAI-Score  $\geq 6$  zum Screening und ANA-Titer  $\geq 1:80$  und/oder anti-dsDNA  $\geq 30$  IU/ml zu zwei Zeitpunkten vor der Randomisierung und eine stabile Basistherapie seit mindestens 30 Tagen. Zudem wurde in der relevanten Population auf PatientInnen eingeschränkt, die eine hohe Krankheitsaktivität (positive anti-dsDNA-Antikörper und niedriger C3- oder C4-Spiegel) aufwiesen und während der Studie für die SLE-Therapie nur Medikamente erhielten, die in Deutschland zugelassen sind. Eingeschlossene PatientInnen wurden in drei Behandlungsarme randomisiert und erhielten zusätzlich zur Basistherapie eine festgelegte Dosis Belimumab (1 oder 10 mg/kg) oder Placebo intravenös an Tag 0, 14 und 28 und anschließend alle 28 Tage bis Woche 72.

Die Studie BLISS-76 startete im Dezember 2006 und endete im März 2010.

### **Demografische und Baseline Charakteristika**

Sowohl in der Studie BLISS-52 als auch in der Studie BLISS-76 waren in beiden Behandlungsarmen über 90% der PatientInnen weiblich und das mittlere Alter lag zwischen 33 und 37 Jahren. Knapp die Hälfte der PatientInnen der Studie BLISS-52 war asiatisch (50% im Belimumab-Arm und 44,4% im Placebo-Arm) und etwa 25% waren kaukasisch (20,8% im Belimumab-Arm und 24,6% im Placebo-Arm) bzw. Ureinwohner Amerikas oder Alaskas (25,7% im Belimumab-Arm und 29,4% im Placebo-Arm). In der Studie BLISS-76 waren über 60% der PatientInnen (64,8% im Belimumab-Arm und 68,8% im Placebo-Arm) kaukasischer Herkunft und jeweils knapp 15% schwarz oder afroamerikanisch (13,6% im Belimumab-Arm und 13,0% im Placebo-Arm) bzw. Ureinwohner Amerikas oder Alaskas (14,8% im Belimumab-Arm und 13,0% im Placebo-Arm). Latino oder Hispanisch waren in der Studie BLISS-52 etwa 40% der PatientInnen (38,9% im Belimumab-Arm und 45,2% im Placebo-Arm), in der Studie BLISS-76 waren es etwa 25% (23,9% im Belimumab-Arm und 28,6% im Placebo-Arm).

Die mittlere Krankheitsdauer war in der Studie BLISS-52 mit 5,1 Jahren im Belimumab-Arm und 5,9 Jahren im Placebo-Arm etwas kürzer als in der Studie BLISS-76 mit 7,4 Jahren im Belimumab-Arm und 7,0 Jahren Placebo-Arm. Die Krankheitsaktivität nach SELENA-SLEDAI-Score lag sowohl in der Studie BLISS-52 als auch in der Studie BLISS-76 bei etwa

10,5 (BLISS-52: 10,8 im Belimumab-Arm und 10,7 im Placebo-Arm; BLISS-76: 10,4 im Belimumab-Arm und 10,9 im Placebo-Arm). Etwa die Hälfte der PatientInnen in der Studie BLISS-52 (58,3% im Belimumab-Arm und 49,2% im Placebo-Arm) sowie der PatientInnen im Behandlungsarm der Studie BLISS-76 (52,3%) hatten BILAG 1A- oder 2B-Organbewertungen, im Placebo-Arm der Studie BLISS-76 waren es mit 68,8% etwas mehr PatientInnen. Im Mittel lag der PGA Score in beiden Studien jeweils in beiden Armen bei 1,4 und in beiden Studien waren alle PatientInnen Anti-dsDNA positiv.

### **Vergleichbarkeit der Studien für den adjustierten indirekten Vergleich**

Zur Beurteilung der Vergleichbarkeit der Studien für den adjustierten indirekten Vergleich wurden die eben beschriebenen Studiendesigns und Patientencharakteristika der Studien BLISS-52 und BLISS-76, sowie der in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargestellten Studien TULIP-1, TULIP-2 und MUSE betrachtet und verglichen.

Bei allen Studien handelt es sich um multizentrische, doppelblinde, Placebo-kontrollierte RCT mit Behandlungsdauern zwischen 48 und 72 Wochen. Bezüglich der Ein- und Ausschlusskriterien konnten keine relevanten Unterschiede festgestellt werden. In allen Studien werden erwachsene PatientInnen mit moderatem bis schwerem Autoantikörper-positivem SLE (definiert über verschiedene Scores wie SLEDAI, BILAG und dsDNA-Antikörper) eingeschlossen. Auch die Patientencharakteristika der eingeschlossenen Studien sind hinsichtlich demografischer Merkmale wie Alter und Geschlecht, sowie der Krankheitsschwere zu Studienbeginn hinreichend vergleichbar. Das mittlere Alter zu Studieneinschluss liegt bei allen Studien zwischen knapp 35 und gut 40 Jahren und über 90% aller PatientInnen sind weiblich. Der PGA-Score liegt im Mittel bei allen Studien zu Studienbeginn bei 1,4-1,5 und der mittlere SELENA-SLEDAI- bzw. SLEDAI-2K-Score bei etwa 10. Unterschiede gab es bei der Krankheitsdauer (ca. 9 Jahre mit Anifrolumab vs. 5-7 Jahre mit Belimumab) und dem Anteil von PatientInnen mit anti-ds-DNA (ca. 48% vs. 100%) bzw. niedrigem Komplement (ca. 37% vs. 100%) (siehe Tabelle 4-28 und Tabelle 4-310). Trotz dieser Limitationen können somit alle Studien hinsichtlich der Studiendesigns und Patientencharakteristika als hinreichend ähnlich für einen indirekten Vergleich betrachtet werden.

Auf die Vergleichbarkeit der Operationalisierungen der betrachteten Endpunkte wird in Abschnitt 4.3.2.1.3 eingegangen.

#### 4.3.2.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Tabelle 4-312: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			PatientIn	Behandelnde Personen			
BLISS-52	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
BLISS-52	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

ITT: *Intention to Treat*; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.

**Studie BLISS-52:** Es gibt keine Indizien für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial, sodass nach den vorliegenden Kriterien die Studie als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft werden kann.

**Studie BLISS-76:** Es gibt keine Indizien für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial, sodass nach den vorliegenden Kriterien die Studie als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft werden kann.

Da es sich bei der ITT-Population, in Deutschland zugelassene Medikamente um eine Teilpopulation der Studienpopulation handelt, wird das Verzerrungspotenzial in dieser Teilpopulation auf Studienebene identisch bewertet, wie generell für die Studien. Dies ist dadurch begründet, da es sich um eine im Zulassungsverfahren definierte, medizinisch exakt beschriebene Teilpopulation der StudienpatientInnen handelt, für die basierend auf diesem Auswahlprinzip kein anderes Verzerrungspotenzial angenommen werden kann als für die Studien insgesamt (keine differentielle Selektion).

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene für die Studien TULIP-1, TULIP-2 und MUSE wird in Abschnitt 4.3.1.2.2 diskutiert.

#### 4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-313: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie Endpunkte	BLISS-76 (NCT00410384) (HGS1006-C1056)	BLISS-52 (NCT00424476) (HGS1006-C1057)
SRI(4)	ja	ja
BILAG-2004	ja	ja
SLEDAI-2K <sup>a</sup>	ja	ja
PGA	ja	ja
BILAG-2004 Krankheitsschübe	ja	ja
Kortikosteroid-Reduktion	ja	ja
Fatigue (FACIT-F)	ja	ja
EQ-5D VAS	ja	ja
SF-36	ja	ja
Unerwünschte Ereignisse	ja	ja
<p>a: In den Studien BLISS-76 und BLISS-52 wurde der SELENE-SLEDAI erhoben</p> <p>BILAG: <i>British Isles Lupus Assessment Group of SLE Clinics</i>; EQ-5D: <i>EuroQol-5-Dimensionen-Fragebogen</i>; FACIT-F: <i>Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue</i>; PGA: <i>Physician Global Assessment</i>; RCT: <i>Randomisierte kontrollierte Studie</i>; SELENA: <i>Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus – National Assessment</i>; SF-36: <i>Short Form 36</i>; SLEDAI: <i>Systemischer Lupus erythematosus Krankheitsaktivitäts-Index</i>; SLEDAI-2K: <i>SLEDAI – Revised Version</i>; SRI: <i>Systemic Lupus Erythematosus Responder Index</i>; VAS: <i>Visuelle Analogskala</i>.</p>		

Die Matrix der Endpunkte für die Anifrolumab Studien TULIP-1, TULIP-2 und MUSE werden in Abschnitt 4.3.1.3.1 dargestellt.

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-314: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Anifrolumab i.v. 300mg + SoC	Belimumab i.v. 10 mg/kg KG+ SoC	Placebo + SoC
3	TULIP-1, TULIP-2, MUSE	•		•
2	BLISS-52 (NCT00424476) BLISS-76 (NCT00410384)		•	•
i.v.: Intravenös; KG: Körpergewicht; SoC: Patientenindividuelle Standardtherapie.				

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Anifrolumab + SOC ↔ Placebo + SOC ↔ Belimumab + SOC

#### 4.3.2.1.3.1 Systemic Lupus Erythematosus Responder Index (SRI) – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-315: Operationalisierung von SRI

Studie	Operationalisierung
BLISS-52	<p>Der primäre Wirksamkeits-Endpunkt war das Ansprechen nach SRI (SLE Responder Index) zur Woche 52. SRI ist ein Kombinationsendpunkt aus drei im SLE etablierten Messinstrumenten: SELENA-SLEDAI, BILAG-2004 und PGA. Ein SRI(4)-Ansprechen ist wie folgt definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Reduktion des SELENA-SLEDAI <math>\geq 4</math> Punkte vom Ausgangswert UND</li> <li>• keine Verschlechterung im PGA (Zunahme von <math>&lt;0,30</math> Punkten vom Ausgangswert) UND</li> <li>• keine neue A- oder keine zwei neuen B-Bewertungen für Organbewertungen nach BILAG-2004.</li> </ul> <p>Der SRI ist evidenzbasiert, beruht auf den Daten der Phase-II-Studie (LBSL02; [25]) und wurde in Zusammenarbeit mit FDA und EMA entwickelt.</p> <p>Der SRI(4) misst die Reduktion der Krankheitsaktivität (SELENA-SLEDAI Reduktion <math>\geq 4</math> Punkte), ohne gleichzeitige Verschlechterung in anderen oder demselben Organsystem (kein BILAG 1A/2B-Organbewertungen) und ohne gleichzeitige Verschlechterung der Gesamtbeurteilung des Arztes (keine PGA-Verschlechterung).</p> <p>Die Analysen basieren auf den PatientInnen mit aktivem SLE, die dem mITT-Kollektiv angehören (d.h. PatientInnen, die mindestens eine Belimumab-Dosis erhalten hatten), mit in Deutschland zugelassener Medikation in der Begleitmedikation.</p> <p>Fehlende Daten wurden als Nichtansprechen gewertet.</p>
BLISS-76	Die Analyse erfolgte analog zur Studie BLISS-52.
TULIP-1, TULIP-2, MUSE	Die Operationalisierung des Endpunkts in diesen Studien findet sich in Abschnitt 4.3.1.3.1.2.2
<p>BILAG: <i>British Isles Lupus Assessment Group of SLE Clinics</i>; EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur; FDA: <i>Food and Drug Administration</i>; ITT: <i>Intention to Treat</i>; mITT: <i>Modifizierte ITT</i>; PGA: <i>Physician Global Assessment</i>; SELENA: <i>Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus – National Assessment</i>; SLE: <i>Systemischer Lupus erythematosus</i>; SLEDAI: <i>Systemischer Lupus erythematosus Krankheitsaktivitäts-Index</i>; SRI: <i>Systemic Lupus Erythematosus Responder Index</i>.</p>	

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.*

Tabelle 4-316: Bewertung des Verzerrungspotenzials für SRI in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
BLISS-52	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
BLISS-76	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

ITT: Intention to Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SRI: *Systemic Lupus Erythematosus Responder Index*.

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studien BLISS-52 und BLISS-76: Es gibt keine Indizien für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial, sodass nach den vorliegenden Kriterien dieser Endpunkt als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft werden kann.

Das Verzerrungspotenzial des SRI für die Studien TULIP-1, TULIP-2 und MUSE wird in Abschnitt 4.3.1.3.1.2.2 diskutiert.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-317: Ansprechrate für SRI(4) im indirekten Vergleich zu Woche 52 (TULIP-1 +TULIP-2+MUSE, BLISS-52+BLISS-76, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente)

	Anifrolumab+SoC vs. Placebo+SoC (TULIP-1+TULIP-2 +MUSE)	Belimumab+SoC vs Placebo+SoC (BLISS-52+BLISS-76)	Indirekter Vergleich Anifrolumab+SoC vs Belimumab+SoC
<b>SRI(4)-Ansprechrate</b>			
<b>OR [95%-KI]</b>	1,73 [1,26; 2,38]	2,37 [1,56; 3,59]	0,73 [0,43; 1,23]
Die Meta-Analyse zu Belimumab stammt aus der Tabelle der Studienergebnisse des Beschlusses zum Nutzenbewertungsverfahren zu Belimumab vom 02.08.2012. ITT: <i>Intention to Treat</i> ; KI: Konfidenzintervall; OR: <i>Odds Ratio</i> ; SoC: Patientenindividuelle Standardtherapie; SRI: <i>Systemic Lupus Erythematosus Responder Index</i>			

Für den Endpunkt SRI(4) beträgt das OR des indirekten Vergleichs 0,73 (95%-KI 0,43; 1,23). Es liegt kein statistisch signifikanter Unterschied vor.

*Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:*

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

*Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Durch die Prüfung des Studiendesigns, der demografischen Charakteristika und Krankheitscharakteristika sowie der Operationalisierung der Endpunkte wird von konsistenten und homogenen Ergebnissen ausgegangen.

Wie bereits im Abschnitt zur Umsetzung der zVT erläutert, kann Belimumab lediglich bei einem Teil der PatientInnen im Anwendungsgebiet von Anifrolumab angewendet werden [213]. Die präsentierten Ergebnisse beziehen sich deshalb ausschließlich auf PatientInnen für die gemäß Benlysta-Zulassung eine Behandlung mit Belimumab infrage kommt. Dabei handelt es sich nur um einen Teil der für Anifrolumab zugelassenen Population.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### **4.3.2.1.3.2 British Isles Lupus Assessment Group (BILAG)-2004 – indirekte Vergleiche aus RCT**

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**



Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-318: Operationalisierung von BILAG-2004

Studie	Operationalisierung
BLISS-52	<p>Ein Ansprechen nach BILAG-2004 ist definiert als:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>keine neue A- oder keine zwei neuen B-Organbewertungen für Organbewertungen nach BILAG (zur Woche 52).</li> </ul> <p>Neue BILAG A- bzw. zwei neue BILAG B-Bewertungen (=behandlungsbedürftige Verschlechterung), verglichen mit der Bewertung bei der Visite davor, wurden an jeder im Protokoll definierten Visite über den Studienverlauf erhoben. Dargestellt werden hier die Daten zu Woche 52.</p> <p>Die Analysen basieren auf den PatientInnen mit aktivem SLE, die dem mITT-Kollektiv angehören (d.h. Patienten, die mindestens eine Belimumab-Dosis erhalten hatten), mit in Deutschland zugelassener Medikation in der Begleitmedikation.</p> <p>Fehlende Daten wurden jeweils als Nichtansprechen gewertet.</p>
BLISS-76	Die Analyse erfolgte analog zur Studie BLISS-52.
TULIP-1, TULIP-2, MUSE	Die Operationalisierung des Endpunkts in diesen Studien findet sich in Abschnitt 4.3.1.3.1.2.3
BILAG: <i>British Isles Lupus Assessment Group of SLE Clinics</i> ; ITT: <i>Intention to Treat</i> ; mITT: <i>Modifizierte ITT</i> ; SLE: <i>Systemischer Lupus erythematodes</i> ; SRI: <i>Systemic Lupus Erythematosis Responder Index</i> .	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-319: Bewertung des Verzerrungspotenzials für BILAG-2004 in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
BLISS-52	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
BLISS-76	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
BILAG: <i>British Isles Lupus Assessment Group of SLE Clinics</i> ; ITT: <i>Intention to Treat</i> ; RCT: <i>Randomisierte kontrollierte Studie</i> .						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studien BLISS-52 und BLISS-76: Es gibt keine Indizien für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial, sodass nach den vorliegenden Kriterien dieser Endpunkt als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft werden kann.

Das Verzerrungspotenzial des BILAG-2004 für die Studien TULIP-1, TULIP-2 und MUSE wird in Abschnitt 4.3.1.3.1.2.3 diskutiert.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-320: BILAG-2004-Ansprechrates (keine neuen 1A/2B) im indirekten Vergleich zu Woche 52 (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, BLISS-52+BLISS-76, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente)

	<b>Anifrolumab+SoC vs. Placebo+SoC (TULIP-1+TULIP-2+MUSE)</b>	<b>Belimumab+SoC vs. Placebo+SoC (BLISS-52+BLISS-76)</b>	<b>Indirekter Vergleich Anifrolumab+SoC vs. Belimumab+SoC</b>
<b>BILAG-2004-Ansprechrates (keine neuen 1A/2B)</b>			
<b>OR [95%-KI]</b>	1,91 [1,37; 2,65]	1,94 [1,26; 3,01]	0,98 [0,57; 1,70]
Die Meta-Analyse zu Belimumab stammt aus der Tabelle der Studienergebnisse des Beschlusses zum Nutzenbewertungsverfahren zu Belimumab vom 02.08.2012. BILAG: <i>British Isles Lupus Assessment Group of SLE Clinics</i> ; ITT: <i>Intention to Treat</i> ; KI: Konfidenzintervall; OR: <i>Odds Ratio</i> ; SoC: Patientenindividuelle Standardtherapie			

Für den Endpunkt BILAG-2004 (keine neuen 1A/2B) beträgt das OR des indirekten Vergleichs 0,98 (95%-KI 0,57; 1,70). Es liegt kein statistisch signifikanter Unterschied vor.

*Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:*

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

*Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Durch die Prüfung des Studiendesigns, der demografischen Charakteristika und Krankheitscharakteristika sowie der Operationalisierung der Endpunkte wird von konsistenten und homogenen Ergebnissen ausgegangen.

Wie bereits im Abschnitt zur Umsetzung der zVT erläutert, kann Belimumab lediglich bei einem Teil der PatientInnen im Anwendungsgebiet von Anifrolumab angewendet werden [213]. Die präsentierten Ergebnisse beziehen sich deshalb ausschließlich auf PatientInnen für die gemäß Benlysta-Zulassung eine Behandlung mit Belimumab infrage kommt. Dabei handelt es sich nur um einen Teil der für Anifrolumab zugelassenen Population.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### 4.3.2.1.3.3 Systemischer Lupus Erythematoses Krankheitsaktivitäts-Index (SLEDAI)-2K – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für **die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

*Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-321: Operationalisierung von SELINA-SLEDAI

Studie	Operationalisierung
BLISS-52	Reduktion des SELINA-SLEDAI $\geq 4$ Punkte vom Ausgangswert. Die Analysen basieren auf den PatientInnen mit aktivem SLE, die dem mITT-Kollektiv angehören (d.h. PatientInnen, die mindestens eine Belimumab-Dosis erhalten hatten), mit in Deutschland zugelassener Medikation in der Begleitmedikation. Fehlende Daten wurden jeweils als Nichtansprechen gewertet. Dargestellt werden hier die Daten zu Woche 52.
BLISS-76	Die Analyse erfolgte analog zur Studie BLISS-52.
TULIP-1, TULIP-2, MUSE	Die Operationalisierung des Endpunkts in diesen Studien findet sich in Abschnitt 4.3.1.3.1.2.4
ITT: <i>Intention to Treat</i> ; mITT: Modifizierte ITT; SELINA: <i>Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus – National Assessment</i> ; SLE: Systemischer Lupus erythematoses; SLEDAI: Systemischer Lupus erythematoses Krankheitsaktivitäts-Index.	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-322: Bewertung des Verzerrungspotenzials für SELENA-SLEDAI in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
BLISS-52	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
BLISS-76	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

ITT: *Intention to Treat*; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SELENA: *Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus – National Assessment*; SLEDAI: Systemischer Lupus erythematosus Krankheitsaktivitäts-Index.

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studien BLISS-52 und BLISS-76: Es gibt keine Indizien für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial, sodass nach den vorliegenden Kriterien dieser Endpunkt als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft werden kann.

Das Verzerrungspotenzial des SLEDAI-2K für die Studien TULIP-1, TULIP-2 und MUSE wird in Abschnitt 4.3.1.3.1.2.4 diskutiert.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-323: Verbesserungsrate für SLEDAI-2K ( $\geq 4$  Punkte) im indirekten Vergleich zu Woche 52 (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, BLISS-52+BLISS-76, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente)

	Anifrolumab+SoC vs. Placebo+SoC (TULIP-1+TULIP-2+MUSE)	Belimumab+SoC vs Placebo+SoC (BLISS-52+BLISS-76)	Indirekter Vergleich Anifrolumab+SoC vs Belimumab+SoC
<b>SLEDAI-2K Verbesserungsrate (<math>\geq 4</math> Punkte)</b>			
<b>OR [95%-KI]</b>	1,73 [1,26; 2,37]	2,33 [1,53; 3,54]	0,74 [0,44; 1,25]
Die Meta-Analyse zu Belimumab stammt aus der Tabelle der Studienergebnisse des Beschlusses zum Nutzenbewertungsverfahren zu Belimumab vom 02.08.2012. ITT: <i>Intention to Treat</i> ; KI: Konfidenzintervall; OR: <i>Odds Ratio</i> ; SLEDAI: Systemischer Lupus erythematoses Krankheitsaktivitäts-Index; SLEDAI-2K: SLEDAI – <i>Revised Version</i> ; SoC: Patientenindividuelle Standardtherapie.			

Für den Endpunkt SLEDAI-2K beträgt das OR des indirekten Vergleichs 0,74 (95%-KI 0,44; 1,25). Es liegt kein statistisch signifikanter Unterschied vor.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Durch die Prüfung des Studiendesigns, der demografischen Charakteristika und Krankheitscharakteristika sowie der Operationalisierung der Endpunkte wird von konsistenten und homogenen Ergebnissen ausgegangen.

Wie bereits im Abschnitt zur Umsetzung der zVT erläutert, kann Belimumab lediglich bei einem Teil der PatientInnen im Anwendungsgebiet von Anifrolumab angewendet werden [213]. Die präsentierten Ergebnisse beziehen sich deshalb ausschließlich auf PatientInnen für die gemäß Benlysta-Zulassung eine Behandlung mit Belimumab infrage kommt. Dabei handelt es sich nur um einen Teil der für Anifrolumab zugelassenen Population.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### 4.3.2.1.3.4 Globale Einschätzung des Gesundheitszustandes durch den Arzt (PGA) – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

*Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-324: Operationalisierung von PGA

Studie	Operationalisierung
BLISS-52	<p>Der PGA wurde an jeder im Protokoll definierten Visite über den Studienverlauf (0-52 Wochen) als präspezifizierte Analyse erhoben.</p> <p>Dargestellt wird die mittlere absolute Veränderung des PGA über die Zeit zu Woche 52 jeweils gegenüber Baseline.</p> <p>Eine Abnahme des PGA-Wertes entspricht einer Verbesserung im Gesamturteil des Arztes.</p> <p>Ein PGA-Ansprechen ist definiert als:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>keine Verschlechterung im PGA (Zunahme von &lt;0,3 Punkten vom Ausgangswert) (zur Woche 52).</li> </ul> <p>Die Analysen basieren auf den PatientInnen mit aktivem SLE, die dem mITT-Kollektiv angehören (d.h. PatientInnen, die mindestens eine Belimumab-Dosis erhalten hatten), mit in Deutschland zugelassener Medikation in der Begleitmedikation.</p> <p>Fehlende Daten wurden als Nichtansprechen gewertet.</p>
BLISS-76	Die Analyse erfolgte analog zur Studie BLISS-52.
TULIP-1, TULIP-2, MUSE	Die Operationalisierung des Endpunkts in diesen Studien findet sich in Abschnitt 4.3.1.3.1.2.5
ITT: <i>Intention to Treat</i> ; mITT: Modifizierte ITT; PGA; <i>Physician Global Assessment</i> ; SLE: Systemischer Lupus erythematodes; VAS: Visuelle Analogskala.	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-325: Bewertung des Verzerrungspotenzials für PGA in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
BLISS-52	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
BLISS-76	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: <i>Intention to Treat</i> ; PGA; <i>Physician Global Assessment</i> ; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studien BLISS-52 und BLISS-76: Es gibt keine Indizien für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial, sodass nach den vorliegenden Kriterien dieser Endpunkt als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft werden kann.

Das Verzerrungspotenzial der PGA für die Studien TULIP-1, TULIP-2 und MUSE wird in Abschnitt 4.3.1.3.1.2.5 diskutiert.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-326: Keine PGA-Verschlechterung (Veränderung  $<0,3$ ) im indirekten Vergleich zu Woche 52 (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, BLISS-52+BLISS-76, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente)

	Anifrolumab+SoC vs. Placebo+SoC (TULIP-1+TULIP-2+MUSE)	Belimumab+SoC vs Placebo+SoC (BLISS-52+BLISS-76)	Indirekter Vergleich Anifrolumab+SoC vs Belimumab+SoC
<b>PGA keine Verschlechterung (Veränderung <math>&lt;0,3</math> Punkte)</b>			
<b>OR [95%-KI]</b>	1,72 [1,24; 2,39]	1,91 [1,25; 2,90]	0,90 [0,53; 1,54]
Die Meta-Analyse zu Belimumab stammt aus der Tabelle der Studienergebnisse des Beschlusses zum Nutzenbewertungsverfahren zu Belimumab vom 02.08.2012. ITT: <i>Intention to Treat</i> ; KI: Konfidenzintervall; OR: <i>Odds Ratio</i> ; PGA; <i>Physician Global Assessment</i> ; SoC: Patientenindividuelle Standardtherapie.			

Für den Endpunkt keine PGA-Verschlechterung beträgt das OR des indirekten Vergleichs 0,90 (95%-KI 0,53; 1,54). Es liegt kein statistisch signifikanter Unterschied vor.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Durch die Prüfung des Studiendesigns, der demografischen Charakteristika und Krankheitscharakteristika sowie der Operationalisierung der Endpunkte wird von konsistenten und homogenen Ergebnissen ausgegangen.



Wie bereits im Abschnitt zur Umsetzung der zVT erläutert, kann Belimumab lediglich bei einem Teil der PatientInnen im Anwendungsgebiet von Anifrolumab angewendet werden [213]. Die präsentierten Ergebnisse beziehen sich deshalb ausschließlich auf PatientInnen für die gemäß Benlysta-Zulassung eine Behandlung mit Belimumab infrage kommt. Dabei handelt es sich nur um einen Teil der für Anifrolumab zugelassenen Population.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### 4.3.2.1.3.5 BILAG-2004 Krankheitsschübe – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

*Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-327: Operationalisierung von BILAG-2004 Krankheitsschübe

Studie	Operationalisierung
BLISS-52	Dargestellt wird die annualisierte Schubrate im Zeitraum 0-52 Wochen. BILAG-2004-Schübe waren definiert als eine neue A - oder zwei neue B -Bewertung in den BILAG-Organomänen, verglichen mit dem Ausgangswert zu Studienbeginn. Die Analyse „Schübe pro Patientenjahr“ wurde mittels negativer Binomialverteilung berechnet, wobei für die folgenden Kovariablen adjustiert wurde: SELENA-SLEDAI Score ( $\leq 9$ vs. $\geq 10$ ), Proteinurie Level ( $< 2$ g/24Std vs. $\geq 2$ g/24Std) und Ethnie. Die Analysen basieren auf den PatientInnen mit aktivem SLE, die dem mITT-Kollektiv angehören (d.h. PatientInnen, die mindestens eine Belimumab-Dosis erhalten hatten), mit in Deutschland zugelassener Medikation in der Begleitmedikation. Studienabbrecher oder PatientInnen, die unerlaubte Begleitmedikation bekamen, wurden zum Zeitpunkt des Studienabbruchs bzw. der Gabe der unerlaubten Begleitmedikation analysiert als hätten sie einen Schub.
BLISS-76	Die Analyse erfolgte analog zur Studie BLISS-52.
TULIP-1, TULIP-2, MUSE	Die Operationalisierung des Endpunkts in diesen Studien findet sich in Abschnitt 4.3.1.3.1.2.7
BILAG: <i>British Isles Lupus Assessment Group of SLE Clinics</i> ; ITT: <i>Intention to Treat</i> ; mITT: <i>Modifizierte ITT</i> ; SELENA: <i>Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus – National Assessment</i> ; SLE: <i>Systemischer Lupus erythematosus</i> ; SLEDAI: <i>Systemischer Lupus erythematosus Krankheitsaktivitäts-Index</i> .	

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-328: Bewertung des Verzerrungspotenzials für BILAG-2004 Krankheitsschübe in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
BLISS-52	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
BLISS-76	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
BILAG: <i>British Isles Lupus Assessment Group of SLE Clinics</i> ; ITT: <i>Intention to Treat</i> ; RCT: <i>Randomisierte kontrollierte Studie</i> .						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studien BLISS-52 und BLISS-76: Es gibt keine Indizien für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial, sodass nach den vorliegenden Kriterien dieser Endpunkt als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft werden kann.

Das Verzerrungspotenzial des BILAG-2004 Krankheitsschübe für die Studien TULIP-1, TULIP-2 und MUSE wird in Abschnitt 4.3.1.3.1.2.7 diskutiert.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-329: BILAG-2004 Krankheitsschübe im indirekten Vergleich zu Woche 52 (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, BLISS-52+BLISS-76, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente)

	<b>Anifrolumab+SoC vs. Placebo+SoC (TULIP-1+TULIP-2+MUSE)</b>	<b>Belimumab+SoC vs Placebo+SoC (BLISS-52+BLISS-76)</b>	<b>Indirekter Vergleich Anifrolumab+SoC vs Belimumab+SoC</b>
<b>Annualisierte Schubrate lt. BILAG-2004</b>			
<b>Rate Ratio [95%-KI]</b>	0,70 [0,53; 0,92]	0,56 [0,36; 0,86]	1,26 [0,76; 2,10]
Die Meta-Analyse zu Belimumab stammt aus der Tabelle der Studienergebnisse des Beschlusses zum Nutzenbewertungsverfahren zu Belimumab vom 02.08.2012. BILAG: <i>British Isles Lupus Assessment Group of SLE Clinics</i> ; ITT: <i>Intention to Treat</i> ; KI: Konfidenzintervall; SoC: Patientenindividuelle Standardtherapie.			

Für den Endpunkt BILAG-2004 Krankheitsschübe beträgt das *Rate Ratio* des indirekten Vergleichs 1,26 (95%-KI 0,76; 2,10). Es liegt kein statistisch signifikanter Unterschied vor.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Durch die Prüfung des Studiendesigns, der demografischen Charakteristika und Krankheitscharakteristika sowie der Operationalisierung der Endpunkte wird von konsistenten und homogenen Ergebnissen ausgegangen.

Wie bereits im Abschnitt zur Umsetzung der zVT erläutert, kann Belimumab lediglich bei einem Teil der PatientInnen im Anwendungsgebiet von Anifrolumab angewendet werden [213]. Die präsentierten Ergebnisse beziehen sich deshalb ausschließlich auf PatientInnen für die gemäß Benlysta-Zulassung eine Behandlung mit Belimumab infrage kommt. Dabei handelt es sich nur um einen Teil der für Anifrolumab zugelassenen Population.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### 4.3.2.1.3.6 Kortikosteroid-Reduktion – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

*Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-330: Operationalisierung von Kortikosteroid-Reduktion

Studie	Operationalisierung
BLISS-52	Bei PatientInnen mit OCS-Dosis >7,5 mg Prednison (oder Äquivalent)/Tag zu Baseline wurde die Kortikosteroid-Reduktion auf ≤7,5 mg/Tag zu Woche 52 analysiert. Die Analysen basieren auf den PatientInnen mit aktivem SLE, die dem mITT-Kollektiv angehören (d.h. PatientInnen, die mindestens eine Belimumab-Dosis erhalten hatten), mit in Deutschland zugelassener Medikation in der Begleitmedikation. Studienabbrecher wurden als Nichtansprecher gewertet.
BLISS-76	Die Analyse erfolgte analog zur Studie BLISS-52.
TULIP-1, TULIP-2, MUSE	Die Operationalisierung des Endpunkts in diesen Studien findet sich in Abschnitt 4.3.1.3.1.2.8
a: Im Folgenden ist auch ohne den Zusatz „oder Äquivalent“ immer auch eine dem Prednison äquivalente OCS-Gabe umfasst. ITT: <i>Intention to Treat</i> ; mITT: Modifizierte ITT; OCS: Orales Kortikosteroid; SLE: Systemischer Lupus erythematoses.	

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.*

Tabelle 4-331: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Kortikosteroid-Reduktion in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
BLISS-52	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
BLISS-76	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

ITT: *Intention to Treat*; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studien BLISS-52 und BLISS-76: Es gibt keine Indizien für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial, sodass nach den vorliegenden Kriterien dieser Endpunkt als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft werden kann.

Das Verzerrungspotenzial der Kortikosteroid-Reduktion für die Studien TULIP-1, TULIP-2 und MUSE wird in Abschnitt 4.3.1.3.1.2.8 diskutiert.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-332: Kortikosteroid-Reduktion auf  $\leq 7,5$  mg Prednison/Tag (für PatientInnen mit OCS-Dosis  $\geq 10$  mg/Tag zu Baseline) im indirekten Vergleich zu Woche 52 (TULIP-1 +TULIP-2+MUSE, BLISS-52+BLISS-76, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente)

	Anifrolumab+SoC vs. Placebo+SoC (TULIP-1+TULIP-2 +MUSE)	Belimumab+SoC vs Placebo+SoC (BLISS-52+BLISS-76)	Indirekter Vergleich Anifrolumab+SoC vs Belimumab+SoC
<b>Kortikosteroid-Reduktion</b>			
<b>OR [95%-KI]</b>	3,24 [2,03; 5,15]	1,42 [0,76; 2,66]	<b>2,27 [1,04; 4,96]</b>
Die Meta-Analyse zu Belimumab stammt aus der Tabelle der Studienergebnisse des Beschlusses zum Nutzenbewertungsverfahren zu Belimumab vom 02.08.2012. ITT: <i>Intention to Treat</i> ; KI: Konfidenzintervall; OCS: Orales Kortikosteroid; OR: <i>Odds Ratio</i> ; SoC: Patientenindividuelle Standardtherapie.			

Für den Endpunkt Kortikosteroid-Reduktion ( $\leq 7,5$ mg Prednison/Tag) beträgt das OR des indirekten Vergleichs 2,27 (95%-KI 1,04; 4,96). Es liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Anifrolumab vor.

*Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:*

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

*Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Durch die Prüfung des Studiendesigns, der demografischen Charakteristika und Krankheitscharakteristika sowie der Operationalisierung der Endpunkte wird von konsistenten und homogenen Ergebnissen ausgegangen.

Wie bereits im Abschnitt zur Umsetzung der zVT erläutert, kann Belimumab lediglich bei einem Teil der PatientInnen im Anwendungsgebiet von Anifrolumab angewendet werden [213]. Die präsentierten Ergebnisse beziehen sich deshalb ausschließlich auf PatientInnen für die gemäß Benlysta-Zulassung eine Behandlung mit Belimumab infrage kommt. Dabei handelt es sich nur um einen Teil der für Anifrolumab zugelassenen Population.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### **4.3.2.1.3.7 Fatigue (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue (FACIT-F)) – indirekte Vergleiche aus RCT**

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-333: Operationalisierung von Fatigue (FACIT-F)

Studie	Operationalisierung
BLISS-52	Der FACIT Fragebogen (FACIT-F) wurde zu jeder im Studienprotokoll vorgesehenen Visite von den PatientInnen ausgefüllt. Dargestellt wird die durchschnittliche absolute Veränderung des Scores zu Woche 52 gegenüber dem Wert zu Baseline. Die Werte des FACIT-Scores liegen zwischen 0 (am schlechtesten) und 52 (am besten). Die Analysen basieren auf den PatientInnen mit aktivem SLE, die dem mITT-Kollektiv angehören (d.h. PatientInnen, die mindestens eine Belimumab-Dosis erhalten hatten), mit in Deutschland zugelassener Medikation in der Begleitmedikation. Fehlende Werte wurden durch LOCF ersetzt.
BLISS-76	Die Analyse erfolgte analog zur Studie BLISS-52.
TULIP-1, TULIP-2, MUSE	Die Operationalisierung des Endpunkts in diesen Studien findet sich in Abschnitt 4.3.1.3.1.2.13. Das Hedges' g wird zu Woche 52 dargestellt.
FACIT-F: <i>Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue</i> ; ITT: <i>Intention to Treat</i> ; LOCF: <i>Last-Observation-Carried-Forward</i> ; mITT: <i>Modifizierte ITT</i> ; SLE: <i>Systemischer Lupus erythematodes</i>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-334: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Fatigue (FACIT-F) in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
BLISS-52	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
BLISS-76	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
FACIT-F: <i>Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue</i> ; ITT: <i>Intention to Treat</i> ; RCT: <i>Randomisierte kontrollierte Studie</i>						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studien BLISS-52 und BLISS-76: Es gibt keine Indizien für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial, sodass nach den vorliegenden Kriterien dieser Endpunkt als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft werden kann.

Das Verzerrungspotenzial für Fatigue (FACIT-F) für die Studien TULIP-1, TULIP-2 und MUSE wird in Abschnitt 4.3.1.3.1.2.13 diskutiert.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-335: Veränderung des Fatigue (FACIT-F) (MMRM-Analyse) im indirekten Vergleich zu Woche 52 (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, BLISS-52+BLISS-76, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente)

	<b>Anifrolumab+SoC vs. Placebo+SoC (TULIP-1+TULIP-2+MUSE)</b>	<b>Belimumab+SoC vs. Placebo+SoC (BLISS-52+BLISS-76)</b>	<b>Indirekter Vergleich Anifrolumab+SoC vs Belimumab+SoC</b>
<b>Fatigue (FACIT-F)</b>			
<b>Hedges' g [95%-KI]</b>	0,11 [-0,08; 0,29]	0,26 [0,07; 0,45]	-0,16 [-0,42; 0,11]
Die Belimumab Ergebnisse der Einzelstudien stammen aus Tabelle 4-50 (Anhang 4-I) des Dossiers vom 27.01.2011. Die Meta-Analyse wurde <i>post-hoc</i> mit fixen Effekten berechnet. FACIT-F: <i>Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue</i> ; ITT: <i>Intention to Treat</i> ; KI: Konfidenzintervall; MMRM: <i>Mixed Model Repeated Measurement</i> ; SoC: Patientenindividuelle Standardtherapie			

Für den Endpunkt Fatigue (FACIT-F) beträgt das Hedges' g des indirekten Vergleichs -0,16 (95%-KI -0,42; 0,11). Es liegt kein statistisch signifikanter Unterschied vor.

*Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:*

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*



*Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Durch die Prüfung des Studiendesigns, der demografischen Charakteristika und Krankheitscharakteristika sowie der Operationalisierung der Endpunkte wird von konsistenten und homogenen Ergebnissen ausgegangen.

Wie bereits im Abschnitt zur Umsetzung der zVT erläutert, kann Belimumab lediglich bei einem Teil der PatientInnen im Anwendungsgebiet von Anifrolumab angewendet werden [213]. Die präsentierten Ergebnisse beziehen sich deshalb ausschließlich auf PatientInnen für die gemäß Benlysta-Zulassung eine Behandlung mit Belimumab infrage kommt. Dabei handelt es sich nur um einen Teil der für Anifrolumab zugelassenen Population.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### **4.3.2.1.3.8 EuroQol-5-Dimensionen-Fragebogen (EQ-5D) VAS – indirekte Vergleiche aus RCT**

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

*Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-336: Operationalisierung von EQ-5D VAS

Studie	Operationalisierung
BLISS-52	<p>Der EQ-5D-Fragebogen wurde zu jeder im Studienprotokoll vorgesehenen Visite von den PatientInnen ausgefüllt. Die Antworten reichen von sehr gut bis sehr schlecht auf einer 100 mm visuellen Analogskala (VAS). Dargestellt werden hier die Analysen des gewichteten Summenscores zu Woche 52.</p> <p>Die Werte des Summenscores liegen im Allgemeinen zwischen 1 (perfekte Gesundheit) und 0 (Tod).</p> <p>Die Analysen basieren auf den PatientInnen mit aktivem SLE, die dem mITT-Kollektiv angehören (d.h. PatientInnen, die mindestens eine Belimumab-Dosis erhalten hatten), mit in Deutschland zugelassener Medikation in der Begleitmedikation.</p> <p>Fehlende Werte wurden nicht ersetzt.</p>
BLISS-76	Die Analyse erfolgte analog zur Studie BLISS-52.
TULIP-1, TULIP-2, MUSE	Die Operationalisierung des Endpunkts in diesen Studien findet sich in Abschnitt 4.3.1.3.1.2.15. Das Hedges' g wird zu Woche 52 dargestellt.
EQ-5D: EuroQol-5-Dimensionen-Fragebogen; ITT: <i>Intention to Treat</i> ; mITT: Modifizierte ITT; SLE: Systemischer Lupus erythematoses; VAS: Visuelle Analogskala	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-337: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EQ-5D VAS in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
BLISS-52	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
BLISS-76	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
EQ-5D: EuroQol-5-Dimensionen-Fragebogen; ITT: <i>Intention to Treat</i> ; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; VAS: Visuelle Analogskala						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studien BLISS-52 und BLISS-76: Es gibt keine Indizien für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial, sodass nach den vorliegenden Kriterien dieser Endpunkt als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft werden kann.

Das Verzerrungspotenzial der EQ-5D-VAS für die Studien TULIP-1, TULIP-2 und MUSE wird in Abschnitt 4.3.1.3.1.2.15 diskutiert.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-338: Veränderung des für EQ-5D VAS (MMRM-Analyse) im indirekten Vergleich zu Woche 52 (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, BLISS-52+BLISS-76, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente)

	<b>Anifrolumab+SoC vs. Placebo+SoC (TULIP-1+TULIP-2+MUSE)</b>	<b>Belimumab+SoC vs Placebo+SoC (BLISS-52+BLISS-76)</b>	<b>Indirekter Vergleich Anifrolumab+SoC vs Belimumab+SoC</b>
<b>EQ-5D VAS</b>			
<b>Hedges' g [95%-KI]</b>	0,17 [-0,01; 0,35]	0,13 [-0,09; 0,35]	0,04 [-0,24; 0,33]
Die Meta-Analyse zu Belimumab stammt aus der Tabelle der Studienergebnisse des Beschlusses zum Nutzenbewertungsverfahren zu Belimumab vom 02.08.2012. EQ-5D: EuroQol-5-Dimensionen-Fragebogen; ITT: <i>Intention to Treat</i> ; KI: Konfidenzintervall; MMRM: <i>Mixed Model Repeat Measurement</i> ; SoC: Patientenindividuelle Standardtherapie; VAS: Visuelle Analogskala			

Für den Endpunkt EQ-5D VAS beträgt das Hedges' g des indirekten Vergleichs 0,04 (95%-KI - 0,24; 0,33). Es liegt kein statistisch signifikanter Unterschied vor.

*Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:*

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

*Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Durch die Prüfung des Studiendesigns, der demografischen Charakteristika und Krankheitscharakteristika sowie der Operationalisierung der Endpunkte wird von konsistenten und homogenen Ergebnissen ausgegangen.

Wie bereits im Abschnitt zur Umsetzung der zVT erläutert, kann Belimumab lediglich bei einem Teil der PatientInnen im Anwendungsgebiet von Anifrolumab angewendet werden [213]. Die präsentierten Ergebnisse beziehen sich deshalb ausschließlich auf PatientInnen für die gemäß Benlysta-Zulassung eine Behandlung mit Belimumab infrage kommt. Dabei handelt es sich nur um einen Teil der für Anifrolumab zugelassenen Population.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### 4.3.2.1.3.9 Short Form 36 (SF-36) – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

*Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:*

*Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-339: Operationalisierung von SF-36

Studie	Operationalisierung
BLISS-52	Die durchschnittliche Veränderung gegenüber dem Baseline-Wert in den einzelnen Summenskalen des SF-36-Fragebogens wird zu Woche 52 dargestellt. Die einzelnen Subskalen sind (berechnet jeweils nach dem SF-36 Scoring-Algorithmus): Körperliche Funktionsfähigkeit, Körperliche Rollenfunktion, Körperliche Schmerzen, Allgemeine Gesundheit, Vitalität, Soziale Funktionsfähigkeit, Emotionale Rollenfunktion, Psychisches Wohlbefinden. Die SF-36-Summenscores sind (berechnet jeweils nach dem SF-36 Scoring-Algorithmus): Körperliche Gesundheit ( <i>Physical Component Score</i> : PCS) und Psychische Gesundheit ( <i>Mental Component Score</i> : MCS). Eine Zunahme des SF-36-Wertes bedeutet jeweils eine Verbesserung der Lebensqualität. Die Analysen basieren auf den PatientInnen mit aktivem SLE, die dem mITT-Kollektiv angehören (d.h. PatientInnen, die mindestens eine Belimumab-Dosis erhalten hatten), mit in Deutschland zugelassener Medikation in der Begleitmedikation. LOCF für fehlende Daten.
BLISS-76	Die Analyse erfolgte analog zur Studie BLISS-52.
TULIP-1, TULIP-2, MUSE	Die Operationalisierung des Endpunkts in diesen Studien findet sich in Abschnitt 4.3.1.3.1.3.2. Das Hedges' g wird zu Woche 52 dargestellt.
ITT; <i>Intention to Treat</i> ; LOCF: <i>Last-Observation-Carried-Forward</i> ; mITT: Modifizierte ITT; MCS: <i>Mental Component Score</i> ; PCS: <i>Physical Component Score</i> ; SF-36: <i>Short Form 36</i> ; SLE: Systemischer Lupus erythematodes.	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-340: Bewertung des Verzerrungspotenzials für SF-36 in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
BLISS-52	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
BLISS-76	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT; <i>Intention to Treat</i> ; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SF-36: <i>Short Form 36</i> .						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studien BLISS-52 und BLISS-76: Es gibt keine Indizien für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial, sodass nach den vorliegenden Kriterien dieser Endpunkt als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft werden kann.

Das Verzerrungspotenzial des SF-36 für die Studien TULIP-1, TULIP-2 und MUSE wird in Abschnitt 4.3.1.3.1.3.2 diskutiert.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-341: Veränderung des SF-36 (MMRM-Analyse) im indirekten Vergleich zu Woche 52 (TULIP-1+TULIP-2+MUSE, BLISS-52+BLISS-76, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente)

	<b>Anifrolumab+SoC vs. Placebo+SoC (TULIP-1+TULIP-2+MUSE)</b>	<b>Belimumab+SoC vs Placebo+SoC (BLISS-52+BLISS-76)</b>	<b>Indirekter Vergleich Anifrolumab+SoC vs Belimumab+SoC</b>
<b>SF-36 MCS</b>			
<b>Hedges' g [95%-KI]</b>	0,10 [-0,08; 0,28]	0,19 [-0,15; 0,52]	-0,09 [-0,47; 0,29]
<b>SF-36 PCS</b>			
<b>Hedges' g [95%-KI]</b>	-0,01 [-0,19; 0,17]	0,17 [-0,02; 0,36]	-0,18 [-0,44; 0,08]
Die Meta-Analyse zu Belimumab stammt aus der Tabelle der Studienergebnisse des Beschlusses zum Nutzenbewertungsverfahren zu Belimumab vom 02.08.2012. ITT; Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; MCS: Mental Component Score; MMRM: <i>Mixed Model Repeat Measurement</i> ; N.B.: Nicht berechenbar; PCS: Physical Component Score; SF-36: Short Form 36; SoC: Patientenindividuelle Standardtherapie.			

Für den Endpunkt SF-36 MCS beträgt das Hedges' g des indirekten Vergleichs -0,09 (95%-KI -0,47; 0,29). Es liegt kein statistisch signifikanter Unterschied vor. Für den PCS beträgt das Hedges' g -0,18 (95%-KI -0,44; 0,08). Der Unterschied ist ebenfalls nicht statistisch signifikant.

*Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:*

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

*Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Durch die Prüfung des Studiendesigns, der demografischen Charakteristika und Krankheitscharakteristika sowie der Operationalisierung der Endpunkte wird von konsistenten und homogenen Ergebnissen ausgegangen.

Wie bereits im Abschnitt zur Umsetzung der zVT erläutert, kann Belimumab lediglich bei einem Teil der PatientInnen im Anwendungsgebiet von Anifrolumab angewendet werden [213]. Die präsentierten Ergebnisse beziehen sich deshalb ausschließlich auf PatientInnen für die gemäß Benlysta-Zulassung eine Behandlung mit Belimumab infrage kommt. Dabei handelt es sich nur um einen Teil der für Anifrolumab zugelassenen Population.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### **4.3.2.1.3.10 Unerwünschte Ereignisse – indirekte Vergleiche aus RCT**

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

*Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-342: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen

Studie	Operationalisierung
BLISS-52	<p>Definition eines Unerwünschten Ereignisses (UE): Jedwede/s nachteilige/s und unabsichtliche/s Anzeichen, Symptom oder Krankheit, die/das zeitlich mit dem Einsatz einer Studienmedikation assoziiert, aber nicht notwendigerweise durch die Studienmedikation verursacht ist. Dies beinhaltet die Verschlechterung (z.B. häufigeres oder schwereres Auftreten) bereits bestehender Beschwerden.</p> <p>Aufgenommen wurden solche UE, die während des Behandlungszeitraums neu aufgetreten sind bzw. sich verschlimmert hatten.</p> <p>Ein Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis (SUE) ist definiert als UE, wenn mindestens einer der folgenden Gründe zutrifft:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tod</li> <li>• unmittelbar lebensbedrohliche Situation</li> <li>• stationäre Krankenhausaufnahme</li> <li>• Verlängerung eines andauernden Krankenhausaufenthalts</li> <li>• bleibende oder schwerwiegende Behinderung oder Invalidität</li> <li>• kongenitale Anomalie/Geburtsfehler</li> <li>• klinisch relevantes Ereignis (z.B. medizinische Intervention, um einen der obigen Konsequenzen zu verhindern).</li> </ul> <p>Folgende Ereignisse wurden dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• jegliche UE</li> <li>• SUE</li> <li>• UE, die zum Therapieabbruch führten</li> <li>• UE, die zum Tod führten</li> </ul> <p>Die Analysen basieren auf den PatientInnen mit aktivem SLE, die dem safety-Kollektiv angehören (d.h. PatientInnen, die mindestens eine Belimumab-Dosis erhalten hatten), mit in Deutschland zugelassener Medikation in der Begleitmedikation.</p>
BLISS-76	Die Analyse erfolgte analog zur Studie BLISS-52.
TULIP-1, TULIP-2, MUSE	Die Operationalisierung des Endpunkts in diesen Studien findet sich in Abschnitt 4.3.1.3.1.4
SLE: Systemischer Lupus erythematoses; SUE: Schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschtes Ereignis.	

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.*



Tabelle 4-343: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
BLISS-52	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
BLISS-76	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

ITT; *Intention to Treat*; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Studien BLISS-52 und BLISS-76: Es gibt keine Indizien für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial, sodass nach den vorliegenden Kriterien dieser Endpunkt als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft werden kann.

Das Verzerrungspotenzial der unerwünschten Ereignisse für die Studien TULIP-1, TULIP-2 und MUSE wird in Abschnitt 4.3.1.3.1.4.1 diskutiert.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-344: Unerwünschte Ereignisse im indirekten Vergleich zu Woche 52 (TULIP-1 +TULIP-2+MUSE, BLISS-52+BLISS-76, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente)

	Anifrolumab+SoC vs. Placebo+SoC (TULIP-1+TULIP-2 +MUSE)	Belimumab+SoC vs Placebo+SoC (BLISS-52+BLISS-76)	Indirekter Vergleich Anifrolumab+SoC vs Belimumab+SoC
<b>jegliche UE</b>			
<b>OR [95%-KI]</b>	1,77 [1,14; 2,74]	1,51 [0,73; 3,13]	1,17 [0,50; 2,74]
<b>SUE</b>			
<b>OR [95%-KI]</b>	0,60 [0,38; 0,94]	1,31 [0,79; 2,19]	<b>0,46 [0,23; 0,90]</b>

	<b>Anifrolumab+SoC vs. Placebo+SoC (TULIP-1+TULIP-2+MUSE)</b>	<b>Belimumab+SoC vs Placebo+SoC (BLISS-52+BLISS-76)</b>	<b>Indirekter Vergleich Anifrolumab+SoC vs Belimumab+SoC</b>
<b>UE, die zum Abbruch der Behandlung führten</b>			
<b>OR [95%-KI]</b>	0,67 [0,30; 1,47]	0,77 [0,30; 1,51]	0,87 [0,31; 2,45]
<b>UE, die zum Tod führten</b>			
<b>OR [95%-KI]</b>	2,98 [0,12; 73,76]	1,76 [0,16; 19,65]	1,69 [0,03; 93,80]
Die Meta-Analyse zu Belimumab stammt aus der Tabelle der Studienergebnisse des Beschlusses zum Nutzenbewertungsverfahren zu Belimumab vom 02.08.2012. ITT: <i>Intention to Treat</i> ; KI: Konfidenzintervall; OR: <i>Odds Ratio</i> ; SoC: Patientenindividuelle Standardtherapie; SUE: Schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschtes Ereignis.			

Bei den unerwünschten Ereignissen beträgt das OR des indirekten Vergleichs 1,17 (95%-KI: 0,50; 2,74) Es liegt kein statistisch signifikanter Unterschied vor. Bei den SUE liegt das OR bei 0,46 (95%-KI: 0,23; 0,90) und ist statistisch signifikant zugunsten von Anifrolumab. Bei den UE, die zum Abbruch der Behandlung führen (OR: 0,87 [95%-KI: 0,31; 2,45]) und bei den UE, die zum Tod führten (OR: 1,69 [95%-KI: 0,03; 93,80]) zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied.

*Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:*

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

*Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Durch die Prüfung des Studiendesigns, der demografischen Charakteristika und Krankheitscharakteristika sowie der Operationalisierung der Endpunkte wird von konsistenten und homogenen Ergebnissen ausgegangen.

Wie bereits im Abschnitt zur Umsetzung der zVT erläutert, kann Belimumab lediglich bei einem Teil der PatientInnen im Anwendungsgebiet von Anifrolumab angewendet werden

[213]. Die präsentierten Ergebnisse beziehen sich deshalb ausschließlich auf PatientInnen für die gemäß Benlysta-Zulassung eine Behandlung mit Belimumab infrage kommt. Dabei handelt es sich nur um einen Teil der für Anifrolumab zugelassenen Population.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### **4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT**

*Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).*

#### **Liste der eingeschlossenen Studien für indirekte Vergleiche mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

##### **TULIP-1 (NCT02446912; D3461C00005)**

*A Multicentre, Randomised, Double-blind, Placebo-controlled, Phase 3 Study Evaluating the Efficacy and Safety of Two Doses of Anifrolumab in Adult Subjects with Active Systemic Lupus Erythematosus*

- Studienbericht [179]
- Studienprotokoll [183]
- Statistischer Analyseplan [184]
- Studienpublikation [158]
- Studienregistereinträge [160-163]
- Zusatzauswertungen [191-193, 214]

##### **TULIP-2 (NCT02446899; D3461C00004)**

*A Multicentre, Randomised, Double-blind, Placebo-controlled, Phase 3 Study Evaluating the Efficacy and Safety of Anifrolumab in Adult Subjects with Active Systemic Lupus Erythematosus*

- Studienbericht [180]
- Studienprotokoll [185]
- Statistischer Analyseplan [186]
- Studienpublikation [159]
- Studienregistereinträge [164-168]

- Zusatzauswertungen [191-193, 214]

**MUSE (NCT01438489; CD-IA-MEDI-546-1013)**

*A Phase 2, Randomized Study to Evaluate the Efficacy and Safety of MEDI-546 in Subjects with Systemic Lupus Erythematosus*

- Studienbericht [181]
- Studienprotokoll [187]
- Statistischer Analyseplan [188]
- Studienpublikation [17]
- Studienregistereinträge [169-173]
- Zusatzauswertungen [191-193, 214]

**Liste der eingeschlossenen Studien für indirekte Vergleiche mit der zVT Belimumab****BLISS-52 (NCT00424476; HGS1006-C1057)**

*A Phase 3, Multi-Center, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, 52-Wk Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Belimumab (HGS1006, LymphoStat-B™), a Fully Human Monoclonal Anti-BLyS Antibody, in Subjects With Systemic Lupus Erythematosus (SLE)*

- Relevante Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA (Dossier Modul 4 A (Vorgangsnummer 2011-07-27-D-012 [200], Zusammenfassende Dokumentation [211], G-BA-Beschluss und Tragende Gründe [24, 212])
- Studienpublikation [198]
- Studienregistereinträge [201-204]
- Zusatzauswertungen [214]

**BLISS-76 (NCT00410384; HGS1006-C1056)**

*A Phase 3, Multi-Center, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, 76-Week Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Belimumab (HGS1006, LymphoStat-B™), a Fully Human Monoclonal Anti-BLyS Antibody, in Subjects With Systemic Lupus Erythematosus (SLE)*

- Relevante Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA (Dossier Modul 4 A (Vorgangsnummer 2011-07-27-D-012 [200], Zusammenfassende Dokumentation [211], G-BA-Beschluss und Tragende Gründe [24, 212])

- Studienpublikation [29]
- Studienregistereinträge [205-208]
- Zusatzauswertungen [214]

#### 4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

##### 4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie***

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

##### 4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

*Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

*Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.*

Tabelle 4-345: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			PatientIn	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

**4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus nicht randomisierten vergleichenden Studien beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-346: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheitsbezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

**4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien**

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-347: Operationalisierung von &lt;Endpunkt xxx&gt;

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-348: Verzerrungsaspekte für &lt;Endpunkt xxx&gt; – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### 4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.1.2.2.**

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

#### 4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).** Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.



#### 4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

**Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.**

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus weiteren Untersuchungen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-349: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

#### 4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-350: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Nicht zutreffend.

*Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### **4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen**

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.1.2.2.*

Nicht zutreffend.

#### **4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen**

*Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).*

Nicht zutreffend.

### **4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens**

#### **4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise**

*Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.*

#### **Evidenzklassifizierung**

Für die Bewertung des Zusatznutzens im vorliegenden Anwendungsgebiet liegen vier Studien vor. Die Studien TULIP-1 und TULIP-2 sind jeweils randomisiert, doppelblind, parallel, Placebo-kontrolliert und multizentrische Phase-III-Studien. Die Studie MUSE ist ebenfalls randomisiert, doppelblind, parallel, Placebo-kontrolliert und multizentrisch durchgeführt und in Phase-II einzuordnen. Die Studie TULIP SLE LTE ist eine Langzeitstudie als Verlängerung der Studien TULIP-1 und TULIP-2.

Die Studienpopulationen umfassen erwachsene PatientInnen mit moderatem bis schwerem, aktivem Autoantikörper-positivem SLE, die bereits eine Standardtherapie erhalten. Aus den Studien werden aus den jeweiligen ITT-Populationen diejenigen PatientenInnen herangezogen,

die – außer der untersuchten Studienmedikation – ausschließlich mit in Deutschland zugelassenen Arzneimitteln behandelt wurden. Ergänzend werden die Ergebnisse der Erweiterungsstudie (LTE) zu den Studien TULIP-1 und TULIP-2 dargestellt.

Die Studien TULIP-1, TULIP-2 und MUSE wurden in einer Meta-Analyse zusammengefasst. Diese umfasste in der ITT-Population insgesamt 927 PatientInnen. Für die Population, die in Deutschland zugelassene Medikamente erhielt, ergeben sich insgesamt 636 PatientInnen. In der Studie TULIP SLE LTE wurden in die beiden dargestellten Populationen 725 bzw. 492 PatientInnen eingeschlossen.

Die Vollständigkeit des Studienpools wurde durch eine systematische Studienregisterrecherche und bibliografische Literaturrecherche bestätigt.

Da mit der Meta-Analyse eine systematische Übersicht zu drei Studien der Evidenzstufe Ib vorliegt, liegt für die Bewertung des Zusatznutzens von Anifrolumab eine Evidenz der Stufe Ia vor [215].

### **Verzerrungspotenzial und Validität der Endpunkte**

Die Studien wurden alle verblindet durchgeführt, sodass weder die PatientInnen, noch die behandelnden Ärzte oder die Mitarbeiter des Sponsors, welche an der Behandlung oder der Beurteilung der PatientInnen beteiligt waren, Kenntnis über die Gruppenzugehörigkeit der jeweiligen PatientInnen hatten.

Die Randomisierung erfolgte durch geeignete Methoden, sodass die Verteilung der Patienten hinsichtlich prognostischer Faktoren auf die vergleichenden Studienarme adäquat war. Des Weiteren liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial auf Studienebene beeinflussen, vor. Alle relevanten Analysen werden vollständig und unabhängig von den Ergebnissen berichtet. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial aller Studien als niedrig eingestuft (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2).

Die im vorliegenden Dossier zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogenen Endpunkte sind valide und patientenrelevant (vgl. Abschnitt 4.2.5.2). Somit kann das Verzerrungspotenzial auch auf Endpunktebene als niedrig eingestuft werden. Die Validität der herangezogenen Endpunkte ist insgesamt als hoch einzuschätzen.

### **Ableitung eines Belegs bei Vorliegen einer Meta-Analyse**

Die vorliegende Meta-Analyse der Studien TULIP-1, TULIP-2 und MUSE, sowie die Interimanalyse der Studie TULIP SLE LTE liefern qualitativ hochwertige Daten zum Zusatznutzen von Anifrolumab gegenüber der zVT. Gemäß den Allgemeinen Methoden 6.1 des IQWiG [138] kann bei Vorliegen einer Meta-Analyse mit statistisch signifikantem Effekt ein Beleg für einen Zusatznutzen abgeleitet werden.

Somit können auf Basis der hohen qualitativen Ergebnissicherheit Aussagen zum Zusatznutzen von Anifrolumab im Vergleich zur zVT mit der **Aussagesicherheit eines Belegs** abgeleitet werden.

#### **4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß**

*Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.*

*Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.*

*Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):*

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

*Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.*

#### **Therapeutischer Bedarf**

Beim SLE handelt es sich um eine sehr heterogen verlaufende Autoimmunerkrankung, die vorrangig junge Frauen betrifft. Das Erkrankungsalter liegt im Allgemeinen zwischen dem 20. und 30. Lebensjahr. Die Diagnose SLE trifft die PatientInnen damit in einem sehr frühen Erwachsenenalter, in dem die Familienplanung und berufliche Orientierung eine zentrale Rolle spielen. Mit der Diagnose SLE werden die PatientInnen in dieser entscheidenden Lebensphase unerwartet mit existenziellen Fragen und krankheitsbedingten Einschränkungen, die sich auf alle Lebensbereiche auswirken, konfrontiert.

Die klinischen Manifestationen sind sehr variabel und reichen von milden Formen wie beispielsweise dem primären Auftreten von Hauterythemen bis hin zu schweren Organschädigungen mit tödlichem Verlauf [22]. Entsprechend verlangen die heterogenen und therapeutisch höchst anspruchsvollen SLE-Krankheitsverläufe einen patientenindividuellen Therapieansatz und folgen keinem allgemeingültigen Schema.

Die seit vielen Jahrzehnten etablierten Arzneimittel (z.B. Antimalariamittel, Kortikosteroide, Immunsuppressiva) leisten bei der überwiegenden Mehrheit der SLE-PatientInnen einen wichtigen Beitrag zur Erreichung von Teilzielen der SLE-Therapie, insbesondere bei der vorübergehenden Kontrolle der Krankheitsaktivität. Die umfassende Erfüllung der Therapieziele beinhaltet jedoch darüber hinaus die Minimierung Medikamenten-assoziiertes Nebenwirkungen und damit die Verhinderung von sekundären Organschäden. Die konventionellen und unspezifisch wirkenden Therapien zur Kontrolle der Krankheitsaktivität erfordern allerdings die Inkaufnahme von Medikamenten-assoziierten Nebenwirkungen und den damit verbundenen zusätzlichen Organschäden.

In der SLE-Therapie besteht deshalb weiterhin ein großer therapeutischer Bedarf an zielgerichteten Arzneimitteln, die am pathogenetischen Krankheitsmechanismus ansetzen, die die Krankheitsaktivität schnell und dauerhaft kontrollieren, die Häufigkeit von Krankheitsschüben reduzieren und die gleichzeitig gut verträglich sind [216-219]. Dies bremst langfristig die Progression der SLE-Erkrankung und der damit assoziierten Organschäden. Sofern zusätzlich die dauerhaft verabreichte Kortikosteroid-Dosis auf ein Minimum gesenkt werden kann, sind weitere – sekundäre – Organschäden (z.B. Osteoporose und Herz-Kreislauferkrankungen) weitgehend vermeidbar. Die aus den Organschäden auf lange Sicht resultierende gesteigerte Morbidität und Mortalität lässt sich auf diese Weise zusätzlich verringern [220].

In diesem Kontext gibt es im Rahmen des patientenindividuellen Therapieansatzes mittlerweile erste spezifisch wirkende Therapien mit Biologika (z.B. Belimumab), die für einige PatientInnen eine wichtige Ergänzung des Behandlungsparadigmas darstellen. Aufgrund verschiedener Limitationen, wie beispielsweise einem erheblich verzögerter Wirkeintritt oder dem Umstand, dass einige PatientInnen die notwendigen Voraussetzungen für eine Therapie nicht erfüllen (z.B. anti-dsDNA-Antikörper positiv bei gleichzeitig niedrigem C3-/C4-Serumspiegel), kommt Belimumab im klinischen Alltag nur in begrenztem Ausmaß zur Anwendung [213, 221].

Anifrolumab, als neue therapeutische Option zur Behandlung des moderaten bis schweren SLE, ermöglicht:

- eine Reduktion der Krankheitsaktivität unter gleichzeitiger Einsparung von Kortikosteroiden;
- eine Reduktion des Auftretens von Krankheitsschüben;
- die Verbesserung organspezifischer Symptome (z.B. Gelenk- und Hautsymptomatik);
- eine Reduzierung der Häufigkeit schwerwiegender unerwünschter Ereignisse;
- eine gute Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse sind in der Regel impfpräventabel und/oder gut behandelbar

und adressiert damit ganzheitlich die Therapieziele bei der Behandlung des SLE.

Auch im Vergleich zu Belimumab zeigen sich wichtige patientenrelevante Vorteile bei der Einsparung von Kortikosteroiden und bei der Reduktion von SUE.

### **Zusammenführung der Ergebnisse und Ableitung des Zusatznutzens**

Der Zusatznutzen von Anifrolumab wird gegenüber der vom G-BA definierten zVT dargestellt:

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

Die Ableitung des Zusatznutzens gegenüber der zVT erfolgt auf Basis der Meta-Analyse der direkt vergleichenden randomisierten Studien TULIP-1, TULIP-2 und MUSE. Aus den Studien werden aus den jeweiligen ITT-Populationen diejenigen PatientInnen herangezogen, die – außer der untersuchten Studienmedikation – ausschließlich mit in Deutschland zugelassenen Arzneimitteln behandelt wurden<sup>21</sup>. Ergänzend werden die Ergebnisse der Erweiterungsstudie (LTE) zu den Studien TULIP-1 und TULIP-2 dargestellt.

In den nutzenbewertungsrelevanten Studien erhielten alle PatientInnen eine leitliniengerechte SLE-Hintergrundtherapie, zusätzlich zu Anifrolumab bzw. Placebo. Zum Studieneinschluss waren die PatientInnen gemäß ihrer jeweiligen Krankheitsaktivität patientenindividuell suffizient und gemäß der Versorgungsrealität therapiert („Dreifach-Therapie“ zu Studieneinschluss im Vergleichsarm: mindestens 13% vs. „Dreifach-Therapie“ in der Versorgungsrealität: 13%) [7]. Das ist eine direkte Folge der Einschlusskriterien, die patientenindividuell suffizient therapierte, stabile PatientInnen forderten. Die suffiziente Einstellung der SLE-Therapie wurde auch über den Studienverlauf bestätigt: 84% der PatientInnen benötigten  $\leq 1$  Kortikosteroid-Stoßtherapie. Bei über längere Zeit stabilen SLE-PatientInnen entspricht die initiale Anhebung der Kortikosteroid-Dosis unter Beibehaltung der bestehenden Basistherapie bei einer ersten Verstärkung der Krankheitsaktivität in Form eines Schubs der etablierten, bewährten Versorgungspraxis. Die vorgelegte Evidenz bildet damit einen Vergleich mit der zVT vollumfänglich ab.

Ergänzend werden die Ergebnisse eines indirekten Vergleichs mit dem Wirkstoff Belimumab dargestellt. Da in der Versorgungsrealität Belimumab auf patientenindividueller Basis bei Patienten mit hoher Krankheitsaktivität (z.B. positiver Test auf Anti-dsDNA-Antikörper und niedriges Komplement bzw. SLEDAI >10) auch zur Anwendung kommen kann, ergänzt ein

---

<sup>21</sup> Da auch weitere in den Leitlinien empfohlene versorgungsrelevante Therapien in der deutschen Versorgungsrealität eine bedeutende Rolle spielen, werden die Ergebnisse für die gesamte ITT-Population in Abschnitt 4.3.1.3 als zusätzliche Evidenz dargestellt.

indirekter Vergleich zwischen Anifrolumab und Belimumab als *Add-on*-Therapie zu einer patientenindividuellen Standardtherapie die umfassende Datengrundlage.

Die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens sind für jeden Endpunkt in Tabelle 4-351 zusammengefasst.

Tabelle 4-351: Zusammenfassung der fazitrelevanten Endpunkte und resultierender Zusatznutzen für die Studien TULIP-1, TULIP-2 und MUSE (Meta-Analyse), ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente

Endpunkt	Patienten mit Ereignis n/N (%) bzw. Anzahl der Patienten (N)		Effektschätzer [95%-KI] p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	Anifrolumab	zVT		
<b>Mortalität</b>				
Gesamtüberleben <sup>a</sup>	1/315 (0,3)	1/321 (0,3)	HR: 0,92 [0,06; 14,74] 0,9624	Zusatznutzen nicht belegt
<b>Morbidität</b>				
BICLA: Ansprechrate	147/315 (46,7)	100/321 (31,2)	RR: 1,49 [1,22; 1,82], 0,0001	<b>Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen</b>
Zeit bis zum anhaltenden BICLA- Ansprechen bis Woche 52 <sup>b</sup>	115/246 (46,7)	78/246 (31,7)	HR: 1,63 [1,22; 2,17], 0,0015	
SRI(4): Ansprechrate	168/315 (53,3)	130/321 (40,5)	RR: 1,34 [1,13; 1,58], 0,0008	<b>Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen</b>
SRI(8): Ansprechrate	89/300 (29,7)	46/307 (15,0)	RR: 2,04 [1,48; 2,81], <0,0001	
BILAG-2004: Ansprechrate, 15%-Verbesserung	138/246 (56,1)	109/246 (44,3)	RR: 1,26 [1,05; 1,51], 0,0120	<b>Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen</b>
MCR: Ansprechrate	67/315 (21,3)	38/321 (11,8)	RR: 1,77 [1,22; 2,55], 0,0024	
PCR: Ansprechrate	148/315 (47,0)	123/321 (38,3)	RR: 1,24 [1,03; 1,49], 0,0220	
SLEDAI-2K: Verbesserung (≥4 Punkte)	169/315 (53,7)	131/321 (40,8)	RR: 1,33 [1,13; 1,58], 0,0008	<b>Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen</b>
Verbesserung (≥8 Punkte)	89/315 (28,3)	46/321 (14,3)	RR: 2,05 [1,49; 2,83], <0,0001	

Endpunkt	Patienten mit Ereignis n/N (%) bzw. Anzahl der Patienten (N)		Effektschätzer [95%-KI] p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	Anifrolumab	zVT		
Globale Einschätzung des Gesundheitszustan- des durch den Arzt (PGA): Keine Verschlech- terung	215/315 (68,3)	179/321 (55,8)	RR: 1,23 [1,08; 1,39], 0,0012	<b>Beleg für einen geringen Zusatznutzen</b>
BILAG-2004 Krankheitsschübe: Annualisierte Rate	Anzahl Schübe 143	Anzahl Schübe 200	Rate Ratio: 0,70 [0,53; 0,92] 0,0114	<b>Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen</b>
Zeit bis zum ersten Schub	92/315 (29,2)	126/321 (39,3)	HR 0,66 [0,50; 0,86] 0,0023	
Kortikosteroid- Reduktion auf ≤7,5 mg Prednison/Tag: Ansprechrate	92/167 (55,1)	51/176 (29,0)	RR: 1,94 [1,48; 2,54], <0,0001	<b>Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen</b>
Zeit bis zur Kortikosteroid- Reduktion ≤7,5 mg/Tag <sup>b</sup>	88/131 (67,2)	65/129 (50,4)	HR: 1,54 [1,12; 2,13], 0,0100	
Rückgang der Gelenksymptomatik um ≥50%: Ansprechrate (mindestens 8 schmerzhafte und geschwollene Gelenke zu Baseline)	53/100 (53,0)	43/119 (36,1)	RR: 1,43 [1,08; 1,90], 0,0136	<b>Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen</b>
Ansprechrate (mindestens 6 schmerzhafte und geschwollene Gelenke zu Baseline)	79/146 (54,1)	65/166 (39,2)	RR: 1,35 [1,07; 1,70], 0,0118	
<i>Lupus Low Disease Activity State</i> (LLDAS): Ansprechrate <sup>b</sup>	61/246 (24,8)	39/246 (15,9)	RR: 1,52 [1,06; 2,19], 0,0229	<b>Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen</b>
Veränderung des CLASI-Aktivitäts-Scores im Vergleich zu Baseline	N=262	N=241	Hedges' g -0,36 [-0,52; -0,20], <0,0001	<b>Beleg für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen</b>



Endpunkt	Patienten mit Ereignis n/N (%) bzw. Anzahl der Patienten (N)		Effektschätzer [95%-KI] p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	Anifrolumab	zVT		
<b>Verträglichkeit</b>				
<i>Gesamtraten UE</i>				
Jegliche UE	276/315 (87,6)	256/321 (79,8)	RR: 1,09 [1,01; 1,16], 0,0176	Nachteil, nicht klinisch relevant
SUE	38/315 (12,1)	61/321 (19,0)	RR: 0,66 [0,45; 0,96], 0,0318	<b>Beleg für einen geringen Zusatznutzen</b>
<i>UE von speziellem Interesse</i>				
Herpes Zoster	18/315 (5,7)	6/321 (1,9)	RR: 3,04 [1,22; 7,59], 0,0171	<b>Beleg für einen geringen Nachteil</b>
<i>UE nach SOC und PT</i>				
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen	215/315 (68,3)	181/321 (56,4)	RR: 1,21 [1,07; 1,37], 0,0020	Nachteil, nicht klinisch relevant
PT: Infektion der oberen Atemwege	49/315 (15,6)	29/321 (9,0)	RR: 1,71 [1,11; 2,65], 0,0159	Nachteil, nicht klinisch relevant
PT: Nasopharyngitis	54/315 (17,1)	29/321 (9,0)	RR: 1,84 [1,21; 2,81], 0,0044	<b>Beleg für einen geringen Nachteil</b>
PT: Bronchitis	32/315 (10,2)	15/321 (4,7)	RR: 2,16 [1,19; 3,92], 0,0109	
PT: Herpes Zoster	18/315 (5,7)	6/321 (1,9)	RR: 3,04 [1,22; 7,59], 0,0171	
PT: Atemwegsinfektion	12/315 (3,8)	1/321 (0,3)	RR: 5,54 [1,21; 25,35], 0,0273	
SOC: Augenerkrankungen	26/315 (8,3)	11/321 (3,4)	RR: 2,31 [1,14; 4,65], 0,0196	<b>Beleg für einen geringen Nachteil</b>
SOC: Gefäßerkrankungen	7/315 (2,2)	23/321 (7,2)	RR: 0,37 [0,15; 0,91], 0,0300	Vorteil, nicht klinisch relevant

Endpunkt	Patienten mit Ereignis n/N (%) bzw. Anzahl der Patienten (N)		Effektschätzer [95%-KI] p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	Anifrolumab	zVT		
a: Das Gesamtüberleben wurde auf Basis der erfassten UE berechnet.				
b: Meta-Analyse TULIP-1+TULIP-2.				
BICLA: <i>BILAG-based Composite Lupus Assessment</i> ; CLASI: <i>Cutaneous Lupus Disease Area and Severity Index</i> ; HR: <i>Hazard Ratio</i> ; ITT: <i>Intention to Treat</i> ; KI: <i>Konfidenzintervall</i> ; LLDAS: <i>Lupus Low Disease Activity State</i> ; MCR: <i>Major Clinical Response</i> ; MedDRA: <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> ; PCR: <i>Partial Clinical Response</i> ; PGA: <i>Physician Global Assessment</i> ; PT: <i>Preferred Term</i> nach MedDRA; RR: <i>Relatives Risiko</i> ; SLEDAI-2K: <i>Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index – Revised Version</i> ; SOC: <i>System Organ Class nach MedDRA</i> ; SRI: <i>Systemic Lupus Erythematosus Responder Index</i> ; SUE: <i>Schwerwiegendes UE</i> ; UE: <i>Unerwünschtes Ereignis</i> ; zVT: <i>Zweckmäßige Vergleichstherapie</i> .				

Tabelle 4-352: Zusammenfassung der fazitrelevanten Endpunkte und resultierender Zusatznutzen für die Studie TULIP SLE LTE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente

Endpunkt	Patienten mit Ereignis n/N (%) bzw. Anzahl der Patienten (N)		Effektschätzer [95%-KI] p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens <sup>a</sup>
	Anifrolumab	zVT		
<b>Verträglichkeit</b>				
<i>Gesamtraten jeglicher UE</i>				
SUE	45/246 (18,3)	55/246 (22,4)	HR: 0,57 [0,38; 0,86]; 0,0059	<b>Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen</b>
<i>UE von speziellem Interesse</i>				
Herpes Zoster	26/246 (10,6)	7/246 (2,8)	HR: 2,45 [1,05; 5,73]; 0,0328	Nachteil, nicht klinisch relevant
Nicht opportunistische Infektion	190/246 (77,2)	158/246 (64,2)	HR: 1,26 [1,02; 1,55]; 0,0340	Nachteil, nicht klinisch relevant
<i>UE nach SOC und PT</i>				
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen	191/246 (77,6)	159/246 (64,6)	HR: 1,25 [1,01; 1,55]; 0,0359	Nachteil, nicht klinisch relevant
PT: Nasopharyngitis	63/246 (25,6)	31/246 (12,6)	HR: 1,71 [1,11; 2,64]; 0,0146	<b>Anhaltspunkt für einen geringen Nachteil</b>
PT: Infektion der oberen Atemwege	59/246 (24,0)	29/246 (11,8)	HR: 1,61 [1,03; 2,53]; 0,0369	

Endpunkt	Patienten mit Ereignis n/N (%) bzw. Anzahl der Patienten (N)		Effektschätzer [95%-KI] p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens <sup>a</sup>
	Anifrolumab	zVT		
PT: Bronchitis	46/246 (18,7)	16/246 (6,5)	HR: 2,18 [1,23; 3,88]; 0,0066	
PT: Herpes Zoster	25/246 (10,2)	7/246 (2,8)	HR: 2,39 [1,02; 5,61]; 0,0391	
PT: Atemwegsinfektion	12/246 (4,9)	1/246 (0,4)	HR: 11,09 [1,44; 85,48]; 0,0037	
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Nicht statistisch signifikant			
PT: Husten	26/246 (10,6)	8/246 (3,3)	HR 2,66 [1,19; 5,91]; 0,0131	<b>Anhaltspunkt</b> für einen <b>geringen</b> <b>Nachteil</b>
SOC: Vaskuläre Erkrankungen	15/246 (6,1)	18/246 (7,3)	HR: 0,48 [0,24; 0,97]; 0,0364	Vorteil, nicht klinisch relevant
PT: Hypertension	8/246 (3,3)	13/246 (5,3)	HR: 0,34 [0,14; 0,85]; 0,0157	<b>Anhaltspunkt</b> für einen <b>geringen</b> <b>Zusatznutzen</b>
<i>SUE nach SOC und PT</i>				
SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Nicht statistisch signifikant			
PT: Systemischer Lupus erythematodes	2/246 (0,8)	10/246 (4,1)	HR: 0,14 [0,03; 0,64]; 0,0035	Nicht herangezogen
a: Ergänzend dargestellt HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred Term nach MedDRA; SOC: System Organ Class nach MedDRA; SUE: Schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschtes Ereignis; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.				

## Mortalität

### Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigen sich keine statistisch signifikanten Behandlungsunterschiede. In beiden Behandlungsarmen verstarb über den gesamten

Studienzeitraum jeweils eine PatientIn. Bei SLE handelt es sich um eine chronisch entzündliche Autoimmunerkrankung, die nicht akut lebensbedrohlich ist [10].

### **Morbidität**

#### *BICLA*

Für die BICLA-Ansprechrage zeigt sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Anifrolumab (RR: 1,49 [95%-KI: 1,22; 1,82], p=0,0001). Die Wahrscheinlichkeit, eine klinisch relevante Reduktion der Krankheitsaktivität zu erreichen, ist für PatientInnen unter *Add-on*-Therapie mit Anifrolumab somit um ca. 50% erhöht, im Vergleich zur zVT, einer patientenindividuellen Standardtherapie. Auch für die Zeit bis zum anhaltenden BICLA-Ansprechen zeigt sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Anifrolumab (HR: 1,63 [95%-KI: 1,22; 2,17], p=0,0015).

Der BICLA wurde als Instrument zur Bewertung des Behandlungserfolgs bei der Therapie von PatientInnen mit SLE entwickelt, um den therapeutischen Effekt bei einem so vielschichtigen Krankheitsbild beurteilen zu können. Ein Ansprechen beim Endpunkt BICLA, das vor allem auf dem BILAG-2004 (97 Manifestationen in 9 Organsystemen, einschließlich partieller Verbesserung) basiert, zeigt u.a.

- eine Verbesserung aller schweren und moderaten Organbewertungen (gemäß BILAG-2004) und gleichzeitig
- kein Auftreten neuer schwerer und moderater Organbewertungen (gemäß BILAG-2004) und gleichzeitig
- keine Verschlechterung der Krankheitsaktivität (SLEDAI-2K) und gleichzeitig
- keine Verschlechterung der ärztlichen Einschätzung des Schweregrads der SLE-Erkrankung (PGA).

Das häufigere Ansprechen nach BICLA unter Anifrolumab bedeutet für die PatientInnen eine Reduktion der Krankheitsaktivität in allen moderat oder schwer betroffenen Organsystemen und hat somit unmittelbare Auswirkungen auf das gesamte Spektrum der SLE-bedingten Morbidität, einschließlich des täglichen Leidensdrucks der PatientInnen. Dazu zählt neben langfristigen schwerwiegenden und irreversiblen Organschäden auch die für die PatientInnen unmittelbar spürbare klinische schwere Symptomatik.

Anifrolumab reduzierte die Krankheitsaktivität (gemäß BICLA) bei gleichzeitiger Einsparung von Kortikosteroiden in der Erhaltungstherapie. Dementsprechend werden irreversible und sich akkumulierende Schädigungen von Organen über zwei unterschiedliche patientenrelevante Mechanismen minimiert.

Das Erreichen eines Ansprechens nach BICLA stellt für die PatientInnen eine bisher nicht erreichte deutliche Abschwächung schwerwiegender Symptome und Folgeerscheinungen

(irreversible Organschäden) dieser einschneidenden Erkrankung dar und steht im Einklang mit den Therapiezielen der EULAR-Leitlinien. Aus dem statistisch signifikanten Vorteil für den patientenrelevanten Endpunkt, Ansprechen nach BICLA, ergibt sich demnach ein **Beleg** für einen **beträchtlichen Zusatznutzen** für Anifrolumab.

### *SRI*

Für das Ansprechen nach SRI zeigt sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Anifrolumab sowohl für den SRI(4) (RR: 1,34 [95%-KI: 1,13; 1,58],  $p=0,0008$ ) als auch für den SRI(8) (RR: 2,04 [95%-KI: 1,48; 2,81],  $p<0,0001$ ). Anifrolumab steigerte die Wahrscheinlichkeit sowohl für ein SRI(4)- als auch für ein SRI(8)-Ansprechen statistisch signifikant. Eine Verbesserung von 8 Punkten im SLEDAI-2K Score (SRI(8)) stellt ein deutlich anspruchsvolleres Ziel dar als eine klinisch relevante Verbesserung von 4 Punkten (SRI(4)). Gemäß Definition werden für den SRI(4) eine komplette Rückbildung der Symptome in einem Organsystem gefordert (4 Punkte Verbesserung). Ein SRI(8) wird nur erreicht, wenn sich zwei Organsysteme, die mit jeweils 4 Punkten bewertet werden oder eine sehr schwere, mit 8 Punkten bewertete, Organmanifestation komplett zurückbilden. Somit sind, neben dem etablierten SRI(4), die Ergebnisse zum – auf ein noch umfassenderes Ansprechen abzielenden – SRI(8) vor dem Hintergrund dieser sich patientenindividuell sehr unterschiedlich präsentierenden, progredienten Multiorganerkrankung von zusätzlichem Informationswert mit eigener Patientenrelevanz. Die SRI(8)-Ansprechwahrscheinlichkeit war mit Anifrolumab mehr als doppelt so hoch wie mit der zVT.

Der kombinierte Endpunkt SRI erfasst ein Ansprechen auf die Therapie unter Berücksichtigung der komplexen Symptomatik bei PatientInnen mit SLE sowie der vielfältigen Manifestationen der Erkrankung. Ein Ansprechen beim Endpunkt SRI, das vor allem auf dem SLEDAI-2K (24 Manifestationen in 9 Organsystemen, nur komplette Verbesserungen werden gewertet) basiert, zeigt u.a.

- eine Reduktion der Krankheitsaktivität (SLEDAI-2K) in klinisch relevantem Ausmaß und gleichzeitig
- kein Auftreten relevanter neuer schwerer Organbewertungen (gemäß BILAG-2004) und gleichzeitig
- keine Verschlechterung der ärztlichen Einschätzung des Schweregrads der SLE-Erkrankung (PGA).

Im Gegensatz zum BICLA, der eine partielle Verbesserung aller schwer/moderat betroffenen Organe für ein Ansprechen fordert, reicht für ein SRI-Ansprechen die vollständige Verbesserung eines Organs, auch bei unveränderten Befunden in den übrigen Organen. Partielle Verbesserungen einzelner Organe werden im SRI nicht gewertet.

Anifrolumab reduzierte die Krankheitsaktivität (gemäß SRI) deutlich und statistisch signifikant häufiger als eine patientenindividuelle Standardtherapie (zVT), ohne gleichzeitige negative Effekte auf weitere Organbeteiligungen und ohne Verschlechterung der ärztlichen

Gesamteinschätzung der Erkrankung. Das Ansprechen nach SRI bildet eine ganzheitliche Verbesserung der SLE-Krankheitsaktivität ab, mit erheblicher Linderung der akut beeinträchtigenden SLE-Symptomatik sowie der Verringerung langfristiger irreversibler Organschäden. Die vorliegenden Ergebnisse zum Ansprechen nach SRI, insbesondere des SRI(8), zeigen eine bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens, indem ganzheitlich schwerwiegende Symptome bzw. Folgeerscheinungen (Organschäden) der Erkrankung gemildert werden. Aus dem statistisch signifikanten Vorteil für den patientenrelevanten Endpunkt Ansprechen nach SRI ergibt sich ein **Beleg** für einen **erheblichen Zusatznutzen** für Anifrolumab.

#### *BILAG-2004*

Für die BILAG-2004-Responderanalysen zum erheblichen und partiellen klinischen Ansprechen zeigt sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Anifrolumab sowohl für das erhebliche klinische Ansprechen (MCR) (RR: 1,77 [95%-KI: 1,22; 2,55], 0,0024) als auch für das partielle klinische Ansprechen (PCR) (RR; 1,24 [95%-KI: 1,03; 1,49], 0,0220). Die Wahrscheinlichkeit für eine MCR, die über mindestens sechs Monate anhält, ist somit für die PatientInnen unter Anifrolumab im Vergleich zur zVT um 77% erhöht. Für die Responderanalysen mit einer 15%-Verbesserung ergibt sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Anifrolumab (RR: 1,26 [95%-KI: 1,05; 1,51], p=0,0120).

Ein MCR liegt für PatientInnen vor, die in allen Organsystemen mit einer mittel- bis hochaktiven Erkrankung zu Baseline ( $\geq 1$  BILAG A- oder  $\geq 2$  BILAG B-Organbewertungen) nach 24 Wochen ein Ansprechen zeigen (BILAG C-Organbewertungen oder besser, ohne neue BILAG A- oder BILAG B-Organbewertung) und deren Ansprechen auch in Woche 52 und damit langfristig über den gesamten Reststudienzeitraum erhalten bleibt. Damit liegt in allen Organsystemen maximal nur noch eine leichte, stabile Erkrankung (BILAG C/D/E) vor, mit weitreichenden spürbar positiven Auswirkungen auf das tägliche Leben der PatientInnen. Dies bedeutet nicht nur eine spürbare Linderung der SLE-bedingten täglichen einschneidenden Symptomatik, sondern kann auch dauerhafte irreversible Schädigungen von Organen verringern.

Ein PCR ist definiert als maximal eine BILAG B-Bewertung in Woche 24 und eine Aufrechterhaltung des Ansprechens in Woche 52. Das bedeutet eine Verringerung der Krankheitsaktivität in den zuvor moderat oder stark betroffenen Organsystemen, mit Ausnahme einer BILAG B-Bewertung, und ist somit ebenfalls ein Indikator für weitreichende Verbesserungen schwerwiegender Symptome.

Eine klinisch relevante BILAG-2004-Verbesserung, einschließlich einer dauerhaften Kontrolle der Krankheitsaktivität, stellt für die PatientInnen nicht nur eine spürbare Linderung der Erkrankung dar, sondern reduziert auch das Risiko für irreversible Organschäden beträchtlich. Aus dem statistisch signifikanten Vorteil für den patientenrelevanten Endpunkt BILAG-2004 ergibt sich somit ein **Beleg** für einen **beträchtlichen Zusatznutzen** für Anifrolumab.

### *SLEDAI-2K*

Für die Responderanalysen zur Verbesserung des SLEDAI-2K zeigt sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Anifrolumab sowohl für eine Verbesserung um  $\geq 4$  Punkte (RR: 1,33 [95%-KI: 1,13; 1,58],  $p=0,0008$ ) als auch für eine Verbesserung um  $\geq 8$  Punkte (RR: 2,05 [95%-KI: 1,49; 2,83],  $p<0,0001$ ). Die Wahrscheinlichkeit, dass sich der SLEDAI-2K  $\geq 4$  Punkte verbessert, ist für die PatientInnen unter Anifrolumab im Vergleich zur zVT um 33% erhöht. Für den höheren Schwellenwert von mindestens 8 Punkten, also einer Verbesserung im SLEDAI-2K  $\geq 8$  Punkte, ist die Wahrscheinlichkeit um 105% erhöht.

Der SLEDAI-2K umfasst 24 SLE-bezogene Items und erhebt die Krankheitsaktivität während der vorangegangenen 28 Tage mit einem Scoring-System von null bis maximal 105 Punkten anhand von Einzelsymptomen in acht Organsystemen. 6-10 Punkte entsprechen einer moderaten, 11-19 Punkte einer hohen und  $\geq 20$  Punkte einer sehr hohen Krankheitsaktivität.

Eine Reduktion des SLEDAI-2K um mindestens 4 Punkte bedeutet eine patientenrelevante, bedeutsame Verringerung der Krankheitsaktivität, mit positiven Auswirkungen auf die tägliche belastende Symptomatik und einer Reduktion des Risikos für langfristige Organschäden.

Aus dem statistisch signifikanten Vorteil für Anifrolumab ergibt sich ein **Beleg** für einen **beträchtlichen Zusatznutzen** gegenüber der zVT, aufgrund einer bisher nicht erreichten deutlichen Verbesserung des therapie relevanten Nutzens.

### *Globale Einschätzung des Gesundheitszustandes durch den Arzt (PGA)*

Mit Anifrolumab lag bei statistisch signifikant weniger PatientInnen keine klinisch relevante Verschlechterung des PGA (Veränderung  $<0,3$  Punkte auf einer VAS) als unter zVT vor (RR: 1,23 [95%-KI: 1,08; 1,39],  $p=0,0012$ ). Das bedeutet einen relativen Vorteil von Anifrolumab von ca. 23%.

Damit schätzen die Ärzte die Entwicklung des allgemeinen Gesundheitszustandes der moderat bis schwer erkrankten SLE-PatientInnen unter Anifrolumab deutlich besser ein als unter zVT.

Aus dem statistisch signifikanten Vorteil für Anifrolumab ergibt sich ein **Beleg** für einen **geringen Zusatznutzen** gegenüber der zVT.

### *BILAG-2004 Krankheitsschübe*

Für den Endpunkt BILAG-2004 Krankheitsschübe zeigt sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Anifrolumab sowohl für die Zeit bis zum ersten Schub (HR: 0,66 [95%-KI: 0,50; 0,86],  $p=0,0023$ ) als auch für die Annualisierte Schubrate (*Rate Ratio*): 0,70 [95%-KI: 0,53; 0,92],  $p=0,0114$ ). Das Risiko für die PatientInnen unter Anifrolumab einen Krankheitsschub – d.h. eine weitere akute Zunahme der moderaten bis

hohen Krankheitsaktivität – zu erleiden, ist im Vergleich zur zVT somit um bis zu 34% reduziert.

Jeder Krankheitsschub ist assoziiert mit einer Exazerbation und Manifestation akuter Beschwerden sowie einer weiteren Zunahme der Krankheitsaktivität (z.B. akute Gelenkbeschwerden, schwere Erschöpfungszustände, Kopfschmerzen und Fieber) und damit einer spürbaren und unvorhersehbaren Einschränkung mit Auswirkungen auf alle Lebensbereiche der noch jungen PatientInnen. Zum anderen sind Krankheitsschübe maßgeblich für die Entstehung neuer und die Progression bestehender irreversibler Organschäden verantwortlich. Jeder Krankheitsschub erfordert zudem eine Intensivierung der medikamentösen Therapie, was häufig eine Erhöhung der Kortikosteroid-Dosis bedeutet, um dem Schub und möglichen konsekutiven Organschäden rasch entgegenzuwirken. Aufgrund dieser gravierenden Auswirkungen von Krankheitsschüben sollte nach EULAR-Empfehlungen jeder SLE-Schub nach Möglichkeit verhindert werden [5].

Die Reduktion von Krankheitsschüben stellt für die PatientInnen eine bedeutsame Vermeidung schwerer akuter Symptome dar und reduziert das Risiko von irreversiblen und schwerwiegenden Folgeerscheinungen (Organschäden). Aus dem statistisch signifikanten Vorteil für den Endpunkt BILAG-2004 Krankheitsschübe ergibt sich ein **Beleg** für einen **beträchtlichen Zusatznutzen** für Anifrolumab, aufgrund einer bisher nicht erreichten deutlichen Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Vergleich zur zVT.

#### *Kortikosteroid-Reduktion auf $\leq 7,5$ mg Prednison/Tag*

Für den Endpunkt Kortikosteroid-Reduktion zeigt sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Anifrolumab (RR: 1,94 [95%-KI: 1,48; 2,54],  $<0,0001$ ). Die Wahrscheinlichkeit für die PatientInnen unter Anifrolumab eine Reduzierung der OCS-Dosierung auf  $\leq 7,5$  mg Prednison/Tag zu erreichen, ist im Vergleich zur zVT etwa doppelt so hoch. Auch für die Zeit bis zu einer Reduzierung der OCS-Dosierung auf  $\leq 7,5$  mg Prednison/Tag zeigt sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Anifrolumab (HR: 1,54 [95%-KI: 1,12; 2,13],  $p=0,0100$ ).

Die Reduktion der OCS-Dosierung auf  $\leq 7,5$  mg Prednison/Tag in der Erhaltungstherapie bzw. das komplette Kortikosteroid-Ausschleichen ist ein zentrales und anerkanntes Behandlungsziel bei SLE [3, 5, 55-57]. Allerdings ist der Verzicht auf Kortikosteroide aufgrund des fluktuierenden Charakters dieser heterogenen Erkrankung häufig nicht möglich [222, 223]. Kortikosteroide verursachen eine große Bandbreite an schweren Nebenwirkungen wie z.B. Grauer Star, Osteoporose mit erhöhtem Frakturrisiko, Herz-Kreislaufkrankungen, Psychosen oder Infektionen [61, 62]. Ein längeres Überschreiten von 7,5 mg Prednison/Tag (sog. Cushing-Schwelle) ist die häufigste Ursache für die Entwicklung eines Cushing-Syndroms, was weitreichende Konsequenzen für den Gesamtstoffwechsel mit sich bringt. Der charakteristische Symptomkomplex reicht von der Stammfettsucht, Hautveränderungen, sekundärem Diabetes, Bluthochdruck, erhöhtem Thrombose- und Infektionsrisiko bis zu strukturellen Veränderungen der Skelettmuskulatur und der Knochen [63]. Die Kortikosteroid-verursachten Toxizitäten sind



dosisabhängig. Bei PatientInnen mit SLE sind Atherosklerose und neuropsychiatrische Schäden häufig auf eine anhaltende Kortikosteroidtherapie zurückzuführen [65]. Die Kortikosteroid-induzierten Nebenwirkungen sind langfristig auch mit einer erhöhten Sterblichkeit verbunden [55, 67].

Die Reduzierung der OCS-Dosierung auf  $\leq 7,5$  mg in der Erhaltungstherapie bedeutet also für die PatientInnen nicht nur eine bedeutsame Vermeidung akuter Nebenwirkungen der OCS-Therapie, sondern auch die Verhinderung der schwerwiegenden langfristigen Folgen, einschließlich irreversibler sekundärer Organschäden. Aus dem statistisch signifikanten Vorteil für den patientenrelevanten Endpunkt Kortikosteroid-Reduktion ergibt sich ein **Beleg** für einen **erheblichen Zusatznutzen** für Anifrolumab, aufgrund einer gegenüber der zVT bisher nicht erreichten großen Verbesserung des therapielevanten Nutzens.

#### *Rückgang der Gelenksymptomatik um $\geq 50\%$*

Für die Responderanalysen zum Endpunkt Gelenkstatus (Rückgang der Gelenksymptomatik um mindestens 50%) zeigt sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Anifrolumab sowohl für PatientInnen mit mindestens acht aktiv schmerzhaften und geschwollenen Gelenken (RR: 1,43 [95%-KI: 1,08; 1,90], 0,0136) als auch für PatientInnen mit mindestens sechs betroffenen Gelenken (RR: 1,35 [95%-KI: 1,07; 1,70], 0,0118). Anifrolumab steigerte die Wahrscheinlichkeit für eine Rückbildung von Schmerzen und Schwellungen in mindestens der Hälfte der betroffenen Gelenke um 43% (acht Gelenke) bzw. 35% (sechs Gelenke) gegenüber der zVT.

Gelenkbeschwerden zählen zu den häufigsten Symptomen bei PatientInnen mit SLE. 85-90% der PatientInnen mit SLE können im Verlauf der Erkrankung muskuloskelettale Manifestationen aufweisen [224, 225]. Schwellungen und Druckschmerzhaftigkeit der involvierten Gelenke führen zu Bewegungseinschränkungen und Limitationen alltäglicher Aktivitäten der oft noch jungen PatientInnen. Für die PatientInnen unter Anifrolumab konnte somit im Vergleich zur zVT eine Verbesserung dieser spürbaren und den Alltag massiv beeinträchtigenden Symptome erreicht werden.

Der Rückgang der Gelenksymptomatik stellt für die PatientInnen eine spürbare Linderung der Erkrankung dar. Aus dem statistisch signifikanten Vorteil für den Endpunkt Gelenkstatus ergibt sich ein **Beleg** für einen **beträchtlichen Zusatznutzen** für Anifrolumab, aufgrund einer bisher nicht erreichten deutlichen Verbesserung des therapielevanten Nutzens gegenüber der zVT.

#### *Lupus Low Disease Activity State (LLDAS)*

Für das Ansprechen nach LLDAS zeigt sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Anifrolumab (RR: 1,52 [95%-KI: 1,06; 2,19], 0,0229). Die Wahrscheinlichkeit unter Anifrolumab eine, für den SLE als maßgebliches Therapieziel

definierte, niedrige Krankheitsaktivität zu erreichen, ist somit im Vergleich zur zVT um über 50% erhöht.

Für die PatientInnen bedeutet ein LLDAS, dass sich ihre ursprünglich moderate bis schwere SLE-Erkrankung deutlich verbessert hat ( $SLEDAI-2K \leq 4$ ;  $PGA \leq 1$ ) und dieser Zustand mit einer OCS-Dosierung auf  $\leq 7,5$  mg/Tag und ggf. gut verträglichen Standard-Erhaltungsdosen von Immunsuppressiva erhalten werden kann. Eine niedrige Krankheitsaktivität beugt schweren SLE-assoziierten Organschäden vor. Darüber hinaus ist es das Ziel der SLE-Therapie, die Dosierung von Kortikosteroiden zu reduzieren, um schwere kurz- und langfristige medikamentenassoziierte Risiken, wie z.B. kardiovaskuläre Folgeerkrankungen, Morbus Cushing oder Infektionen zu vermeiden. Daher zielt die individuelle Behandlungsstrategie beim SLE darauf ab, einen LLDAS zu erreichen, mittel- bis langfristig aufrecht zu erhalten und damit die Entstehung von Organschäden, bedingt durch eine unkontrollierte Krankheitsprogression und medikamentenassoziierte Risiken, zu verringern. Es handelt sich hier um ein Maß, mit dem das in den Leitlinien geforderte Prinzip der multi-ziel(wert)-orientierten Therapie von PatientInnen mit moderatem bis schwerem SLE, bei denen das Idealziel der Erreichung einer vollständigen Remission ohne Kortikosteroide bis auf Weiteres eher unrealistisch ist, operationalisiert wird. Insofern beleuchtet das Erreichen von LLDAS eine besonders versorgungsnaher Facette der Therapie des SLE und hat damit eine erhebliche Patientenrelevanz. Für PatientInnen mit SLE konnte sogar gezeigt werden, dass das Ausmaß der Krankheitskontrolle bei niedriger Krankheitsaktivität nahezu vergleichbar ist mit einer sich in Remission befindlichen PatientIn [17].

Das Erreichen eines LLDAS beschreibt ein wichtiges ganzheitliches Therapieziel in der Behandlung des SLE. Aus dem statistisch signifikanten Vorteil für den Endpunkt LLDAS ergibt sich ein **Beleg** für einen **beträchtlichen Zusatznutzen** für Anifrolumab, aufgrund einer bisher nicht erreichten deutlichen Verbesserung des therapielevanten Nutzens gegenüber der zVT.

#### *Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index (CLASI)*

Für den CLASI-Aktivitäts-Score zeigt sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Anifrolumab (Mittelwertsdifferenz von -1,40 [95%-KI: -1,96; -0,85],  $p < 0,0001$ ; Hedges' g von -0,36 [95%-KI: -0,52; -0,20],  $p < 0,0001$ ). Dies entspricht einer Verbesserung der Hautsymptome, welche als klinisch relevant einzustufen ist.

Der CLASI-Aktivitäts-Score dokumentiert das Ausmaß von Hautveränderungen (Erythem, Schuppung/Hypertrophie) in 13 Körperregionen und bewertet jeden Bereich entsprechend der stärksten Läsion mit Punkten. Auf diese Weise ermöglicht der CLASI eine Quantifizierung der Belastung der PatientIn durch die in der Regel deutlich sichtbaren Hautsymptome und ist deshalb unmittelbar patientenrelevant.

Der Rückgang der Hautsymptomatik stellt eine für die vorrangig jüngeren PatientInnen spürbare Linderung sehr belastender sichtbarer Symptome dar. Aus dem statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteil ergibt sich ein **Beleg** für einen **nicht quantifizierbaren Zusatznutzen**.

## ***Verträglichkeit***

### *Gesamtraten UE*

Hinsichtlich der Gesamtraten zeigt sich für jegliche UE ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten von Anifrolumab (RR: 1,09 [95%-KI: 1,01; 1,16],  $p=0,0176$ ). Dieses Ergebnis ist jedoch nicht klinisch relevant.

Bei den SUE zeigt sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Anifrolumab (RR: 0,66 [95%-KI: 0,45; 0,96],  $p=0,0318$ ). Dies bedeutet, die PatientInnen unter Anifrolumab hatten im Vergleich zur zVT ein um 34% geringeres Risiko, ein SUE zu entwickeln.

Bei schweren UE, UE und SUE, die zum Abbruch der Behandlung führten und UE, die zum Tod führten, zeigen sich keine statistisch signifikanten Behandlungsunterschiede zwischen den Studienarmen.

### *UE von speziellem Interesse und UE nach SOC und PT*

Bei der Analyse der UE von speziellem Interesse und der UE nach SOC und PT zeigen sich statistisch signifikante Effekte sowohl zugunsten als auch zuungunsten von Anifrolumab.

Ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Anifrolumab zeigt sich bei den nicht opportunistischen Infektionen in der Kategorie der nicht schweren UE von speziellem Interesse (RR: 0,23 [95%-KI: 0,06; 0,92],  $p=0,0376$ ) und in der SOC Gefäßerkrankungen (RR: 0,37 [95%-KI: 0,15; 0,91]  $p=0,0300$ ), wobei diese Vorteile jeweils nicht klinisch relevant sind.

Ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten von Anifrolumab zeigt sich in der SOC Augenerkrankungen (RR: 2,31 [95%-KI: 1,14; 4,65],  $p=0,0196$ ) und in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen (RR: 1,21 [95%-KI: 1,07; 1,37],  $p=0,0020$ ), wobei Letztere nicht klinisch relevant ist.

Folgende PT der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen zeigen statistisch signifikante, klinisch relevante Behandlungsunterschiede zuungunsten von Anifrolumab:

- Nasopharyngitis (RR: 1,84 [95%-KI: 1,21; 2,81],  $p=0,0044$ ),
- Bronchitis (RR: 2,16 [95%-KI: 1,19; 3,92],  $p=0,0109$ ),
- Atemwegsinfektionen (RR: 5,54 [95%-KI: 1,21; 25,35],  $p=0,0273$ ),
- Herpes Zoster (RR: 3,04 [95%-KI: 1,22; 7,59],  $p=0,0171$ ) (als PT-Auswertung und als UE von speziellem Interesse).

In der Gesamtbetrachtung erweist sich Anifrolumab als gut verträglich. Es ist insbesondere hervorzuheben, dass Anifrolumab – als *Add-on*-Therapie zu einer patientenindividuellen Standardtherapie – die Rate an SUE im Vergleich zur zVT statistisch signifikant reduziert. Dem stehen lediglich geringfügige Nachteile bei einzelnen, gut behandelbaren PT der SOC

Infektionen und parasitäre Erkrankungen (wie z.B. Herpes Zoster) gegenüber. Für Herpes Zoster steht beispielsweise eine effektive antivirale Therapie zur Verfügung. Außerdem kann Herpes Zoster durch Impfung vorgebeugt werden.

Es ergibt sich ein **Beleg** für einen **geringen Zusatznutzen** für Anifrolumab.

Diese Ergebnisse zur Verträglichkeit werden in der Interimanalyse der Studie SLE LTE über einen langen Beobachtungszeitraum (Mediane Beobachtungszeit 168,0 Wochen im Anifrolumab-Arm; 162,3 Wochen im zVT-Arm (ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente)) bestätigt. Demnach verändert sich das Verträglichkeitsprofil von Anifrolumab auch bei der Anwendung über mehrere Jahre nicht. Bei den SUE zeigt sich nach wie vor ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Anifrolumab (HR: 0,57 [95%-KI: 0,38; 0,86],  $p=0,0059$ ). Für Herpes Zoster ergeben sich in der langfristigen Anwendung keine klinisch relevanten Nachteile. Auch vor dem Hintergrund der Variabilität der Erkrankung stützen die Ergebnisse der Studie SLE LTE die vorhandene Evidenz für die gute Verträglichkeit und Sicherheit von Anifrolumab.

### **Ergänzende Evidenz: Indirekter Vergleich mit Belimumab**

Im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie kann auch Belimumab für einige PatientInnen eine zusätzliche Therapieoption darstellen. Das bisher einzige Biologikum zur Behandlung des SLE kann insbesondere bei hoher Krankheitsaktivität erwogen werden. Aufgrund der patientenindividuellen Therapieentscheidung, der eingeschränkten Zulassung und Leitlinienempfehlung von Belimumab (auf PatientInnen mit hoher Krankheitsaktivität (positiver Test auf Anti-dsDNA-Antikörper und niedriges Komplement bzw. SLEDAI >10)) sowie weiterer Therapie-assoziiertes Limitationen, wird Belimumab in der Versorgungsrealität begrenzt eingesetzt. Nur ein kleiner Teil der PatientInnen aus den Anifrolumab-Studien hat dementsprechend im Laufe ihrer langen Krankheitsgeschichte einen Therapieversuch mit Belimumab unternommen. Da Belimumab dennoch patientenindividuell eine mögliche Therapieoption darstellen kann, ergänzt ein indirekter Vergleich zwischen Anifrolumab und Belimumab – trotz gewisser Limitationen – den in diesem Dossier präsentierten umfangreichen Evidenzkörper.

Für den indirekten Vergleich mit Belimumab zeigt sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Anifrolumab für den Endpunkt OCS-Reduktion auf  $\leq 7,5$  mg Prednison/Tag (OR: 2,27 [95%-KI: 1,04; 4,96]). Die Wahrscheinlichkeit unter der Therapie mit Anifrolumab die OCS-Dosis auf  $\leq 7,5$  mg Prednison/Tag zu reduzieren, ist im Vergleich zu Belimumab somit deutlich erhöht. Diese Reduktion hat nicht nur eine bedeutsame Vermeidung von akuten Nebenwirkungen der OCS-Therapie zur Folge, sondern verringert auch die schwerwiegenden langfristigen Konsequenzen der Kortikosteroide. Zusätzlich kann der Wirkeintritt von Belimumab erst verzögert erfolgen, sodass die Belimumab-Therapie häufig keine schnelle Reduktion der OCS-Erhaltungsdosis möglich macht.

Auch bei den SUE zeigt sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Anifrolumab (OR: 0,46 [95%-KI: 0,23; 0,90]). Dies bedeutet, die PatientInnen unter

Anifrolumab hatten im Vergleich zu Belimumab ein deutlich geringeres Risiko, ein SUE zu entwickeln.

Hinsichtlich weiterer patientenrelevanter Endpunkte zeigt sich für den indirekten Vergleich zwischen Anifrolumab und Belimumab kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied.

Der indirekte Vergleich mit Belimumab ergibt aufgrund des statistisch signifikanten Behandlungsunterschieds bei der Kortikosteroid-Reduktion und des Vorteils bei den SUE einen patientenrelevanten Vorteil für die Therapie mit Anifrolumab. Ungeachtet möglicher Limitationen des indirekten Vergleichs sowie unter Berücksichtigung der limitierten Bedeutung von Belimumab für die Versorgung von PatientInnen der vorliegenden Zielpopulation ist davon auszugehen, dass der in diesem Dossier abgeleitete Zusatznutzen von Anifrolumab gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT durch die Ergebnisse des indirekten Vergleichs weiter gestützt wird.

### **Subgruppenanalysen**

Die Subgruppenanalysen zeigen, dass für die dargestellten patientenrelevanten Endpunkte keine Modifikation des Behandlungseffektes durch die untersuchten Subgruppen vorliegt. Dies bedeutet, dass der Behandlungseffekt von Anifrolumab über alle Subgruppen hinweg konsistent ist. In der Gesamtsicht lässt sich somit schlussfolgern, dass die in der Gesamtpopulation beobachteten Effekte auch in den untersuchten Subgruppen zu erwarten sind. Alle Ergebnisse der Gesamtpopulation mit den zugehörigen Ableitungen des Zusatznutzens gelten daher gleichermaßen für alle Patientensubgruppen, d.h. uneingeschränkt für die gesamte Zielpopulation.

### **Zusammenfassung der Beschreibung des Zusatznutzens**

Für Anifrolumab zeigen sich im Vergleich zur zVT statistisch signifikante Vorteile in einer ganzen Reihe von Endpunkten aus der Kategorie Morbidität. Dazu zählen insbesondere eine niedrigere Krankheitsaktivität, die Verminderung von Symptomen (bspw. an Haut und Gelenken), Organbeteiligungen sowie BILAG-2004 Krankheitsschüben und die gleichzeitige Reduktion potenziell schädlicher Medikamente, wie z.B. Kortikosteroide. Anifrolumab reduziert die starken krankheitsbedingten Beeinträchtigungen von SLE-PatientInnen deutlich, ermöglicht das Einsparen von Kortikosteroiden und verbessert die Prognose, im Sinne der Reduktion langfristiger, häufig irreversibler, Organschäden. Damit erreichen die PatientInnen unter Anifrolumab wichtige, von der EULAR definierte, Therapieziele.

Hinsichtlich der Verträglichkeit traten unter der *Add-on*-Therapie mit Anifrolumab SUE im Vergleich zur zVT statistisch signifikant seltener auf. Diesem Vorteil stehen geringfügige Nachteile bei einzelnen UE der SOC/PT-Analyse, wie z.B. Herpes Zoster (PT und UE von speziellem Interesse) und einigen PT aus der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, gegenüber. Diese UE waren in den meisten Fällen nicht schwer und gut behandelbar. Bei Herpes Zoster handelt es sich zudem um eine impfpräventable Erkrankung. Insgesamt belegen die Ergebnisse von vier RCT (mit einem Beobachtungszeitraum bis zu 204 Wochen) sowie

auch der vorgelegte indirekte Vergleich gegenüber Belimumab die gute Verträglichkeit von Anifrolumab.

Zusammenfassend zeigt Anifrolumab als neue therapeutische Option zur Behandlung des moderaten bis schweren SLE:

- eine Reduktion der Krankheitsaktivität unter gleichzeitiger Einsparung von Kortikosteroiden;
- eine Reduktion des Auftretens von BILAG-2004 Krankheitsschüben;
- die Verbesserung organspezifischer Symptome (z.B. Gelenk- und Hautsymptomatik);
- eine Reduzierung der Häufigkeit von SUE;
- eine gute Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse sind in der Regel impfpräventabel und/oder gut behandelbar

und adressiert damit ganzheitlich die Therapieziele bei der Behandlung des SLE.

Auch im Vergleich zu Belimumab zeigen sich wichtige patientenrelevante Vorteile bei der Einsparung von Kortikosteroiden und bei der Reduktion von SUE.

Daraus lässt sich für Anifrolumab als *Add-on*-Therapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit moderatem bis schwerem, aktivem Autoantikörper-positivem systemischem Lupus erythematoses (SLE), die bereits eine Standardtherapie erhalten, ein **Beleg** für einen **beträchtlichen Zusatznutzen** ableiten.

#### **4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht**

*Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-353: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten mit moderatem bis schwerem, aktivem Autoantikörper-positivem SLE als <i>Add-on</i> zu einer Standardtherapie.	<b>Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen</b>
SLE: Systemischer Lupus erythematodes.	

## 4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

### 4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

*Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.*

Im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie kann auch Belimumab für einige PatientInnen eine zusätzliche Therapieoption darstellen. Das bisher einzige Biologikum zur Behandlung des SLE kann insbesondere bei hoher Krankheitsaktivität erwogen werden. Aufgrund der patientenindividuellen Therapieentscheidung, der eingeschränkten Zulassung und Leitlinienempfehlung von Belimumab (auf PatientInnen mit hoher Krankheitsaktivität (positiver Test auf Anti-dsDNA-Antikörper und niedriges Komplement bzw. SLEDAI >10)) sowie weiterer Therapie-assoziiierter Limitationen, wird Belimumab in der Versorgungsrealität begrenzt eingesetzt. Nur ein kleiner Teil der PatientInnen aus den Anifrolumab-Studien hat dementsprechend im Laufe ihrer langen Krankheitsgeschichte einen Therapieversuch mit Belimumab unternommen. Da Belimumab dennoch patientenindividuell eine mögliche Therapieoption darstellen kann, ergänzt ein indirekter Vergleich zwischen Anifrolumab und Belimumab – trotz gewisser Limitationen – den in diesem Dossier präsentierten umfangreichen Evidenzkörper.

Die Begründung für die Eignung der Studien zur Darstellung im Rahmen eines indirekten Vergleichs findet sich in den Abschnitten 4.2.5.6, 4.3.2.1.2 und 4.3.2.1.3.

### 4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

*Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.*

Nicht zutreffend.

#### 4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

*Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.*

Nicht zutreffend.

#### 4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005<sup>22</sup>, Molenberghs 2010<sup>23</sup>). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006<sup>24</sup>) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006<sup>25</sup>) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention

<sup>22</sup> Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

<sup>23</sup> Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.

<sup>24</sup> Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

<sup>25</sup> Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.



- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

*Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.*

Nicht zutreffend.

#### 4.6 Referenzliste

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. AstraZeneca. Fachinformation Saphnelo® 300 mg - Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Februar 2022.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß §8 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2021-B-082 - Anifrolumab zur Behandlung der moderaten bis schweren systemischen Lupus erythematoses. 2021.
3. European Medicines Agency (EMA). Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of systemic lupus erythematosus and lupus nephritis. 2015. Verfügbar unter: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-systemic-lupus-erythematosus-lupus\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-systemic-lupus-erythematosus-lupus_en.pdf). [Zugriff am: 04.02.2021]
4. Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. Journal of the Medical Library Association : JMLA. 2006;94(4):451-5.
5. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Alunno A, Aringer M, Bajema I, Boletis JN, et al. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Ann Rheum Dis. 2019;78(6):736-45.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß §8 Abs. 1 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2013-B-061. 2013.
7. Deutsches Rheuma-Forschungszentrum (DRFZ). Daten der Kerndokumentation 2019 - Standardpräsentation. 2021.
8. Ruiz-Irastorza G, Ugarte A, Ruiz-Arruza I, Khamashta M. Seventy years after Hench's Nobel prize: revisiting the use of glucocorticoids in systemic lupus erythematosus. Lupus. 2020;29(10):1155-67.

9. Ugarte A, Danza A, Ruiz-Irastorza G. Glucocorticoids and antimalarials in systemic lupus erythematosus: an update and future directions. *Curr Opin Rheumatol.* 2018;30(5):482-9.
10. Tektonidou MG, Lewandowski LB, Hu J, Dasgupta A, Ward MM. Survival in adults and children with systemic lupus erythematosus: a systematic review and Bayesian meta-analysis of studies from 1950 to 2016. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(12):2009-16.
11. Wallace D, Strand V, Furie R, Petri M, Kalunian K, Pike M, et al. Evaluation of Treatment Success in Systemic Lupus Erythematosus Clinical Trials: Development of the British Isles Lupus Assessment Group-Based Composite Lupus Assessment Endpoint. Poster 2265. ACR; Chicago 2011.
12. Clowse ME, Wallace DJ, Furie RA, Petri MA, Pike MC, Leszczynski P, et al. Efficacy and Safety of Epratuzumab in Moderately to Severely Active Systemic Lupus Erythematosus: Results From Two Phase III Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trials. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69(2):362-75.
13. Wallace DJ, Kalunian K, Petri MA, Strand V, Houssiau FA, Pike M, et al. Efficacy and safety of epratuzumab in patients with moderate/severe active systemic lupus erythematosus: results from EMBLEM, a phase IIb, randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre study. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(1):183-90.
14. ClinicalTrials.gov. NCT02270957 - Titel: Clarification of Abatacept Effects in SLE With Integrated Biologic and Clinical Approaches (The ABC Study). 2022. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02270957>. [Zugriff am: 18.02.2022]
15. ClinicalTrials.gov. NCT02804763 - Titel: A Phase 2 Efficacy and Safety Study of Dapirolizumab Pegol (DZP) in Systemic Lupus Erythematosus. 2021. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02804763>. [Zugriff am: 18.02.2022]
16. ClinicalTrials.gov. NCT04294667 - Titel: A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Dapirolizumab Pegol in Study Participants With Moderately to Severely Active Systemic Lupus Erythematosus (PHOENYCS GO). 2022. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04294667>. [Zugriff am: 18.02.2022]
17. Furie R, Khamashta M, Merrill JT, Werth VP, Kalunian K, Brohawn P, et al. Anifrolumab, an Anti-Interferon-alpha Receptor Monoclonal Antibody, in Moderate-to-Severe Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis and Rheumatology.* 2017;69(2):376-86.
18. Mikdashi J, Nived O. Measuring disease activity in adults with systemic lupus erythematosus: the challenges of administrative burden and responsiveness to patient concerns in clinical research. *Arthritis Res Ther.* 2015;17:183.
19. Thanou A, Chakravarty E, James JA, Merrill JT. Which outcome measures in SLE clinical trials best reflect medical judgment? *Lupus Sci Med.* 2014;1(1):e000005.
20. Furie R, Morand EF, Bruce IN, Isenberg D, van Vollenhoven R, Abreu G, et al. What Does It Mean to Be a British Isles Lupus Assessment Group-Based Composite Lupus Assessment Responder? Post Hoc Analysis of Two Phase III Trials. *Arthritis Rheumatol.* 2021;73(11):2059-68.
21. Fava A, Petri M. Systemic lupus erythematosus: Diagnosis and clinical management. *J Autoimmun.* 2019;96:1-13.
22. Justiz Vaillant AA, Goyal A, Bansal P, Varacallo M. Systemic Lupus Erythematosus StatPearls. Treasure Island (FL)2021.
23. Zucchi D, Elefante E, Calabresi E, Signorini V, Bortoluzzi A, Tani C. One year in review 2019: systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol.* 2019;37(5):715-22.

24. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Belimumab. 2012. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2011/2012-08-02\\_AM-RL-XII\\_Belimumab\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2011/2012-08-02_AM-RL-XII_Belimumab_TrG.pdf). [Zugriff am: 16.03.2021]
25. Furie RA, Petri MA, Wallace DJ, Ginzler EM, Merrill JT, Stohl W, et al. Novel evidence-based systemic lupus erythematosus responder index. *Arthritis Rheum.* 2009;61(9):1143-51.
26. Merrill JT, Furie R, Werth VP, Khamashta M, Drappa J, Wang L, et al. Anifrolumab effects on rash and arthritis: Impact of the type I interferon gene signature in the phase IIb MUSE study in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus Science and Medicine.* 2018;5(1):e000284.
27. Petri M, Kawata AK, Fernandes AW, Gajria K, Greth W, Hareendran A, et al. Impaired health status and the effect of pain and fatigue on functioning in clinical trial patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2013;40(11):1865-74.
28. van Vollenhoven RF, Petri MA, Cervera R, Roth DA, Ji BN, Kleoudis CS, et al. Belimumab in the treatment of systemic lupus erythematosus: high disease activity predictors of response. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(8):1343-9.
29. Furie R, Petri M, Zamani O, Cervera R, Wallace DJ, Tegzova D, et al. A phase III, randomized, placebo-controlled study of belimumab, a monoclonal antibody that inhibits B lymphocyte stimulator, in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2011;63(12):3918-30.
30. Merrill JT, van Vollenhoven RF, Buyon JP, Furie RA, Stohl W, Morgan-Cox M, et al. Efficacy and safety of subcutaneous tabalumab, a monoclonal antibody to B-cell activating factor, in patients with systemic lupus erythematosus: results from ILLUMINATE-2, a 52-week, phase III, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(2):332-40.
31. Ceccarelli F, Perricone C, Massaro L, Cipriano E, Alessandri C, Spinelli FR, et al. Assessment of disease activity in Systemic Lupus Erythematosus: Lights and shadows. *Autoimmun Rev.* 2015;14(7):601-8.
32. Romero-Diaz J, Isenberg D, Ramsey-Goldman R. Measures of adult systemic lupus erythematosus: updated version of British Isles Lupus Assessment Group (BILAG 2004), European Consensus Lupus Activity Measurements (ECLAM), Systemic Lupus Activity Measure, Revised (SLAM-R), Systemic Lupus Activity Questionnaire for Population Studies (SLAQ), Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000 (SLEDAI-2K), and Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index (SDI). *Arthritis care & research.* 2011;63 Suppl 11(0 11):S37-S46.
33. Isenberg DA, Rahman A, Allen E, Farewell V, Akil M, Bruce IN, et al. BILAG 2004. Development and initial validation of an updated version of the British Isles Lupus Assessment Group's disease activity index for patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford).* 2005;44(7):902-6.
34. Food and Drug Administration (FDA). Guidance for Industry Systemic Lupus Erythematosus — Developing Medical Products for Treatment. 2010. Verfügbar unter: <https://www.fda.gov/media/71150/download>. [Zugriff am: 28.01.2022]

35. Yee C-S, Farewell V, Isenberg DA, Griffiths B, Teh L-S, Bruce IN, et al. The BILAG-2004 index is sensitive to change for assessment of SLE disease activity. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2009;48(6):691-5.
36. Wang D, Li J, Zhang Y, Zhang M, Chen J, Li X, et al. Umbilical cord mesenchymal stem cell transplantation in active and refractory systemic lupus erythematosus: a multicenter clinical study. *Arthritis Res Ther*. 2014;16(2):R79.
37. Vital EM, Dass S, Buch MH, Henshaw K, Pease CT, Martin MF, et al. B cell biomarkers of rituximab responses in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2011;63(10):3038-47.
38. Merrill JT, Neuwelt CM, Wallace DJ, Shanahan JC, Latinis KM, Oates JC, et al. Efficacy and safety of rituximab in moderately-to-severely active systemic lupus erythematosus: the randomized, double-blind, phase II/III systemic lupus erythematosus evaluation of rituximab trial. *Arthritis Rheum*. 2010;62(1):222-33.
39. Md Yusof MY, Shaw D, El-Sherbiny YM, Dunn E, Rawstron AC, Emery P, et al. Predicting and managing primary and secondary non-response to rituximab using B-cell biomarkers in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(11):1829-36.
40. McDonald S, Yiu S, Su L, Gordon C, Solomons N, Bruce IN. Developing predictors of global BILAG treatment response in patients with lupus nephritis: more lessons from the Aspreva Lupus Management Study group (ALMS) data. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2020;79(Suppl 1):1034.
41. Iwata S, Saito K, Hirata S, Ohkubo N, Nakayamada S, Nakano K, et al. Efficacy and safety of anti-CD20 antibody rituximab for patients with refractory systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2018;27(5):802-11.
42. Gladman DD, Ibanez D, Urowitz MB. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. *J Rheumatol*. 2002;29(2):288-91.
43. Isenberg DA, Gordon C, BILAG Group. From BILAG to BLIPS--disease activity assessment in lupus past, present and future. *Lupus*. 2000;9(9):651-4.
44. Touma Z, Gladman DD, Urowitz MB. *Dubois' Lupus Erythematosus and Related Syndromes (Eighth Edition) - Chapter 46 - Clinical Measures, Metrics, and Indices* 2013.
45. Mosca M, Merrill JT, Bombardieri S. Chapter 2 - Assessment of Disease Activity in Systemic Lupus Erythematosus. In: Tsokos GC, Gordon C, Smolen JS, (Hrsg.). *Systemic Lupus Erythematosus*. Philadelphia: Mosby; 2007. S. 19-23.
46. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Belimumab (neues Anwendungsgebiet: Systemischer Lupus erythematosus, ≥ 5 Jahre). 2020. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6561/2020-05-14\\_AM-RL-XII\\_Belimumab\\_D-499\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6561/2020-05-14_AM-RL-XII_Belimumab_D-499_TrG.pdf). [Zugriff am: 16.03.2021]
47. Chessa E, Piga M, Floris A, Devilliers H, Cauli A, Arnaud L. Use of Physician Global Assessment in systemic lupus erythematosus: a systematic review of its psychometric properties. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(12):3622-32.
48. Petri M, Genovese M, Engle E, Hochberg M. Definition, incidence, and clinical description of flare in systemic lupus erythematosus. A prospective cohort study. *Arthritis Rheum*. 1991;34(8):937-44.

49. Petri M, Barr SG, Zonana-Nach A, Magder L. Measures of disease activity, damage, and health status: the Hopkins Lupus Cohort experience. *J Rheumatol.* 1999;26(2):502-3.
50. Petri M, Buyon J, Kim M. Classification and definition of major flares in SLE clinical trials. *Lupus.* 1999;8(8):685-91.
51. Wells GA, Tugwell P, Kraag GR, Baker PR, Groh J, Redelmeier DA. Minimum important difference between patients with rheumatoid arthritis: the patient's perspective. *J Rheumatol.* 1993;20(3):557-60.
52. Ohmura K. Which is the best SLE activity index for clinical trials? *Mod Rheumatol.* 2021;31(1):20-8.
53. Touma Z, HB, Atkinson C., Bell D., Pike J., Lofland J., Berry P., Karyedar CS., Costenbader K., . Poster - Impact Of Flares On Healthcare Resource Usage And PROs In Systemic Lupus Erythematosus Patients. *Ann Rheum Dis.* 2020.
54. Squance ML, Guest M, Reeves G, Attia J, Bridgman H. Exploring lifetime occupational exposure and SLE flare: a patient-focussed pilot study. *Lupus Sci Med.* 2014;1(1):e000023.
55. Ruiz-Irastorza G, Bertsias G. Treating systemic lupus erythematosus in the 21st century: new drugs and new perspectives on old drugs. *Rheumatology (Oxford).* 2020;59(Suppl5):v69-v81.
56. Thamer M, Hernan MA, Zhang Y, Cotter D, Petri M. Prednisone, lupus activity, and permanent organ damage. *J Rheumatol.* 2009;36(3):560-4.
57. van Vollenhoven RF, Mosca M, Bertsias G, Isenberg D, Kuhn A, Lerstrom K, et al. Treat-to-target in systemic lupus erythematosus: recommendations from an international task force. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(6):958-67.
58. Oon S, Huq M, Godfrey T, Nikpour M. Systematic review, and meta-analysis of steroid-sparing effect, of biologic agents in randomized, placebo-controlled phase 3 trials for systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum.* 2018;48(2):221-39.
59. Leuchten N, Bauernfeind B, Kuttner J, Stamm T, Smolen JS, Pisetsky DS, et al. Relevant concepts of functioning for patients with systemic lupus erythematosus identified in a Delphi exercise of experts and a literature review. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2014;66(12):1895-904.
60. Lateef A, Petri M. Unmet medical needs in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther.* 2012;14 Suppl 4:S4.
61. ratiopharm GmbH. Fachinformation Dexamethason-ratiopharm 4 mg/8 mg Tabletten. Stand: Dezember. 2020.
62. Al Sawah S, Zhang X, Zhu B, Magder LS, Foster SA, Iikuni N, et al. Effect of corticosteroid use by dose on the risk of developing organ damage over time in systemic lupus erythematosus-the Hopkins Lupus Cohort. *Lupus Sci Med.* 2015;2(1):e000066.
63. Knüttgen D, Wappler F. Erkrankungen der Nebennierenrinde. In: Wappler F, Tonner C, Bürkle H, (Hrsg.). *Anästhesie und Begleiterkrankungen: Perioperatives Management des kranken Patienten.* Stuttgart: Thieme; 2005. S. 229-39.
64. Sutton EJ, Davidson JE, Bruce IN. The systemic lupus international collaborating clinics (SLICC) damage index: a systematic literature review. *Semin Arthritis Rheum.* 2013;43(3):352-61.
65. Gladman DD, Urowitz MB, Rahman P, Ibanez D, Tam LS. Accrual of organ damage over time in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2003;30(9):1955-9.

66. Apostolopoulos D, Kandane-Rathnayake R, Raghunath S, Hoi A, Nikpour M, Morand EF. Independent association of glucocorticoids with damage accrual in SLE. *Lupus Sci Med.* 2016;3(1):e000157.
67. Furie R, Morand, EF, Askanase, A, Vital, E, Merrill, JT, Kalyani, RN, Abreu, G, Pineda, L, Tummala, R,. Flare Reduction and Oral Corticosteroid Taper in Patients With Active SLE Treated With Anifrolumab in 2 Phase 3 Trials. 2020.
68. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Upadacitinib (Rheumatoide Arthritis). 2020. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6731/2020-07-16\\_AM-RL-XII\\_Upadacitinib\\_D-509\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6731/2020-07-16_AM-RL-XII_Upadacitinib_D-509_TrG.pdf). [Zugriff am: 16.03.2021]
69. Lacroix BD, Karlsson MO, Friberg LE. Simultaneous Exposure-Response Modeling of ACR20, ACR50, and ACR70 Improvement Scores in Rheumatoid Arthritis Patients Treated With Certolizumab Pegol. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol.* 2014;3(10):e143.
70. Pincus T, Stein CM. ACR 20: clinical or statistical significance? *Arthritis Rheum.* 1999;42(8):1572-6.
71. Siegel JN, Zhen B-G. Use of the American College of Rheumatology N (ACR-N) index of improvement in rheumatoid arthritis: Argument in favor. *Arthritis & Rheumatism.* 2005;52(6):1637-41.
72. Dougados M, Schmidely N, Le Bars M, Lafosse C, Schiff M, Smolen JS, et al. Evaluation of different methods used to assess disease activity in rheumatoid arthritis: analyses of abatacept clinical trial data. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(4):484-9.
73. Chung CP, Thompson JL, Koch GG, Amara I, Strand V, Pincus T. Are American College of Rheumatology 50% response criteria superior to 20% criteria in distinguishing active aggressive treatment in rheumatoid arthritis clinical trials reported since 1997? A meta-analysis of discriminant capacities. *Ann Rheum Dis.* 2006;65(12):1602-7.
74. Leuchten N, Milke B, Winkler-Rohlfing B, Daikh D, Dörner T, Johnson SR, et al. Early symptoms of systemic lupus erythematosus (SLE) recalled by 339 SLE patients. *Lupus.* 2018;27(9):1431-6.
75. Franklyn K, Lau CS, Navarra SV, Louthrenoo W, Lateef A, Hamijoyo L, et al. Definition and initial validation of a Lupus Low Disease Activity State (LLDAS). *Ann Rheum Dis.* 2016;75(9):1615-21.
76. Aringer M, Leuchten N, Schneider M. Treat-to-Target bei systemischem Lupus erythematoses. *Kompass Autoimmun.* 2020;2(2):45-51.
77. Golder V, Kandane-Rathnayake R, Huq M, Nim HT, Louthrenoo W, Luo SF, et al. Lupus low disease activity state as a treatment endpoint for systemic lupus erythematosus: a prospective validation study. *The Lancet Rheumatology.* 2019;1(2):e95-e102.
78. Morand E, Golder V, Kandane-Rathnayake R, Huq M, Nim H, Louthrenoo W, et al. 25 Prospective multicenter validation of the lupus low disease activity state (LLDAS) treatment target. *Lupus Science Medicine.* 2019;6(Suppl 1):A18.
79. Ordi-Ros J, Sáez-Comet L, Pérez-Conesa M, Vidal X, Mitjavila F, Castro Salomó A, et al. Enteric-coated mycophenolate sodium versus azathioprine in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised clinical trial. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(9):1575-82.

80. Oon S, Huq M, Golder V, Ong E, Morand E, Nikpour M. Utility of the lupus low disease activity state (LLDAS) in discriminating responders in the BLISS-52 and BLISS-76 phase 3 trials of intravenous belimumab in systemic lupus erythematosus. *Arthritis and Rheumatology*. 2018;70(Supplement 9):1897-8.
81. Morand EF, Trasieva T, Berglind A, Illei GG, Tummala R. Lupus Low Disease Activity State (LLDAS) attainment discriminates responders in a systemic lupus erythematosus trial: Post-hoc analysis of the Phase IIb MUSE trial of anifrolumab. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2018;77(5):706-13.
82. Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh). Axiale Spondyloarthritis inklusive Morbus Bechterew und Frühformen; S3-Leitlinie. AWMF-Registernummer 060-003: Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2019. Verfügbar unter: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/060-0031\\_S3\\_Axiale-Spondyloarthritis-Morbus-Bechterew-Fruehformen-2019-10.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/060-0031_S3_Axiale-Spondyloarthritis-Morbus-Bechterew-Fruehformen-2019-10.pdf).
83. Fiehn C, Holle J, Iking-Konert C, Leipe J, Weseloh C, Frerix M. Therapie der rheumatoiden Arthritis mit krankheitsmodifizierenden Medikamenten; S2e-Leitlinie. AWMF-Registernummer 060-004: Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2018. Verfügbar unter: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/060-0041\\_S2e\\_Therapie\\_rheumatoide\\_Arthritis\\_krankheitsmod\\_Med\\_2018-10\\_01.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/060-0041_S2e_Therapie_rheumatoide_Arthritis_krankheitsmod_Med_2018-10_01.pdf).
84. Gossec L, Smolen JS, Ramiro S, de Wit M, Cutolo M, Dougados M, et al. European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(3):499-510.
85. Zen M, Iaccarino L, Gatto M, Saccon F, Larosa M, Ghirardello A, et al. Lupus low disease activity state is associated with a decrease in damage progression in Caucasian patients with SLE, but overlaps with remission. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(1):104-10.
86. Tsang-A-Sjoe MWP, Bultink IEM, Heslinga M, Voskuyl AE. Both prolonged remission and Lupus Low Disease Activity State are associated with reduced damage accrual in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology*. 2017;56(1):121-8.
87. Golder V, Kandane-Rathnayake R, Hoi AY, Huq M, Louthrenoo W, An Y, et al. Association of the lupus low disease activity state (LLDAS) with health-related quality of life in a multinational prospective study. *Arthritis Res Ther*. 2017;19(1):62.
88. Albrecht J, Taylor L, Berlin JA, Dulay S, Ang G, Fakharzadeh S, et al. The CLASI (Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index): an outcome instrument for cutaneous lupus erythematosus. *J Invest Dermatol*. 2005;125(5):889-94.
89. Klein RS, Morganroth PA, Werth VP. Cutaneous lupus and the Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index instrument. *Rheum Dis Clin North Am*. 2010;36(1):33-51, vii.
90. Mosca M, Lockshin M, Schneider M, Liang M, Albrecht J, Aringer M, et al. Response criteria for cutaneous SLE in clinical trials. *Clinical and Experimental Rheumatology*. 2007;25:666-71.
91. Jolly M, Kazmi N, Mikolaitis RA, Sequeira W, Block JA. Validation of the Cutaneous Lupus Disease Area and Severity Index (CLASI) using physician- and patient-assessed health outcome measures. *J Am Acad Dermatol*. 2013;68(4):618-23.
92. Klein R, Moghadam-Kia S, LoMonico J, Okawa J, Coley C, Taylor L, et al. Development of the CLASI as a tool to measure disease severity and responsiveness to therapy in cutaneous lupus erythematosus. *Arch Dermatol*. 2011;147(2):203-8.

93. Bonilla-Martinez ZL, Albrecht J, Troxel AB, Taylor L, Okawa J, Dulay S, et al. The cutaneous lupus erythematosus disease area and severity index: a responsive instrument to measure activity and damage in patients with cutaneous lupus erythematosus. *Archives of dermatology*. 2008;144(2):173-80.
94. Werth V, Hahn BH, Tsokos G, Rose S, Fei K, Gregan YI, et al. Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area & Severity Index (CLASI) Demonstrates Thresholds for Detection of Treatment Response in a Phase-2, Placebo-Controlled Trial of Ustekinumab in SLE. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2020;79(Suppl 1):1732 (abstract # AB0850).
95. Chakka S, Krain RL, Ahmed S, Concha JSS, Feng R, Merrill JT, et al. Evaluating change in disease activity needed to reflect meaningful improvement in quality of life for clinical trials in cutaneous lupus erythematosus. *J Am Acad Dermatol*. 2020;84(6):1562-7.
96. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Brentuximab Vedotin (neues Anwendungsgebiet: CD30+ kutanes T-Zell-Lymphom (CTCL)). 2018. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5103/2018-07-05\\_AM-RL-XII\\_Brentuximab-Vedotin\\_D-340\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5103/2018-07-05_AM-RL-XII_Brentuximab-Vedotin_D-340_TrG.pdf). [Zugriff am: 16.02.2022]
97. Kuhn A, Bonsmann G, Anders HJ, Herzer P, Tenbrock K, Schneider M. Diagnostik und Therapie des systemischen Lupus erythematoses. *Dtsch Arztebl Int*. 2015;112(25):423-32.
98. DDG B. Leitlinienimplementierungshilfe - S2k-Leitlinie "Diagnostik und Therapie des kutanen Lupus erythematoses". 2020. Verfügbar unter: [https://www.awmf.org/fileadmin/user\\_upload/Leitlinien/013\\_D\\_Dermatologische\\_Ges/013-060imp\\_S2k\\_Kutaner\\_Lupus\\_erythematoses\\_2021-01.pdf](https://www.awmf.org/fileadmin/user_upload/Leitlinien/013_D_Dermatologische_Ges/013-060imp_S2k_Kutaner_Lupus_erythematoses_2021-01.pdf). [Zugriff am: 15.09.2021]
99. Olesinska M, Saletra A. Quality of life in systemic lupus erythematosus and its measurement. *Reumatologia*. 2018;56(1):45-54.
100. Gladman D, Ginzler E, Goldsmith C, Fortin P, Liang M, Urowitz M, et al. The development and initial validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology damage index for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1996;39(3):363-9.
101. Gladman DD, Urowitz MB, Goldsmith CH, Fortin P, Ginzler E, Gordon C, et al. The reliability of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1997;40(5):809-13.
102. Gladman DD, Goldsmith CH, Urowitz MB, Bacon P, Fortin P, Ginzler E, et al. The Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology (SLICC/ACR) Damage Index for Systemic Lupus Erythematosus International Comparison. *J Rheumatol*. 2000;27(2):373-6.
103. Nived O, Jönsen A, Bengtsson AA, Bengtsson C, Sturfelt G. High predictive value of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology damage index for survival in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2002;29(7):1398-400.



104. Rahman P, Gladman DD, Urowitz MB, Hallett D, Tam LS. Early damage as measured by the SLICC/ACR damage index is a predictor of mortality in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2001;10(2):93-6.
105. Bruce IN, O'Keefe AG, Farewell V, Hanly JG, Manzi S, Su L, et al. Factors associated with damage accrual in patients with systemic lupus erythematosus: results from the Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) Inception Cohort. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(9):1706-13.
106. Yellen SB, Cella DF, Webster K, Blendowski C, Kaplan E. Measuring fatigue and other anemia-related symptoms with the Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT) measurement system. *J Pain Symptom Manage*. 1997;13(2):63-74.
107. Cella D, Yount S, Sorensen M, Chartash E, Sengupta N, Grober J. Validation of the Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Fatigue Scale relative to other instrumentation in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2005;32(5):811-9.
108. Kosinski M, Gajria K, Fernandes AW, Cella D. Qualitative validation of the FACIT-fatigue scale in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2013;22(5):422-30.
109. Lai JS, Beaumont JL, Ogale S, Brunetta P, Cella D. Validation of the functional assessment of chronic illness therapy-fatigue scale in patients with moderately to severely active systemic lupus erythematosus, participating in a clinical trial. *J Rheumatol*. 2011;38(4):672-9.
110. Holloway L, Humphrey L, Heron L, Pilling C, Kitchen H, Højbjerg L, et al. Patient-reported outcome measures for systemic lupus erythematosus clinical trials: a review of content validity, face validity and psychometric performance. *Health and Quality of Life Outcomes*. 2014;12(1):116.
111. Barbacki A, Petri M, Aviña-Zubieta A, Alarcón GS, Bernatsky S. Fatigue Measurements in Systemic Lupus Erythematosus. *The Journal of Rheumatology*. 2019;46(11):1470-7.
112. Furie R, Petri MA, Strand V, Gladman DD, Zhong ZJ, Freimuth WW. Clinical, laboratory and health-related quality of life correlates of Systemic Lupus Erythematosus Responder Index response: a post hoc analysis of the phase 3 belimumab trials. *Lupus Sci Med*. 2014;1(1):e000031.
113. Petri MA, Martin RS, Scheinberg MA, Furie RA. Assessments of fatigue and disease activity in patients with systemic lupus erythematosus enrolled in the Phase 2 clinical trial with blisibimod. *Lupus*. 2017;26(1):27-37.
114. Hawker GA, Mian S, Kendzerska T, French M. Measures of adult pain: Visual Analog Scale for Pain (VAS Pain), Numeric Rating Scale for Pain (NRS Pain), McGill Pain Questionnaire (MPQ), Short-Form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ), Chronic Pain Grade Scale (CPGS), Short Form-36 Bodily Pain Scale (SF-36 BPS), and Measure of Intermittent and Constant Osteoarthritis Pain (ICOAP). *Arthritis Care & Research*. 2011;63(S11):S240-S52.
115. Williamson A, Hoggart B. Pain: a review of three commonly used pain rating scales. *J Clin Nurs*. 2005;14(7):798-804.
116. Albrecht K, Huscher D, Richter J, Backhaus M, Bischoff S, Kötter I, et al. Changes in referral, treatment and outcomes in patients with systemic lupus erythematosus in Germany in the 1990s and the 2000s. *Lupus Sci Med*. 2014;1(1):e000059.
117. Birt J, Hadi M, Sargalo N, Brookes E, Swinburn P, Hanrahan L, et al. THU0253 FATIGUE AND PAIN REMAIN PROMINENT AND IMPACTFUL IN PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS (SLE): A CROSS-SECTIONAL

- SURVEY OF SLE PATIENTS IN THE UNITED STATES. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2020;79(Suppl 1):353.
118. Waldheim E, Ajeganova S, Bergman S, Frostegård J, Welin E. Variation in pain related to systemic lupus erythematosus (SLE): a 7-year follow-up study. *Clinical Rheumatology*. 2018;37(7):1825-34.
119. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Upadacitinib (neues Anwendungsgebiet: Psoriasis-Arthritis). 2020. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7672/2021-07-15\\_AM-RL-XII\\_Upadacitinib\\_D-638\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7672/2021-07-15_AM-RL-XII_Upadacitinib_D-638_TrG.pdf). [Zugriff am: 27.10.2021]
120. Wang SL, Hsieh E, Zhu LA, Wu B, Lu LJ. Comparative Assessment of Different Health Utility Measures in Systemic Lupus Erythematosus. *Sci Rep*. 2015;5:13297.
121. Strand V, Simon LS, Meara AS, Touma Z. Measurement properties of selected patient-reported outcome measures for use in randomised controlled trials in patients with systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Lupus Science Medicine*. 2020;7(1):e000373.
122. Jolly M, Pickard AS, Wilke C, Mikolaitis RA, Teh LS, McElhone K, et al. Lupus-specific health outcome measure for US patients: the LupusQoL-US version. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(1):29-33.
123. McElhone K, Abbott J, Shelmerdine J, Bruce IN, Ahmad Y, Gordon C, et al. Development and validation of a disease-specific health-related quality of life measure, the LupusQoL, for adults with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2007;57(6):972-9.
124. Pamuk ON, Onat AM, Donmez S, Mengüs C, Kisacik B. Validity and reliability of the Lupus QoL index in Turkish systemic lupus erythematosus patients. *Lupus*. 2014;24(8):816-21.
125. Anindito B, Hidayat R, Koesnoe S, Dewiasty E. Validity And Reliability Of Lupus Quality Of Life Questionnaire In Patients With Systemic Lupus Erythematosus In Indonesia. *Indonesian Journal of Rheumatology*. 2016;8.
126. Izadi Z, Gandrup J, Katz PP, Yazdany J. Patient-reported outcome measures for use in clinical trials of SLE: a review. *Lupus Sci Med*. 2018;5(1):e000279.
127. Devilliers H, Amoura Z, Besancenot J-F, Bonnotte B, Pasquali J-L, Wahl D, et al. Responsiveness of the 36-item Short Form Health Survey and the Lupus Quality of Life questionnaire in SLE. *Rheumatology*. 2014;54(5):940-9.
128. Ware JE, Jr., Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care*. 1992;30(6):473-83.
129. Strand V, Gladman D, Isenberg D, Petri M, Smolen J, Tugwell P. Endpoints: consensus recommendations from OMERACT IV. *Outcome Measures in Rheumatology*. *Lupus*. 2000;9(5):322-7.
130. Fries JF, Spitz P, Kraines RG, Holman HR. Measurement of patient outcome in arthritis. *Arthritis Rheum*. 1980;23(2):137-45.
131. Bruce B, Fries JF. The Stanford Health Assessment Questionnaire: dimensions and practical applications. *Health and quality of life outcomes*. 2003;1(20).
132. Blackmore MG, Gladman DD, Husted J, Long JA, Farewell VT. Measuring health status in psoriatic arthritis: the Health Assessment Questionnaire and its modification. *J Rheumatol*. 1995;22(5):886-93.

133. Parodis I, Lopez Benavides AH, Zickert A, Pettersson S, Möller S, Welin Henriksson E, et al. The Impact of Belimumab and Rituximab on Health-Related Quality of Life in Patients With Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2019;71(6):811-21.
134. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Secukinumab (Neubewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse (Psoriasis-Arthritis)). 2021. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7322/2021-02-18\\_AM-RL-XII\\_Secukinumab\\_D-576\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7322/2021-02-18_AM-RL-XII_Secukinumab_D-576_TrG.pdf). [Zugriff am: 16.03.2020]
135. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Tofacitinib (Neubewertung nach Fristablauf). 2018. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5381/2018-11-01\\_AM-RL-XII\\_Tofacitinib-erneute-NB\\_D-357\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5381/2018-11-01_AM-RL-XII_Tofacitinib-erneute-NB_D-357_TrG.pdf). [Zugriff am: 16.03.2021]
136. European Medicines Agency (EMA). ICH Topic E 6 (R1) - Guideline for Good Clinical Practice. 2002. Verfügbar unter: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-e6-r1-guideline-good-clinical-practice\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-e6-r1-guideline-good-clinical-practice_en.pdf). [Zugriff am: 19.03.2020]
137. European Medicines Agency (EMA). ICH Topic E 3 - Structure and Content of Clinical Study Reports. 1996. Verfügbar unter: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-e-3-structure-content-clinical-study-reports-step-5\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-e-3-structure-content-clinical-study-reports-step-5_en.pdf). [Zugriff am: 19.03.2020]
138. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden - Version 6.1 vom 24.01. 2022.
139. Karassa FB, Magliano M, Isenberg DA. Suicide attempts in patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2003;62(1):58-60.
140. Maneeton B, Maneeton N, Louthrenoo W. Prevalence and predictors of depression in patients with systemic lupus erythematosus: a cross-sectional study. *Neuropsychiatric disease and treatment*. 2013;9:799-804.
141. Zhang L, Fu T, Yin R, Zhang Q, Shen B. Prevalence of depression and anxiety in systemic lupus erythematosus: a systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry*. 2017;17(1):70.
142. Posner K, Oquendo MA, Gould M, Stanley B, Davies M. Columbia Classification Algorithm of Suicide Assessment (C-CASA): classification of suicidal events in the FDA's pediatric suicidal risk analysis of antidepressants. *The American journal of psychiatry*. 2007;164(7):1035-43.
143. Madan A, Frueh BC, Allen JG, Ellis TE, Rufino KA, Oldham JM, et al. Psychometric Reevaluation of the Columbia-Suicide Severity Rating Scale: Findings From a Prospective, Inpatient Cohort of Severely Mentally Ill Adults. *J Clin Psychiatry*. 2016;77(7):e867-73.
144. Posner K, Brown GK, Stanley B, Brent DA, Yershova KV, Oquendo MA, et al. The Columbia-Suicide Severity Rating Scale: initial validity and internal consistency findings from three multisite studies with adolescents and adults. *Am J Psychiatry*. 2011;168(12):1266-77.

145. Kroenke K, Strine TW, Spitzer RL, Williams JB, Berry JT, Mokdad AH. The PHQ-8 as a measure of current depression in the general population. *J Affect Disord.* 2009;114(1-3):163-73.
146. Spitzer RL, Kroenke K, Williams JB. Validation and utility of a self-report version of PRIME-MD: the PHQ primary care study. *Primary Care Evaluation of Mental Disorders. Patient Health Questionnaire. Jama.* 1999;282(18):1737-44.
147. Spitzer RL, Williams JB, Kroenke K, Hornyak R, McMurray J. Validity and utility of the PRIME-MD patient health questionnaire in assessment of 3000 obstetric-gynecologic patients: the PRIME-MD Patient Health Questionnaire Obstetrics-Gynecology Study. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;183(3):759-69.
148. Martin A, Rief W, Klaiberg A, Braehler E. Validity of the Brief Patient Health Questionnaire Mood Scale (PHQ-9) in the general population. *Gen Hosp Psychiatry.* 2006;28(1):71-7.
149. Kroenke K, Spitzer RL, Williams JB. The PHQ-9: validity of a brief depression severity measure. *J Gen Intern Med.* 2001;16(9):606-13.
150. Bachen EA, Chesney MA, Criswell LA. Prevalence of mood and anxiety disorders in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis and rheumatism.* 2009;61(6):822-9.
151. Sloan M, Bosley M, Blane M, Holloway L, Barrere C, D’Cruz D, et al. ‘But you don’t look sick’: a qualitative analysis of the LUPUS UK online forum. *Rheumatology International.* 2021;41(4):721-32.
152. Higgins J, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]: The Cochrane Collaboration.* 2011.
153. Ruperto N, Hanrahan LM, Alarcon GS, Belmont HM, Brey RL, Brunetta P, et al. International consensus for a definition of disease flare in lupus. *Lupus.* 2011;20(5):453-62.
154. Isenberg DA, Allen E, Farewell V, D’Cruz D, Alarcón GS, Aranow C, et al. An assessment of disease flare in patients with systemic lupus erythematosus: a comparison of BILAG 2004 and the flare version of SELENA. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(1):54-9.
155. Keene ON, Roger JH, Hartley BF, Kenward MG. Missing data sensitivity analysis for recurrent event data using controlled imputation. *Pharm Stat.* 2014;13(4):258-64.
156. Fleming TR. Addressing missing data in clinical trials. *Ann Intern Med.* 2011;154(2):113-7.
157. Ratitch B, O’Kelly M, Tosiello R. Missing data in clinical trials: from clinical assumptions to statistical analysis using pattern mixture models. *Pharm Stat.* 2013;12(6):337-47.
158. Furie RA, Morand EF, Bruce IN, Manzi S, Kalunian KC, Vital EM, et al. Type I interferon inhibitor anifrolumab in active systemic lupus erythematosus (TULIP-1): a randomised, controlled, phase 3 trial. *The Lancet Rheumatology.* 2019;1(4):e208-e19.
159. Morand EF, Furie R, Tanaka Y, Bruce IN, Askanase AD, Richez C, et al. Trial of anifrolumab in active systemic lupus erythematosus. *New England Journal of Medicine.* 2020;382(3):211-21.
160. ClinicalTrials.gov. NCT02446912 - Titel: Efficacy and Safety of Two Doses of Anifrolumab Compared to Placebo in Adult Subjects With Active Systemic Lupus Erythematosus. 2019. Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02446912>. [Zugriff am: 18.02.2022]
161. EU Clinical Trials Register. 2014-004633-96 - Titel: A Multicentre, Randomised, Double-blind, Placebo-controlled, Phase 3 Study Evaluating the Efficacy and Safety of

- Two Doses of Anifrolumab in Adult Subjects with Active Systemic Lupus Erythematosus. 2022. Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2014-004633-96](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004633-96). [Zugriff am: 18.02.2022]
162. Ictrp. EUCTR2014-004633-96-GB - Titel: A study to evaluate the efficacy and safety of two doses of Anifrolumab compared to placebo in adult patients with Active Systemic Lupus Erythematosus. 2020. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-004633-96-GB>. [Zugriff am: 02.02.2022]
163. Ictrp. PER-062-15 - Titel: A MULTICENTRE, RANDOMISED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, PHASE 3 STUDY EVALUATING THE EFFICACY AND SAFETY OF TWO DOSES OF ANIFROLUMAB IN ADULT SUBJECTS WITH ACTIVE SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS. 2021. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-062-15>. [Zugriff am: 02.02.2022]
164. ClinicalTrials.gov. NCT02446899 - Titel: Efficacy and Safety of Anifrolumab Compared to Placebo in Adult Subjects With Active Systemic Lupus Erythematosus. 2020. Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02446899>. [Zugriff am: 18.02.2022]
165. EU Clinical Trials Register. 2014-004632-19 - Titel: A Multicentre, Randomised, Double-blind, Placebo-controlled, Phase 3 Study Evaluating the Efficacy and Safety of Anifrolumab in Adult Subjects with Active Systemic Lupus Erythematosus. 2022. Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2014-004632-19](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004632-19). [Zugriff am: 18.02.2022]
166. Ictrp. NCT02446899 - Titel: Efficacy and Safety of Anifrolumab Compared to Placebo in Adult Subjects With Active Systemic Lupus Erythematosus. 2020. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02446899>. [Zugriff am: 02.02.2022]
167. Ictrp. JPRN-JapicCTI-153064 - Titel: TULIP. 2021. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-153064>. [Zugriff am: 02.02.2022]
168. Ictrp. EUCTR2014-004632-19-CZ - Titel: A study to evaluate the efficacy and safety of Anifrolumab compared to placebo in adult patients with Active Systemic Lupus Erythematosus. 2020. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-004632-19-CZ>. [Zugriff am: 02.02.2022]
169. ClinicalTrials.gov. NCT01438489 - Titel: A Study of the Efficacy and Safety of MEDI-546 in Systemic Lupus Erythematosus. 2016. Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01438489>. [Zugriff am: 18.02.2022]
170. EU Clinical Trials Register. 2011-004296-36 - Titel: A Phase 2, Randomized Study to Evaluate the Efficacy and Safety of MEDI-546 in Subjects with Systemic Lupus Erythematosus. 2022. Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2011-004296-36](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004296-36). [Zugriff am: 18.02.2022]
171. Ictrp. NCT01438489 - Titel: A Study of the Efficacy and Safety of MEDI-546 in Systemic Lupus Erythematosus. 2017. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01438489>. [Zugriff am: 02.02.2022]
172. Ictrp. CTRI/2012/12/003190 - Titel: A clinical trial to check the efficacy and safety of MEDI-546 (Study drug) in subjects with Systemic Lupus Erythematosus. 2021.

- Verfügbar unter:  
<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2012/12/003190>. [Zugriff am: 02.02.2022]
173. Ictrp. PER-021-12 - Titel: A PHASE 2, RANDOMIZED STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF MEDI-546 IN SUBJECTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS. 2021. Verfügbar unter:  
<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-021-12>. [Zugriff am: 02.02.2022]
174. ClinicalTrials.gov. NCT02794285 - Titel: Long Term Safety of Anifrolumab in Adult Subjects With Active Systemic Lupus Erythematosus. 2022. Verfügbar unter:  
<https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02794285>. [Zugriff am: 18.02.2022]
175. EU Clinical Trials Register. 2016-000625-39 - Titel: A Multicentre, Randomised, Double-blind, Placebo-Controlled Phase 3 Extension Study to Characterise the Long-term Safety and Tolerability of Anifrolumab in Adult Subjects with Active Systemic Lupus Erythematosus. 2022. Verfügbar unter:  
<https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-000625-39>. [Zugriff am: 18.02.2022]
176. Ictrp. EUCTR2016-000625-39-HU - Titel: A study to characterize the safety and tolerability of Anifrolumab in adult patients with Systemic Lupus Erythematosus. 2019. Verfügbar unter:  
<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000625-39-HU>. [Zugriff am: 02.02.2022]
177. Ictrp. JPRN-JapicCTI-173544 - Titel: TULIP SLE LTE. 2020. Verfügbar unter:  
<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-173544>. [Zugriff am: 02.02.2022]
178. Ictrp. PER-013-17 - Titel: A MULTICENTRE, RANDOMISED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED PHASE 3 EXTENSION STUDY TO CHARACTERISE THE LONG-TERM SAFETY AND TOLERABILITY OF ANIFROLUMAB IN ADULT SUBJECTS WITH ACTIVE SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS. 2021. Verfügbar unter:  
<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-013-17>. [Zugriff am: 02.02.2022]
179. AstraZeneca. Clinical Study Report - A Multicentre, Randomised, Double-blind, Placebo-controlled, Phase 3 Study Evaluating the Efficacy and Safety of Two Doses of Anifrolumab in Adult Subjects with Active Systemic Lupus Erythematosus (TULIP-1). 2019.
180. AstraZeneca. Clinical Study Report - A Multicentre, Randomised, Double-blind, Placebo-controlled, Phase 3 Study Evaluating the Efficacy and Safety of Anifrolumab in Adult Subjects with Active Systemic Lupus Erythematosus (TULIP-2). 2019.
181. AstraZeneca (MedImmune). Clinical Study Report - A Phase 2, Randomized Study to Evaluate the Efficacy and Safety of MEDI-546 in Subjects with Systemic Lupus Erythematosus. 2015.
182. AstraZeneca. Interim Clinical Study Report - A Multicentre, Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled Phase 3 Extension Study to Characterise the Long-term Safety and Tolerability of Anifrolumab in Adult Subjects with Active Systemic Lupus Erythematosus. 2020.
183. AstraZeneca. TULIP-1 - Clinical Study Report Appendix 12.1.1. Protocol and Protocol Amendments. 2016.
184. AstraZeneca. TULIP-1 - Clinical Study Report Appendix 12.1.9. Documentation of Statistical Methods and Supporting Statistical Analysis. 2018.

185. AstraZeneca. TULIP-2 - Clinical Study Report Appendix 12.1.1. Protocol and Protocol Amendments. 2019.
186. AstraZeneca. TULIP-2 - Clinical Study Report Appendix 12.1.9. Documentation of Statistical Methods and Supporting Statistical Analysis. 2019.
187. AstraZeneca. MUSE- Appendix 16.1.1. Protocol and Protocol Amendments. 2014.
188. AstraZeneca. MUSE - Appendix 16.1.9. Documentation of Statistical Methods. 2014.
189. Cella D, Eton DT, Lai JS, Peterman AH, Merkel DE. Combining anchor and distribution-based methods to derive minimal clinically important differences on the Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT) anemia and fatigue scales. *J Pain Symptom Manage.* 2002;24(6):547-61.
190. AstraZeneca. Statistical Analysis Plan 3.0 - A Multicentre, Randomised, Double-blind, Placebo-controlled, Phase 3 Study Evaluating the Efficacy and Safety of Two Doses of Anifrolumab in Adult Subjects with Active Systemic Lupus Erythematosus (TULIP-1). 2018.
191. AstraZeneca. Zusatzanalysen für das Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Anifrolumab (Saphnelo®) - Anwendungsgebiet A - Studien TULIP-1, TULIP-2 und MUSE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente. 2022.
192. AstraZeneca. Zusatzanalysen für das Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Anifrolumab (Saphnelo®) - Anwendungsgebiet A - Studien TULIP-1, TULIP-2 und MUSE, ITT-Population. 2022.
193. AstraZeneca. Ergänzende Analysen der Studien TULIP-1, TULIP-2, MUSE und TULIP SLE LTE zur Vorlage bei der EMA. 2022.
194. AstraZeneca. TULIP SLE LTE - Clinical Study Protocol. 2017.
195. AstraZeneca. TULIP SLE LTE - Statistical Analysis Plan. 2020.
196. AstraZeneca. Zusatzanalysen für das Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Anifrolumab (Saphnelo®) - Anwendungsgebiet A - Studie TULIP SLE LTE, ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente. 2022.
197. AstraZeneca. Zusatzanalysen für das Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Anifrolumab (Saphnelo®) - Anwendungsgebiet A - Studie TULIP SLE LTE, ITT-Population. 2022.
198. Navarra SV, Guzmán RM, Gallacher AE, Hall S, Levy RA, Jimenez RE, et al. Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2011;377(9767):721-31.
199. Wallace DJ, Stohl W, Furie RA, Lisse JR, McKay JD, Merrill JT, et al. A phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2009;61(9):1168-78.
200. GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V - Modul 4 A - Belimumab (Benlysta) 2012. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-97/2011-01-27\\_Modul4A\\_Belimumab.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-97/2011-01-27_Modul4A_Belimumab.pdf). [Zugriff am: 18.01.2022]
201. ClinicalTrials.gov. NCT00424476 - Titel: A Study of Belimumab in Subjects With Systemic Lupus Erythematosus (SLE) (BLISS-52). 2016. Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00424476>. [Zugriff am: 02.02.2022]
202. Ictrp. NCT00424476 - Titel: A Study of Belimumab in Subjects With Systemic Lupus Erythematosus (SLE) BLISS-52. 2017. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00424476>. [Zugriff am: 02.02.2022]

203. Ictrp. ACTRN12607000327482 - Titel: A Study of Belimumab, a Fully Human Monoclonal Anti-BLyS Antibody, in Subjects With Systemic Lupus Erythematosus (SLE). 2020. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12607000327482>. [Zugriff am: 02.02.2022]
204. Ictrp. PER-037-07 - Titel: A Study of Belimumab in Subjects With Systemic Lupus Erythematosus (SLE) (BLISS-52). 2021. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-037-07>. [Zugriff am: 02.02.2022]
205. ClinicalTrials.gov. NCT00410384 - Titel: A Study of Belimumab in Subjects With Systemic Lupus Erythematosus (BLISS-76). 2017. Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00410384>. [Zugriff am: 02.02.2022]
206. EU Clinical Trials Register. 2006-005177-21 - Titel: A Phase 3, Multi-Center, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled 76 week Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Belimumab (HGS1006, LymphoStat-B™), a Fully Human Monoclonal Anti-BLyS Antibody, in Subjects with Systemic Lupus Erythematosus (SLE) 2007. Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2006-005177-21](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005177-21). [Zugriff am: 02.02.2022]
207. Ictrp. NCT00410384 - Titel: A Study of Belimumab in Subjects With Systemic Lupus Erythematosus BLISS-76. 2017. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00410384>. [Zugriff am: 02.02.2022]
208. Ictrp. EUCTR2006-005177-21-GB - Titel: A Phase 3, Multi-Center, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled 76 week Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Belimumab (HGS1006, LymphoStat-B™), a Fully Human Monoclonal Anti-BLyS Antibody, in Subjects with Systemic Lupus Erythematosus (SLE) - BLISS-76. 2019. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-005177-21-GB>. [Zugriff am: 02.02.2022]
209. ClinicalTrials.gov. NCT00071487 - Titel: Safety and Efficacy Study of LymphoStat-B (Belimumab) in Subjects With Systemic Lupus Erythematosus (SLE). 2013. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00071487>. [Zugriff am: 18.02.2022]
210. Ictrp. NCT00071487 - Titel: Safety and Efficacy Study of LymphoStat-B (Belimumab) in Subjects With Systemic Lupus Erythematosus (SLE). 2017. Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/?TrialID=NCT00071487>. [Zugriff am: 18.02.2022]
211. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Zusammenfassende Dokumentation über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Belimumab. 2012. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2102/2012-08-02\\_AM-RL-XII\\_Belimumab\\_ZD.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2102/2012-08-02_AM-RL-XII_Belimumab_ZD.pdf). [Zugriff am: 18.01.2022]
212. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Belimumab. 2012. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1543/2012-08-02\\_AM-RL-XII\\_Belimumab\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1543/2012-08-02_AM-RL-XII_Belimumab_BAnz.pdf). [Zugriff am: 18.01.2022]
213. GlaxoSmithKline (Ireland) Limited. Fachinformation Benlysta 120 mg/400 mg - Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats. Stand: April 2021.



214. AstraZeneca. Adjustierter indirekter Vergleich von Anifrolumab gegenüber Belimumab anhand der Studien TULIP-1, TULIP-2, MUSE, BLISS-52 und BLISS-76. 2022.
215. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses, zuletzt geändert durch den Beschluss vom 4. November 2021, in Kraft getreten am 9. Dezember 2021. 2021.
216. Anghel LA, Farcas AM, Oprean RN. Medication adherence and persistence in patients with autoimmune rheumatic diseases: a narrative review. *Patient Prefer Adherence*. 2018;12:1151-66.
217. Chehab G, Sauer GM, Richter JG, Brinks R, Willers R, Fischer-Betz R, et al. Medical adherence in patients with systemic lupus erythematosus in Germany: predictors and reasons for non-adherence - a cross-sectional analysis of the LuLa-cohort. *Lupus*. 2018;27(10):1652-60.
218. van Mierlo T, Fournier R, Ingham M. Targeting Medication Non-Adherence Behavior in Selected Autoimmune Diseases: A Systematic Approach to Digital Health Program Development. *PLoS One*. 2015;10(6):e0129364.
219. Yavuz S, Lipsky PE. Current Status of the Evaluation and Management of Lupus Patients and Future Prospects. *Frontiers in medicine*. 2021;8:682544-.
220. Zonana-Nacach A, Barr SG, Magder LS, Petri M. Damage in systemic lupus erythematosus and its association with corticosteroids. *Arthritis Rheum*. 2000;43(8):1801-8.
221. Samotij D, Reich A. Biologics in the Treatment of Lupus Erythematosus: A Critical Literature Review. *Biomed Res Int*. 2019;2019:8142368.
222. Steiman AJ, Urowitz MB, Ibañez D, Papneja A, Gladman DD. Prolonged Clinical Remission in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *The Journal of Rheumatology*. 2014;41(9):1808-16.
223. Zen M, Iaccarino L, Gatto M, Bettio S, Nalotto L, Ghirardello A, et al. Prolonged remission in Caucasian patients with SLE: prevalence and outcomes. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2015;74(12):2117-22.
224. Zayat AS, Md Yusof MY, Wakefield RJ, Conaghan PG, Emery P, Vital EM. The role of ultrasound in assessing musculoskeletal symptoms of systemic lupus erythematosus: a systematic literature review. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2016;55(3):485-94.
225. Kaul A, Gordon C, Crow MK, Touma Z, Urowitz MB, van Vollenhoven R, et al. Systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:16039.

**Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche**

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

<b>Datenbankname</b>	EMBASE	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	07.11.2016	
<b>Zeitsegment</b>	1974 to 2016 November 04	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle <sup>26</sup> ] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

<sup>26</sup> Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

**Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

Tabelle 4-354 (Anhang): Suchstrategie Embase Classic+Embase

<b>Datenbankname</b>	Embase Classic+Embase 1947 to 2022 February 01 [emczd];	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	02.02.2022	
<b>Zeitsegment</b>	1947 to 2022 February 01	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong et al. (2006)	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	anifrolumab.mp. or exp anifrolumab/	303
2	(MEDI 546 or MEDI546).mp.	32
3	1326232-46-5.rn.	269
4	1 or 2 or 3	316
5	exp systemic lupus erythematosus/	108.175
6	systemic lupus erythemat*.mp.	119.975
7	SLE.mp.	64.135
8	5 or 6 or 7	129.355
9	(random* or double-blind*).tw. or placebo*.mp.	2.040.668
10	4 and 8 and 9	119

Tabelle 4-355 (Anhang): Suchstrategie MEDLINE® and Epub Ahead of Print, In-Process &amp; Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions®

<b>Datenbankname</b>	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions(R) 1946 to February 01, 2022 [ppezv];	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	02.02.2022	
<b>Zeitsegment</b>	1946 to February 01, 2022	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong et al. (2006)	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	anifrolumab.mp.	84
2	(MEDI 546 or MEDI546).mp.	6
3	1326232-46-5.mp.	0
4	1 or 2 or 3	84
5	exp Lupus Erythematosus, Systemic/	63.431
6	systemic lupus erythemat*.mp.	55.857
7	SLE.mp.	37.202
8	5 or 6 or 7	81.450

#	Suchbegriffe	Ergebnis
9	(randomi#ed or placebo).mp. or randomi#ed controlled trial.pt.	1.044.813
10	4 and 8 and 9	31

Tabelle 4-356 (Anhang): Suchstrategie *Cochrane Central Register of Controlled Trials*

<b>Datenbankname</b>	EBM Reviews - <i>Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> December 2021 [cctr];	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	02.02.2022	
<b>Zeitsegment</b>	December 2021	
<b>Suchfilter</b>	keine	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	anifrolumab.mp.	96
2	(MEDI 546 or MEDI546).mp.	16
3	1326232-46-5.mp.	1
4	1 or 2 or 3	102
5	exp Lupus Erythematosus, Systemic/	1.127
6	systemic lupus erythemat*.mp.	2.648
7	SLE.mp.	2.265
8	5 or 6 or 7	3.353
9	4 and 8	94

#### Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

##### Suche nach RCT für indirekte Vergleiche mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die Suchstrategie nach RCT für indirekte Vergleiche mit dem zu bewertenden Arzneimittel entspricht der Suchstrategie nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Anhang 4-A1.

**Suche nach RCT für indirekte Vergleiche mit der zVT Belimumab**

Tabelle 4-357 (Anhang): Suchstrategie Embase Classic+Embase

<b>Datenbankname</b>	Embase Classic+Embase 1947 to 2022 February 01 [emczd];	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	02.02.2022	
<b>Zeitsegment</b>	1947 to 2022 February 01	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	exp systemic lupus erythematosus/	108.175
2	(systemic lupus erythemat* or SLE).mp.	129.354
3	1 or 2	129.355
4	exp belimumab/	3.031
5	(Belimumab or Benlysta).mp.	3.144
6	(LymphoStat-B or LymphoStatB).mp.	106
7	(gsk-1550188 or gsk1550188).mp.	1
8	(HGS-1006 or HGS1006).mp.	3
9	356547-88-1.rn.	2.747
10	4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9	3.146
11	random*.tw. or placebo*.mp. or double-blind*.tw.	2.040.668
12	3 and 10 and 11	659

Tabelle 4-358 (Anhang): Suchstrategie MEDLINE® and Epub Ahead of Print, In-Process &amp; Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions®

<b>Datenbankname</b>	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions(R) 1946 to February 01, 2022 [ppezv];	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	02.02.2022	
<b>Zeitsegment</b>	1946 to February 01, 2022	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	exp Lupus Erythematosus, Systemic/	63.431
2	(systemic lupus erythemat* or SLE).mp.	61.651
3	1 or 2	81.450
4	(Belimumab or Benlysta).mp.	832

#	Suchbegriffe	Ergebnis
5	(LymphoStat-B or LymphoStatB).mp.	8
6	(gsk-1550188 or gsk1550188).mp.	0
7	(HGS-1006 or HGS1006).mp.	0
8	356547-88-1.mp.	1
9	4 or 5 or 6 or 7 or 8	835
10	randomi#ed controlled trial.pt. or randomi#ed.mp. or placebo.mp.	1.044.813
11	3 and 9 and 10	178

Tabelle 4-359 (Anhang): Suchstrategie *Cochrane Central Register of Controlled Trials*

<b>Datenbankname</b>	EBM Reviews - <i>Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> December 2021 [cctr];	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	02.02.2022	
<b>Zeitsegment</b>	December 2021	
<b>Suchfilter</b>	Kein Filter verwendet	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Lupus Erythematosus, Systemic/	1.127
2	(systemic lupus erythemat* or SLE).mp.	3.089
3	1 or 2	3.353
4	(Belimumab or Benlysta).mp.	275
5	(Lymphostat-B or LymphostatB).mp.	11
6	(gsk-1550188 or gsk1550188).mp.	16
7	(HGS-1006 or HGS1006).mp.	23
8	356547-88-1.mp.	13
9	4 or 5 or 6 or 7 or 8	277
10	3 and 9	207

**Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken**

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

<b>Studienregister/ Studienergebnisdatenbank</b>	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a>
<b>Datum der Suche</b>	07.11.2016
<b>Eingabeoberfläche</b>	Standard Search
<b>Suchstrategie</b>	linagliptin OR BI 1356
<b>Treffer</b>	169

**Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

<b>Studienregister/ Studienergebnisdatenbank</b>	Clinicaltrials.gov
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://www.clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced">https://www.clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced</a>
<b>Datum der Suche</b>	02.02.2022
<b>Eingabeoberfläche</b>	Advanced Search
<b>Suchstrategie</b>	Anifrolumab OR MEDI-546 OR MEDI546 OR MEDI 546 OR 1326232-46-5 [intervention]
<b>Treffer</b>	17

<b>Studienregister/ Studienergebnisdatenbank</b>	EU Clinical Trials Register
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search</a>
<b>Datum der Suche</b>	02.02.2022
<b>Eingabeoberfläche</b>	Standard Search
<b>Suchstrategie</b>	Anifrolumab OR MEDI-546 OR MEDI546 OR (MEDI 546) OR 1326232-46-5
<b>Treffer</b>	10

<b>Studienregister/ Studienergebnisdatenbank</b>	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (WHO ICTRP)
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://apps.who.int/trialsearch/">https://apps.who.int/trialsearch/</a>
<b>Datum der Suche</b>	02.02.2022
<b>Eingabeoberfläche</b>	Standard Search
<b>Suchstrategie</b>	Anifrolumab OR MEDI-546 OR MEDI546 OR MEDI 546 OR 1326232-46-5
<b>Treffer</b>	<b>59 Treffer für 32 Studien</b>

#### Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

##### Suche nach RCT für indirekte Vergleiche mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die Suchstrategie nach RCT für indirekte Vergleiche mit dem zu bewertenden Arzneimittel entspricht der Suchstrategie nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Anhang 4-B1.

##### Suche nach RCT für indirekte Vergleiche mit der zVT Belimumab

<b>Studienregister/ Studienergebnisdatenbank</b>	Clinicaltrials.gov
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://www.clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced">https://www.clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced</a>
<b>Datum der Suche</b>	02.02.2022
<b>Eingabeoberfläche</b>	Advanced Search
<b>Suchstrategie</b>	Belimumab OR Benlysta OR LymphoStat-B OR GSK1550188 OR HGS1006 OR 356547-88-1 [intervention]
<b>Treffer</b>	<b>79</b>

<b>Studienregister/ Studienergebnisdatenbank</b>	EU Clinical Trials Register
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search</a>
<b>Datum der Suche</b>	02.02.2022
<b>Eingabeoberfläche</b>	Standard Search
<b>Suchstrategie</b>	Belimumab OR Benlysta OR LymphoStat-B OR GSK1550188 OR (GSK 1550188) OR GSK-1550188 HGS1006 OR 356547-88-1
<b>Treffer</b>	<b>33</b>



<b>Studienregister/ Studienergebnisdatenbank</b>	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (WHO ICTRP)
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://apps.who.int/trialsearch/">https://apps.who.int/trialsearch/</a>
<b>Datum der Suche</b>	02.02.2022
<b>Eingabeoberfläche</b>	Standard Search
<b>Suchstrategie</b>	Belimumab OR Benlysta OR LymphoStat-B OR GSK1550188 OR (GSK 1550188) OR GSK-1550188 OR HGS1006 OR 356547-88-1
<b>Treffer</b>	<b>197 Treffer für 113 Studien</b>

**Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht zutreffend.

### Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

#### Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Liste der im Volltext ausgeschlossenen Studien

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund
1.	Anonymous. 2021. Anifrolumab (Saphnelo) for systemic lupus erythematosus. Medical Letter on Drugs & Therapeutics. 63(1633):146-147	A7 Publikationstyp

#### Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

##### Suche nach RCT für indirekte Vergleiche mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die Liste der im Volltext ausgeschlossenen Studien der Suche nach RCT für indirekte Vergleiche mit dem zu bewertenden Arzneimittel entspricht der Liste in Anhang 4-C1.

##### Suche nach RCT für indirekte Vergleiche mit der zVT Belimumab

Liste der im Volltext ausgeschlossenen Studien

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund
1.	Ginzler E, Guedes Barbosa LS, D'Cruz D, Furie R, Maksimowicz-McKinnon K, Oates J, et al. 2022. Phase III/IV, Randomized, Fifty-Two-Week Study of the Efficacy and Safety of Belimumab in Patients of Black African Ancestry With Systemic Lupus Erythematosus. Arthritis and Rheumatology. 74(1):112-23.	A7 Publikationstyp
2.	Stohl W, Schwarting A, Okada M, Scheinberg M, Doria A, Hammer AE, Kleoudis C, Groark J, Bass D, Lynn Fox N, Roth D, Gordon D, et al. 2017. Efficacy and Safety of Subcutaneous Belimumab in Systemic Lupus Erythematosus: a Fifty-Two-Week Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study, Arthritis and rheumatology. Vol.(no pagination)	A7 Publikationstyp

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund
3.	Zhang F., Bae S.-C., Bass D., Chu M., Egginton S., Gordon D., Roth D.A., Zheng J., Tanaka Y., (et al.), 2018, A pivotal phase III, randomised, placebo-controlled study of belimumab in patients with systemic lupus erythematosus located in China, Japan and South Korea., <i>Annals of the rheumatic diseases</i> . 77(3) (pp 355-363)	A7 Publikationstyp

**Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht zutreffend.

#### Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträge auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

#### Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-360 (Anhang): Übersicht der ausgeschlossenen Studien aus der Studienregistersuche zum zu bewertenden Arzneimittel

Register	Trefferzahl entsprechend Anhang 4-B	Ausgeschlossene Registereinträge Anhang 4-D	Eingeschlossene Registereinträge Tabelle 4-8
ClinicalTrials.gov	17	13 (Laufende Nr. 1-13)	4
EU-CTR	10	6 (Laufende Nr. 14-19)	4
ICTRP	32	21 (Laufende Nr. 20-40)	11
Gesamt	$\Sigma=59$	$\Sigma=40$	$\Sigma=19$

Tabelle 4-361 (Anhang): Ausgeschlossene Studien aus der Studienregistersuche zum zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
<b>Clinicaltrials.gov</b>			
(1)	NCT00930683	A Study to Evaluate Safety and Tolerability of Multiple Doses of MEDI-546 in Adult Subjects With Scleroderma. ClinicalTrials.gov. 2012. [Zugriffsdatum: 02.02.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00930683">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00930683</a>	A1 Patientenpopulation
(2)	NCT01559090	Safety and Tolerability of Intravenous Dose of MEDI-546 in Japanese Subjects With Systemic Lupus Erythematosus.. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 02.02.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01559090">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01559090</a>	A5 Studientyp
(3)	NCT01753193	An Open-label Study to Evaluate the Long-term Safety of MEDI-546, for the Treatment of SLE, in Adults. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 02.02.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01753193">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01753193</a>	A5 Studientyp
(4)	NCT02547922	Safety and Efficacy of Two Doses of Anifrolumab Compared to Placebo in Adult Subjects With Active Proliferative Lupus Nephritis. ClinicalTrials.gov. 2021.	A1 Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		[Zugriffsdatum: 02.02.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02547922">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02547922</a>	
(5)	NCT02601625	A Study to Assess the Pharmacokinetics and Safety of Single Doses of Anifrolumab in Healthy Subjects. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 02.02.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02601625">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02601625</a>	A1 Patientenpopulation
(6)	NCT02962960	A Study to Characterize the Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Safety of Anifrolumab in Adult Type I Interferon Test High Systemic Lupus Erythematosus Subject With Active Skin Manifestations. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 02.02.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02962960">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02962960</a>	A2 Intervention
(7)	NCT03435601	A Study to Target the Type I IFN Receptor by Administering Anifrolumab in RA Patients With a High IFN Signature (TarIFNiRA). ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 02.02.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03435601">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03435601</a>	A1 Patientenpopulation
(8)	NCT04726553	Nature of Anifrolumab Impact on Vaccine-Emergent Immunity in SLE. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 02.02.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04726553">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04726553</a>	A5 Studientyp
(9)	NCT04750057	Anifrolumab Early Access Program. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 02.02.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04750057">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04750057</a>	A5 Studientyp
(10)	NCT04877691	Subcutaneous Anifrolumab in Adult Patients With Systemic Lupus Erythematosus. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 02.02.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04877691">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04877691</a>	A2 Intervention
(11)	NCT04931563	Anifrolumab Asian PhIII Efficacy Study for Systemic Lupus Erythematosus (SLE). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 02.02.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04931563">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04931563</a>	A7 Publikationstyp
(12)	NCT05001698	Anifrolumab PK Study for Systemic Lupus Erythematosus (SLE). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 02.02.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05001698">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05001698</a>	A5 Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(13)	NCT05138133	Phase 3 Study of Anifrolumab in Adult Patients With Active Proliferative Lupus Nephritis. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 02.02.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05138133">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05138133</a>	A1 Patientenpopulation
<b>EU-CTR</b>			
(14)	2012-004619-30	A Phase 2, Open-label Extension Study to Evaluate Long-term Safety of MEDI-546 in Adults with Systemic Lupus Erythematosus. EU Clinical Trials Register. 2013. [Zugriffsdatum: 02.02.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004619-30">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004619-30</a>	A5 Studientyp
(15)	2015-001442-29	A Multicentre, Randomised, Double-blind, Placebo-controlled, Phase 2 Study Evaluating the Efficacy and Safety of Anifrolumab in Adult Subjects with Active Proliferative Lupus Nephritis. EU Clinical Trials Register. 2015. [Zugriffsdatum: 02.02.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001442-29">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001442-29</a>	A1 Patientenpopulation
(16)	2016-003246-93	A Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Phase 2 Study Characterizing the Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Safety of Anifrolumab following subcutaneous administration in [...]. EU Clinical Trials Register. 2016. [Zugriffsdatum: 02.02.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003246-93">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003246-93</a>	A2 Intervention
(17)	2017-001717-92	A randomised, double-blind, placebo-controlled Phase II study to target the type I IFN receptor by administrating Anifrolumab in RA patients with a high IFN signature (TarIFNiRA). EU Clinical Trials Register. 2017. [Zugriffsdatum: 02.02.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001717-92">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001717-92</a>	A1 Patientenpopulation
(18)	2020-004529-22	A Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Phase 3 Study Evaluating the Efficacy and Safety of Subcutaneous Anifrolumab in Adult Patients with Systemic Lupus Erythematosus. EU Clinical Trials Register. 2021. [Zugriffsdatum: 02.02.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004529-22">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004529-22</a>	A2 Intervention
(19)	2021-002862-42	A Multicenter Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Anifrolumab in Adult Patients with Active Proliferative Lupus Nephritis. EU Clinical Trials Register. 2021. [Zugriffsdatum: 02.02.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-002862-42">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-002862-42</a>	A1 Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
<b>ICTRP</b>			
(20)	EUCTR2015-001442-29-BE	Safety and Efficacy of Two Doses of Anifrolumab Compared to Placebo in Adult Subjects with Active Proliferative Lupus Nephritis. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 02.02.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-001442-29-BE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-001442-29-BE</a>	A1 Patientenpopulation
(21)	EUCTR2015-001442-29-HU	Safety and Efficacy of Two Doses of Anifrolumab Compared to Placebo in Adult Subjects with Active Proliferative Lupus Nephritis. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 02.02.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-001442-29-HU">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-001442-29-HU</a>	A1 Patientenpopulation
(22)	EUCTR2016-003246-93-PL	The purpose of this study is to investigate how a new experimental medication called anifrolumab is distributed in the body when given as subcutaneous (under the skin) injections to subjects with the autoimmune disease called Systemic Lupus Erythematosus (SLE), also known as Lupus. The study will also explore if anifrolumab may improve Lupus skin symptoms. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.02.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003246-93-PL">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003246-93-PL</a>	A2 Intervention
(23)	EUCTR2016-003246-93-HU	The purpose of this study is to investigate how a new experimental medication called anifrolumab is distributed in the body when given as subcutaneous (under the skin) injections to subjects with the autoimmune disease called Systemic Lupus Erythematosus (SLE), also known as Lupus. The study will also explore if anifrolumab may improve Lupus skin symptoms. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 02.02.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003246-93-HU">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003246-93-HU</a>	A2 Intervention
(24)	EUCTR2017-001717-92-AT	A randomised, double-blind, placebo-controlled Phase II study to target the type I IFN receptor by administrating Anifrolumab in patients with rheumatoid arthritis who have a high interferon signature (TarIFNiRA). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 02.02.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001717-92-AT">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001717-92-AT</a>	A1 Patientenpopulation
(25)	EUCTR2020-004529-22-HU	Subcutaneous Anifrolumab in Adult Patients with Systemic Lupus Erythematosus. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 02.02.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-004529-22-HU">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-004529-22-HU</a>	A2 Intervention
(26)	JPRN-JapicCTI-121827	A Phase 2, Multicenter, Open-label, Dose-escalation Study to Evaluate the Safety and Tolerability of Intravenous Dose of MEDI-546, a Human Monoclonal Antibody Directed Against Type I Interferon Receptor (IFNAR), in Japanese Subjects With Active Systemic Lupus Erythematosus (SLE). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 02.02.2022]. Verfügbar unter:	A5 Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		<a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-121827">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-121827</a>	
(27)	NCT00930683	A Study to Evaluate Safety and Tolerability of Multiple Doses of MEDI-546 in Adult Subjects With Scleroderma. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.02.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00930683">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00930683</a>	A1 Patientenpopulation
(28)	NCT01559090	Safety and Tolerability of Intravenous Dose of MEDI-546 in Japanese Subjects With Systemic Lupus Erythematosus. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 02.02.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01559090">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01559090</a>	A5 Studientyp
(29)	NCT01753193	An Open-label Study to Evaluate the Long-term Safety of MEDI-546, for the Treatment of SLE, in Adults. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 02.02.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01753193">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01753193</a>	A5 Studientyp
(30)	NCT02547922	Safety and Efficacy of Two Doses of Anifrolumab Compared to Placebo in Adult Subjects With Active Proliferative Lupus Nephritis. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 02.02.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02547922">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02547922</a>	A1 Patientenpopulation
(31)	NCT02601625	A Study to Assess the Pharmacokinetics and Safety of Single Doses of Anifrolumab in Healthy Subjects. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 02.02.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02601625">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02601625</a>	A1 Patientenpopulation
(32)	NCT02962960	A Study to Characterize the Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Safety of Anifrolumab in Adult Type I Interferon Test High Systemic Lupus Erythematosus Subject With Active Skin Manifestations. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 02.02.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02962960">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02962960</a>	A2 Intervention
(33)	NCT03435601	A Study to Target the Type I IFN Receptor by Administering Anifrolumab in RA Patients With a High IFN Signature (TarIFNiRA). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 02.02.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03435601">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03435601</a>	A1 Patientenpopulation
(34)	NCT04726553	Nature of Anifrolumab Impact on Vaccine-Emergent Immunity in SLE. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 02.02.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04726553">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04726553</a>	A5 Studientyp



Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(35)	NCT04750057	Anifrolumab Early Access Program. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 02.02.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04750057">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04750057</a>	A5 Studientyp
(36)	NCT04877691	Subcutaneous Anifrolumab in Adult Patients With Systemic Lupus Erythematosus. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 02.02.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04877691">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04877691</a>	A2 Intervention
(37)	NCT04931563	Anifrolumab Asian PhIII Efficacy Study for Systemic Lupus Erythematosus (SLE). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 02.02.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04931563">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04931563</a>	A7 Publikationstyp
(38)	NCT05001698	Anifrolumab PK Study for Systemic Lupus Erythematosus (SLE). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 02.02.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05001698">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05001698</a>	A5 Studientyp
(39)	PER-038-13	A PHASE 2, OPEN-LABEL EXTENSION STUDY TO EVALUATE LONG-TERM SAFETY OF MEDI-546 IN ADULTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 02.02.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-038-13">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-038-13</a>	A2 Intervention
(40)	PER-074-15	A MULTICENTRE, RANDOMISED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, PHASE 2 STUDY EVALUATING THE EFFICACY AND SAFETY OF ANIFROLUMAB IN ADULT SUBJECTS WITH ACTIVE PROLIFERATIVE LUPUS NEPHRITIS. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 02.02.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-074-15">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-074-15</a>	A1 Patientenpopulation

## Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

### Suche nach RCT für indirekte Vergleiche mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die Liste der ausgeschlossenen Studien für die Registersuche nach RCT für indirekte Vergleiche mit dem zu bewertenden Arzneimittel entspricht der Liste der ausgeschlossenen Studien für die Registersuche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Anhang 4-D1.

**Suche nach RCT für indirekte Vergleiche mit der zVT Belimumab**

Tabelle 4-362 (Anhang): Übersicht der ausgeschlossenen Studien aus der Studienregistersuche zur zVT Belimumab

Register	Trefferzahl entsprechend Anhang 4-B	Ausgeschlossene Registereinträge Anhang 4-D	Eingeschlossene Registereinträge Tabelle 4-302
ClinicalTrials.gov	79	76 (Laufende Nr. 1-76)	3
EU-CTR	33	32 (Laufende Nr. 77-108)	1
ICTRP	113	107 (Laufende Nr. 109-215)	6
Gesamt	$\Sigma=225$	$\Sigma=215$	$\Sigma=10$

Tabelle 4-363 (Anhang): Ausgeschlossene Studien aus der Studienregistersuche zur zVT Belimumab

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
<b>Clinicaltrials.gov</b>			
(1)	NCT00071812	A Safety and Efficacy Study of LymphoStat-B™ (Monoclonal Anti-BLyS Antibody) in Subjects With Rheumatoid Arthritis (RA). ClinicalTrials.gov. 2013. [Zugriffsdatum: 02.02.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00071812">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00071812</a>	A1 Patientenpopulation
(2)	NCT00583362	A Continuation Trial for Subjects With Systemic Lupus Erythematosus That Have Completed Protocol LBSL02. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 02.02.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00583362">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00583362</a>	A5 Studientyp
(3)	NCT00583557	A Continuation Trial for Subjects With Rheumatoid Arthritis That Have Completed Protocol LBRA01. ClinicalTrials.gov. 2013. [Zugriffsdatum: 02.02.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00583557">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00583557</a>	A1 Patientenpopulation
(4)	NCT00657007	Phase 1 Study of Belimumab in Subjects With Systemic Lupus Erythematosus (SLE). ClinicalTrials.gov. 2013. [Zugriffsdatum: 02.02.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00657007">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00657007</a>	A6 Studiendauer
(5)	NCT00712933	A Continuation Trial for Subjects With Lupus That Completed Protocol HGS1006-C1056 or HGS1006-C1057. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 02.02.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00712933">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00712933</a>	A5 Studientyp
(6)	NCT00724867	A Continuation Trial for Subjects With Lupus Who Completed Protocol HGS1006-C1056 in the United States. ClinicalTrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 02.02.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00724867">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00724867</a>	A5 Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(7)	NCT00732940	Phase 2 Study of Belimumab Administered Subcutaneously to Subjects With Systemic Lupus Erythematosus (SLE). ClinicalTrials.gov. 2013. [Zugriffsdatum: 02.02.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00732940">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00732940</a>	A3 Vergleichstherapie
(8)	NCT00931086	Expanded Access Trial of Belimumab Antibody in RA Patients Who Were Previously Treated Under HGS Protocol LBRA99. ClinicalTrials.gov. 2012. [Zugriffsdatum: 02.02.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00931086">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00931086</a>	A5 Studientyp
(9)	NCT01008982	Efficacy and Safety of Belimumab in Primary Sjögren's Syndrome. ClinicalTrials.gov. 2012. [Zugriffsdatum: 02.02.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01008982">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01008982</a>	A1 Patientenpopulation
(10)	NCT01025193	Desensitization With Belimumab in Sensitized Patients Awaiting Kidney Transplant. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 02.02.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01025193">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01025193</a>	A1 Patientenpopulation
(11)	NCT01142011	A Study of Belimumab in Treating Symptomatic Waldenstroms Macroglobulinaemia. ClinicalTrials.gov. 2012. [Zugriffsdatum: 02.02.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01142011">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01142011</a>	A1 Patientenpopulation
(12)	NCT01160666	Efficacy and Safety of Belimumab in Subjects With Primary Sjögren's Syndrome. ClinicalTrials.gov. 2012. [Zugriffsdatum: 02.02.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01160666">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01160666</a>	A1 Patientenpopulation
(13)	NCT01345253	GSK1550188 A 52 Week Study of Belimumab Versus Placebo in the Treatment of Subjects With Systemic Lupus Erythematosus (SLE) Located in Northeast Asia. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 02.02.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01345253">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01345253</a>	A7 Publikationstyp
(14)	NCT01381536	Phase I Study of GSK1550188 in Japanese Subjects With Systemic Lupus Erythematosus (SLE). ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 02.02.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01381536">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01381536</a>	A2 Intervention
(15)	NCT01440361	A Study to Investigate Belimumab for the Treatment of Chronic Immune Thrombocytopenia.. ClinicalTrials.gov. 2014. [Zugriffsdatum: 02.02.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01440361">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01440361</a>	A1 Patientenpopulation
(16)	NCT01480596	The Evaluation of Belimumab in Myasthenia Gravis (MG). ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 02.02.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01480596">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01480596</a>	A1 Patientenpopulation
(17)	NCT01484496	A Study of Belimumab Administered Subcutaneously in Subjects With Systemic Lupus Erythematosus (SLE). ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 02.02.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01484496">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01484496</a>	A7 Publikationstyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(18)	NCT01516450	Japanese phase1 Study of Belimumab (IV vs SC). ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 02.02.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01516450">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01516450</a>	A1 Patientenpopulation
(19)	NCT01532310	Belimumab (BENLYSTA®) Pregnancy Registry. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 02.02.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01532310">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01532310</a>	A5 Studientyp
(20)	NCT01536379	A Study of Belimumab in the Prevention of Kidney Transplant Rejection. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 02.02.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01536379">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01536379</a>	A1 Patientenpopulation
(21)	NCT01583530	Study of Belimumab Administered Subcutaneously to Healthy Subjects. ClinicalTrials.gov. 2013. [Zugriffsdatum: 02.02.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01583530">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01583530</a>	A1 Patientenpopulation
(22)	NCT01597492	A Study to Evaluate the Effect of Belimumab on Vaccine Responses in Subjects With Systemic Lupus Erythematosus (SLE). ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 02.02.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01597492">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01597492</a>	A4 Endpunkte
(23)	NCT01597622	BEL114333, a Continuation Study of BEL113750 in Subjects With Systemic Lupus Erythematosus (SLE) in Northeast Asia, and in Japan Subjects Completing the Open-label Extension of HGS1006-C1115. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 02.02.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01597622">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01597622</a>	A5 Studientyp
(24)	NCT01610492	A Study of Belimumab in Idiopathic Membranous Glomerulonephropathy. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 02.02.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01610492">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01610492</a>	A1 Patientenpopulation
(25)	NCT01632241	Efficacy and Safety of Belimumab in Black Race Patients With Systemic Lupus Erythematosus (SLE). ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 02.02.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01632241">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01632241</a>	A7 Publikationstyp
(26)	NCT01639339	Efficacy and Safety of Belimumab in Patients With Active Lupus Nephritis. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 02.02.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01639339">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01639339</a>	A1 Patientenpopulation
(27)	NCT01649765	Pediatric Lupus Trial of Belimumab Plus Background Standard Therapy. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 02.02.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01649765">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01649765</a>	A1 Patientenpopulation
(28)	NCT01663623	Belimumab in Remission of VASculitis. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 02.02.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01663623">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01663623</a>	A1 Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(29)	NCT01670565	Belimumab for the Treatment of Diffuse Cutaneous Systemic Sclerosis. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 02.02.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01670565">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01670565</a>	A1 Patientenpopulation
(30)	NCT01705977	Belimumab Assessment of Safety in SLE. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 02.02.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01705977">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01705977</a>	A7 Publikationstyp
(31)	NCT01729455	Safety and Effectiveness of BENLYSTA (Belimumab) in Systemic Lupus Erythematosus (SLE) Registry. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 02.02.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01729455">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01729455</a>	A5 Studientyp
(32)	NCT01762852	Efficacy and Safety Study of Intravenous Belimumab Versus Placebo in Subjects With Idiopathic Membranous Nephropathy. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 02.02.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01762852">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01762852</a>	A1 Patientenpopulation
(33)	NCT01858792	A Pooled Analysis of the HGS1006-C1056 (BLISS-52) and HGS1006-C1057 (BLISS-76) Studies. ClinicalTrials.gov. 2013. [Zugriffsdatum: 02.02.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01858792">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01858792</a>	A7 Publikationstyp
(34)	NCT01894360	A Study to Estimate the Relative Bioavailability, Tolerability and Safety of a Single Dose of Belimumab Self-Administered Subcutaneously (SC) by Healthy Subjects. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 02.02.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01894360">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01894360</a>	A1 Patientenpopulation
(35)	NCT01914770	Effectiveness of Belimumab Treatment in a Subpopulation of Systemic Lupus Erythematosus (SLE) Patients: a Pooled Analysis of BLISS-52 and BLISS-76. ClinicalTrials.gov. 2013. [Zugriffsdatum: 02.02.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01914770">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01914770</a>	A7 Publikationstyp
(36)	NCT02119156	Belimumab Treatment Holiday and Treatment Re-start Study in Lupus Patients. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 02.02.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02119156">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02119156</a>	A5 Studientyp
(37)	NCT02124798	A Phase 2B Open-Label, Single-Arm, Repeat-Dose Study to Evaluate the Reliability of an Autoinjector. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 02.02.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02124798">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02124798</a>	A5 Studientyp
(38)	NCT02260934	Rituximab and Belimumab for Lupus Nephritis. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 02.02.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02260934">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02260934</a>	A1 Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(39)	NCT02270970	Evaluation of Belimumab Impact on a BLYS Activity Signature Test in the Absence of Confounding Polypharmacy. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 02.02.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02270970">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02270970</a>	A5 Studientyp
(40)	NCT02284984	Synergetic B-cell Immodulation in SLE. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 02.02.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02284984">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02284984</a>	A5 Studientyp
(41)	NCT02347891	Belimumab in Idiopathic Inflammatory Myositis. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 02.02.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02347891">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02347891</a>	A1 Patientenpopulation
(42)	NCT02500251	Belimumab Impacting Transplant Eligibility. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 02.02.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02500251">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02500251</a>	A1 Patientenpopulation
(43)	NCT02631538	Safety and Efficacy Study of Subcutaneous Belimumab and Intravenous Rituximab Co-administration in Subjects With Primary Sjogren's Syndrome. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 02.02.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02631538">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02631538</a>	A1 Patientenpopulation
(44)	NCT02769195	Utility of a Measure of Lupus Low Disease Activity State (LLDAS) in SLE. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 02.02.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02769195">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02769195</a>	A5 Studientyp
(45)	NCT02880852	Belimumab Phase I Study in Chinese Subjects With Systemic Lupus Erythematosus. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 02.02.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02880852">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02880852</a>	A5 Studientyp
(46)	NCT03125486	Compassionate Use for Subcutaneous (SC) Belimumab. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 02.02.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03125486">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03125486</a>	A5 Studientyp
(47)	NCT03154385	Efficacy and Safety Assessment of a Treatment Combining Rituximab and Belimumab in Adults With Persistent Immune Thrombocytopenia. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 02.02.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03154385">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03154385</a>	A1 Patientenpopulation
(48)	NCT03207958	Belimumab for Prevention of Chronic Graft-versus-Host Disease Following Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 02.02.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03207958">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03207958</a>	A1 Patientenpopulation
(49)	NCT03244059	Belimumab Treatment of Emphysema Patients With Anti-GRP78 Autoantibodies. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 02.02.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03244059">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03244059</a>	A1 Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(50)	NCT03312907	A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Belimumab Administered in Combination With Rituximab to Adult Subjects With Systemic Lupus Erythematosus (SLE) - BLISS-BELIEVE. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 02.02.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03312907">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03312907</a>	A3 Vergleichstherapie
(51)	NCT03370263	BENLYSTA® Special Drug Use Investigation. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 02.02.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03370263">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03370263</a>	A5 Studientyp
(52)	NCT03501420	Adelphi Primary Sjogren's Syndrome (pSS) Disease Specific Programme (DSP). ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 02.02.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03501420">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03501420</a>	A1 Patientenpopulation
(53)	NCT03543839	Trial of Belimumab in Early Lupus. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 02.02.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03543839">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03543839</a>	A1 Patientenpopulation
(54)	NCT03591380	CAMPath and BELimumab for Transplant Tolerance in Sensitized Kidney Transplant Recipients. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 02.02.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03591380">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03591380</a>	A1 Patientenpopulation
(55)	NCT03747159	Synergetic B-cell Immunomodulation in SLE - 2nd Study.. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 02.02.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03747159">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03747159</a>	A2 Intervention
(56)	NCT03844061	Belimumab and Rituximab Combination Therapy for the Treatment of Diffuse Cutaneous Systemic Sclerosis. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 02.02.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03844061">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03844061</a>	A1 Patientenpopulation
(57)	NCT03919643	BAFF and APRIL and RESPONSE TO BELIMUMAB in SLE. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 02.02.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03919643">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03919643</a>	A5 Studientyp
(58)	NCT03949855	Belimumab With Rituximab for Primary Membranous Nephropathy. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 02.02.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03949855">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03949855</a>	A1 Patientenpopulation
(59)	NCT03967925	Rituximab and Belimumab Combination Therapy in PR3 Vasculitis. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 02.02.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03967925">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03967925</a>	A1 Patientenpopulation
(60)	NCT04097561	Safety of Belimumab in People With Idiopathic CD4 Lymphopenia and Autoantibodies (Phoebe). ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 02.02.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04097561">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04097561</a>	A1 Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(61)	NCT04136145	Single Dose Study to Investigate the Pharmacokinetics (PK) and Safety of Belimumab 200 Milligrams (mg) Intravenous and 200 mg Subcutaneous Via Auto-injector in Chinese Healthy Subjects. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 02.02.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04136145">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04136145</a>	A1 Patientenpopulation
(62)	NCT04179032	Study of Subcutaneous (SC) Belimumab in Pediatric Participants With Systemic Lupus Erythematosus (SLE). ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 02.02.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04179032">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04179032</a>	A1 Patientenpopulation
(63)	NCT04447053	Sequential Belimumab and T-cell Based Therapy in SLE. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 02.02.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04447053">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04447053</a>	A5 Studientyp
(64)	NCT04515719	Efficacy and Safety of Belimumab in SLE Patients. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 02.02.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04515719">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04515719</a>	A2 Intervention
(65)	NCT04570306	Transcriptional and Immune Parameters of Response to Belimumab. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 02.02.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04570306">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04570306</a>	A5 Studientyp
(66)	NCT04611971	A Study Validating the Use of Candin as a Challenge Agent in Healthy Participants - Intervention Specific Appendix 2. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 02.02.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04611971">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04611971</a>	A1 Patientenpopulation
(67)	NCT04629144	Multicenter Randomized Double-blind Study Comparing the Efficacy and Safety of Belimumab in the Treatment of Non-infectious Active Cryoglobulinemia Vasculitis Compared to Placebo. TRIBECA STUDY (Treatment nd BELimumab in Cryoglobulinemia Associated Vasculitis). ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 02.02.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04629144">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04629144</a>	A1 Patientenpopulation
(68)	NCT04660565	Belimumab Treatment for IgG4-related Disease. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 02.02.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04660565">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04660565</a>	A1 Patientenpopulation
(69)	NCT04671706	Belimumab in Patients With Systemic Lupus Erythematosus. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 02.02.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04671706">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04671706</a>	A5 Studientyp
(70)	NCT04767698	Addition of Belimumab to B-cell Depletion in Relapsing-remitting Multiple Sclerosis. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 02.02.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04767698">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04767698</a>	A1 Patientenpopulation



Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(71)	NCT04893161	A Model About the Response of Belimumab in SLE. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 02.02.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04893161">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04893161</a>	A5 Studientyp
(72)	NCT04908865	Open-label Study of Belimumab Plus Standard Therapy in Chinese Pediatric Participants With Active Systemic Lupus Erythematosus (SLE). ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 02.02.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04908865">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04908865</a>	A1 Patientenpopulation
(73)	NCT04956484	Belimumab In Treatment of Early Systemic Lupus Erythematosus. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 02.02.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04956484">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04956484</a>	A1 Patientenpopulation
(74)	NCT05020782	The BeLimumab Antiphospholipid Syndrome Trial (BLAST). ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 02.02.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05020782">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05020782</a>	A1 Patientenpopulation
(75)	NCT05069051	Belimumab in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 02.02.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05069051">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05069051</a>	A1 Patientenpopulation
(76)	NCT05154734	Efficacy and Safety of Belimumab in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 02.02.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05154734">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05154734</a>	A5 Studientyp
<b>EU-CTR</b>			
(77)	2007-003642-15	A Randomized, Double-blind Superiority Trial to Evaluate the Safety, Tolerability, and Efficacy of Belimumab in Refractory ITP Subjects. EU Clinical Trials Register. 2008. [Zugriffsdatum: 02.02.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003642-15">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003642-15</a>	A1 Patientenpopulation
(78)	2007-007648-85	A Multi-Center, Continuation Trial of Belimumab (HGS1006, LymphoStat-B™), a Fully Human Monoclonal Anti-BLyS Antibody, in Subjects with Systemic Lupus Erythematosus (SLE) who Completed the Phase 3 [...]. EU Clinical Trials Register. 2008. [Zugriffsdatum: 02.02.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-007648-85">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-007648-85</a>	A1 Patientenpopulation
(79)	2008-008045-38	A Phase 2, proof of concept, 52-Week Open Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Belimumab (HGS1006, LymphoStat-B™), a Fully Human Monoclonal Anti-BLyS Antibody, in Subjects with primary Sjög [...]. EU Clinical Trials Register. 2009. [Zugriffsdatum: 02.02.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-008045-38">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-008045-38</a>	A1 Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(80)	2009-015978-35	Etude ouverte de phase 2 de 52 semaines visant à établir l'efficacité et la tolérance du Belimumab (HGS1006, LymphoStat-B), un anticorps monoclonal humanisé anti-BLys (BAFF), chez des patients att [...]. EU Clinical Trials Register. 2009. [Zugriffsdatum: 02.02.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015978-35">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015978-35</a>	A1 Patientenpopulation
(81)	2010-023396-25	Phase IIa, 2:2:1 randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group, multi-centre clinical trial to investigate the safety, efficacy and pharmacokinetics of recombinant human soluble F [...]. EU Clinical Trials Register. 2011. [Zugriffsdatum: 02.02.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023396-25">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023396-25</a>	A2 Intervention
(82)	2011-000241-21	A clinical and mechanistic proof of efficacy study with belimumab in chronic immune thrombocytopenia (ITP) patients. EU Clinical Trials Register. 2011. [Zugriffsdatum: 02.02.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000241-21">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000241-21</a>	A1 Patientenpopulation
(83)	2011-000242-38	BEL114674: A 2 year study of efficacy and safety of intravenous belimumab versus placebo in subjects with idiopathic membranous nephropathy. EU Clinical Trials Register. 2012. [Zugriffsdatum: 02.02.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000242-38">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000242-38</a>	A1 Patientenpopulation
(84)	2011-000368-88	A Multi-center, Randomized Parallel Group, Placebo-Controlled Double-Blind Trial to Evaluate the Safety, Efficacy, and Pharmacokinetics of Belimumab, a Human Monoclonal Anti-BLyS Antibody, Plus Sta [...]. EU Clinical Trials Register. 2012. [Zugriffsdatum: 02.02.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000368-88">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000368-88</a>	A1 Patientenpopulation
(85)	2011-002068-26	A Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Study to Evaluate the Efficacy, Safety, Tolerability, and Pharmacodynamics of Belimumab in Subjects with Generalized Myasthenia Gravis (MG).. EU Clinical Trials Register. 2011. [Zugriffsdatum: 02.02.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002068-26">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002068-26</a>	A1 Patientenpopulation
(86)	2011-003814-18	A Phase 3, Multi-Center, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, 52-Week Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Belimumab (HGS1006) Administered Subcutaneously (SC) to Subjects with Sys [...]. EU Clinical Trials Register. 2011. [Zugriffsdatum: 02.02.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003814-18">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003814-18</a>	A7 Publikationstyp
(87)	2011-004569-33	A Phase 3, Multi-Center, Multinational, Randomized, Double-Blind, Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Belimumab (HGS1006) in Combination with	A1 Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Azathioprine for the Maintenance of Remission [...]. EU Clinical Trials Register. 2012. [Zugriffsdatum: 02.02.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004569-33">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004569-33</a>	
(88)	2011-004570-28	A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Belimumab plus Standard of Care versus Placebo plus Standard of Care in Adult Subjects with Acti [...]. EU Clinical Trials Register. 2012. [Zugriffsdatum: 02.02.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004570-28">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004570-28</a>	A1 Patientenpopulation
(89)	2011-005667-25	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled 52-Week Study to Assess Adverse Events of Special Interest in Adults with Active, Autoantibody-Positive Systemic Lupus Erythematosus Receiving Belimumab. EU Clinical Trials Register. 2012. [Zugriffsdatum: 02.02.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005667-25">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005667-25</a>	0
(90)	2011-005672-42	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 [...]. EU Clinical Trials Register. 2013. [Zugriffsdatum: 02.02.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005672-42">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005672-42</a>	A7 Publikationstyp
(91)	2011-006215-56	BEL114424: A Phase 2 Pilot, Multicentered, Randomised, Double Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Potential for Efficacy and the Safety of Belimumab plus Standard of Care versus Placebo [...]. EU Clinical Trials Register. 2012. [Zugriffsdatum: 02.02.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-006215-56">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-006215-56</a>	A1 Patientenpopulation
(92)	2012-000385-38	BEL116472. A 2 year mechanistic study of belimumab in Idiopathic Membranous Glomerulonephropathy. EU Clinical Trials Register. 2012. [Zugriffsdatum: 02.02.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000385-37">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000385-37</a>	A1 Patientenpopulation
(93)	2014-000488-42	The SYNBioSe Study A proof-of-concept study involving synergetic B-cell immunomodulation in patients with refractory systemic lupus erythematosus. EU Clinical Trials Register. 2014. [Zugriffsdatum: 02.02.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000488-42">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000488-42</a>	A5 Studientyp
(94)	2015-000400-26	A randomized, double blind (sponsor open), comparative, multicenter study to evaluate the safety and efficacy of subcutaneous belimumab (GSK1550188) and intravenous rituximab coadministration in su [...]. EU Clinical Trials Register. 2015. [Zugriffsdatum: 02.02.2022]. Verfügbar	A1 Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000400-26">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000400-26</a>	
(95)	2015-002127-26	Randomized, single-blind, controlled study of the anti-BAFF antibody belimumab or methylprednisolone treatment in hyperthyroid Graves' disease (GD) and active orbitopathy (GO). EU Clinical Trials Register. 2019. [Zugriffsdatum: 02.02.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002127-26">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002127-26</a>	A1 Patientenpopulation
(96)	2015-005543-14	Safety and efficacy of Belimumab After B cell depletion therapy in systemic LUPUS erythematosus. EU Clinical Trials Register. 2018. [Zugriffsdatum: 02.02.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005543-14">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005543-14</a>	A2 Intervention
(97)	2016-003050-32	A Phase 3, Multi-Center, Randomized, Double-Blind, Placebo- Controlled, 104-Week Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Belimumab Administered in Combination with Rituximab to Adult Subject [...]. EU Clinical Trials Register. 2017. [Zugriffsdatum: 02.02.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003050-32">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003050-32</a>	A2 Intervention
(98)	2017-001400-29	Treatment of severe refractory systemic lupus erythematosus by injection of allogeneic mesenchymal stem cells derived from the umbilical cord - MSC SLE. EU Clinical Trials Register. 2018. [Zugriffsdatum: 02.02.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001400-29">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001400-29</a>	A2 Intervention
(99)	2017-003051-35	Efficacy of BELImumab for therapy-resistant SKIN manifestations in patients with lupus erythematosus (LE): A phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, 24-week trial (BEL [...]). EU Clinical Trials Register. 2018. [Zugriffsdatum: 02.02.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003051-35">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003051-35</a>	A6 Studiendauer
(100)	2017-003839-11	Belimumab for the treatment of frequently relapsing nephrotic syndrome open label phase II trial. BELNEPH STUDY. EU Clinical Trials Register. 2017. [Zugriffsdatum: 02.02.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003839-11">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003839-11</a>	A1 Patientenpopulation
(101)	2017-004366-10	A Phase 2 Placebo-controlled Double Blinded Study to Assess the Efficacy and Safety of Belimumab in Subjects with Immunoglobulin A Nephropathy (IgAN). EU Clinical Trials Register. 2019. [Zugriffsdatum: 02.02.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004366-10">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004366-10</a>	A1 Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(102)	2017-004645-24	A randomized, double blind, controlled mechanistic study of rituximab and belimumab combination therapy in PR3 ANCA-associated vasculitis. EU Clinical Trials Register. 2019. [Zugriffsdatum: 02.02.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004645-24">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004645-24</a>	A1 Patientenpopulation
(103)	2018-001392-21	A randomized trial to investigate the reset of humoral autoimmunity by combining belimumab with rituximab in severe systemic lupus erythematosus. EU Clinical Trials Register. 2018. [Zugriffsdatum: 02.02.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001392-21">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001392-21</a>	A2 Intervention
(104)	2018-001808-11	A Phase 2b, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study to evaluate the efficacy, safety, and tolerability of cenerimod in subjects with moderate to severe syste [...]. EU Clinical Trials Register. 2018. [Zugriffsdatum: 02.02.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001808-11">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001808-11</a>	A2 Intervention
(105)	2018-004645-16	A Multi-Center, Open-Label Trial to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety, and Pharmacodynamics of Subcutaneously Administered Belimumab, a Human Monoclonal Anti-BLyS Antibody, Plus Standard Therap [...]. EU Clinical Trials Register. 2019. [Zugriffsdatum: 02.02.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004645-16">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004645-16</a>	A1 Patientenpopulation
(106)	2020-002622-87	A phase II trial of belimumab in combination with rituximab/venetoclax in patients with refractory or relapsed chronic lymphocytic leukemia. EU Clinical Trials Register. 2021. [Zugriffsdatum: 02.02.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002622-87">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002622-87</a>	A1 Patientenpopulation
(107)	2020-004144-28	PROphylaxis for paTiEnts at risk of COVID-19 infecTion. EU Clinical Trials Register. 2020. [Zugriffsdatum: 02.02.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004144-28">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004144-28</a>	A1 Patientenpopulation
(108)	2021-001802-30	Efficacy of belimumab to improve subclinical cardiovascular abnormalities using imaging endpoints with cardiac magnetic resonance in patients with systemic lupus erythematosus (BeCarma). EU Clinical Trials Register. 2021. [Zugriffsdatum: 02.02.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-001802-30">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-001802-30</a>	A4 Endpunkte
<b>ICTRP</b>			
(109)	NCT05020782	The BeLimumab Antiphospholipid Syndrome Trial (BLAST). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 02.02.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05020782">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05020782</a>	A1 Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(110)	NCT04956484	Belimumab In Treatment of Early Systemic Lupus Erythematosus. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 02.02.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04956484">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04956484</a>	A1 Patientenpopulation
(111)	NCT04908865	Open-label Study of Belimumab Plus Standard Therapy in Chinese Pediatric Participants With Active Systemic Lupus Erythematosus (SLE). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 02.02.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04908865">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04908865</a>	A1 Patientenpopulation
(112)	NCT04893161	A Model About the Response of Belimumab in SLE. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 02.02.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04893161">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04893161</a>	A5 Studientyp
(113)	NCT04767698	Addition of Belimumab to B-cell Depletion in Relapsing-remitting Multiple Sclerosis. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 02.02.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04767698">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04767698</a>	A1 Patientenpopulation
(114)	ChiCTR2100043138	Efficacy of belimumab combined with standard of care in patients with untreated systemic lupus erythematosus. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 02.02.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100043138">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100043138</a>	A1 Patientenpopulation
(115)	ChiCTR2100042713	Effect of timing of belimumab administration on the treatment of Childhood-onset Systemic Lupus Erythematosus: a prospective analysis of results from the multicenter observational study in China. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 02.02.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100042713">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100042713</a>	A1 Patientenpopulation
(116)	DRKS00022933	THE IMPACT OF PHYSICAL ACTIVITY AND BELIMUMAB TREATMENT ON LEVELS OF FATIGUE AND ANTI-NR2 ANTIBODIES IN SLE PATIENTS. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 02.02.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00022933">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00022933</a>	A5 Studientyp
(117)	NCT04629144	Multicenter Randomized Double-blind Study Comparing the Efficacy and Safety of Belimumab in the Treatment of Non-infectious Active Cryoglobulinemia Vasculitis Compared to Placebo. TRIBECA STUDY (Treatment nd Belimumab in Cryoglobulinemia Associated Vasculitis). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 02.02.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04629144">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04629144</a>	A1 Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(118)	NCT04611971	A Study Validating the Use of Candin as a Challenge Agent in Healthy Participants - Intervention Specific Appendix 2. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 02.02.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04611971">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04611971</a>	A1 Patientenpopulation
(119)	NCT04660565	Belimumab Treatment for IgG4-related Disease. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 02.02.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04660565">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04660565</a>	A1 Patientenpopulation
(120)	NCT04515719	Efficacy and Safety of Belimumab in SLE Patients. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 02.02.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04515719">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04515719</a>	A2 Intervention
(121)	NCT04447053	Sequential Belimumab and T-cell Based Therapy in SLE. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 02.02.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04447053">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04447053</a>	A5 Studientyp
(122)	NCT04570306	Transcriptional and Immune Parameters of Response to Belimumab. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 02.02.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04570306">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04570306</a>	A5 Studientyp
(123)	JPRN-jRCTs011190011	Steroid-Independent protocol using BELimumab for disease flare in patients with systemic lupUS erythematosus. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 02.02.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs011190011">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs011190011</a>	A2 Intervention
(124)	ChiCTR2000029113	Study for belimumab in the treatment in children of systemic lupus erythematosus. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 02.02.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000029113">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000029113</a>	A1 Patientenpopulation
(125)	NCT04179032	Study of Subcutaneous (SC) Belimumab in Pediatric Participants With Systemic Lupus Erythematosus (SLE). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 02.02.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04179032">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04179032</a>	A1 Patientenpopulation
(126)	EUCTR2018-004645-16-ES	A study of belimumab in children with lupus. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 02.02.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-004645-16-ES">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-004645-16-ES</a>	A1 Patientenpopulation
(127)	EUCTR2018-004645-16-NL	A study of belimumab in children with lupus. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 02.02.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-004645-16-NL">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-004645-16-NL</a>	A1 Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(128)	NCT04136145	Single Dose Study to Investigate the Pharmacokinetics (PK) and Safety of Belimumab 200 Milligrams (mg) Intravenous and 200 mg Subcutaneous Via Auto-injector in Chinese Healthy Subjects. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 02.02.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04136145">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04136145</a>	A1 Patientenpopulation
(129)	NCT04097561	Safety of Belimumab in People With Idiopathic CD4 Lymphopenia and Autoantibodies (Phoebe). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 02.02.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04097561">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04097561</a>	A1 Patientenpopulation
(130)	EUCTR2018-004645-16-DE	A study of belimumab in children with lupus. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 02.02.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-004645-16-DE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-004645-16-DE</a>	A1 Patientenpopulation
(131)	EUCTR2017-004645-24-GB	COMBIVAS: A trial of rituximab versus rituximab and belimumab for time to remission in ANCA vasculitis. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 02.02.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004645-24-GB">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004645-24-GB</a>	A1 Patientenpopulation
(132)	NCT03949855	Belimumab With Rituximab for Primary Membranous Nephropathy. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 02.02.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03949855">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03949855</a>	A1 Patientenpopulation
(133)	EUCTR2015-002127-26-IT	Comparison between treatment with belimumab and methylprednisolone in Graves'hyperthyroidism (GD) and active orbitopathy (GO). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 02.02.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002127-26-IT">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002127-26-IT</a>	A1 Patientenpopulation
(134)	NCT03919643	BAFF and APRIL and RESPONSE TO BELIMUMAB in SLE. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 02.02.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03919643">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03919643</a>	A5 Studientyp
(135)	EUCTR2017-004366-10-GB	Efficacy and Safety of Belimumab in the Treatment of IgA Nephropathy. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 02.02.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004366-10-GB">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004366-10-GB</a>	A1 Patientenpopulation
(136)	NCT03844061	Belimumab and Rituximab Combination Therapy for the Treatment of Diffuse Cutaneous Systemic Sclerosis. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 02.02.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03844061">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03844061</a>	A1 Patientenpopulation



Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(137)	NCT03967925	Rituximab and Belimumab Combination Therapy in PR3 Vasculitis. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 02.02.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03967925">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03967925</a>	A1 Patientenpopulation
(138)	NCT03747159	Synergetic B-cell Immunomodulation in SLE - 2nd Study. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 02.02.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03747159">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03747159</a>	A2 Intervention
(139)	EUCTR2018-001392-21-NL	Synergetic B-cell immunomodulation in SLE – 2nd study. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 02.02.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001392-21-NL">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001392-21-NL</a>	A2 Intervention
(140)	EUCTR2017-003051-35-DE	Efficacy of BELImumab for therapy-resistant SKIN manifestations in patients with lupus erythematosus (LE): A phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, 24-week trial (BELI-SKIN). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 02.02.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003051-35-DE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003051-35-DE</a>	A6 Studiendauer
(141)	NCT03591380	CAMPath and BELimumab for Transplant Tolerance in Sensitized Kidney Transplant Recipients. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 02.02.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03591380">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03591380</a>	A1 Patientenpopulation
(142)	NCT03543839	Trial of Belimumab in Early Lupus. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 02.02.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03543839">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03543839</a>	A1 Patientenpopulation
(143)	NCT03370263	BENLYSTA® Special Drug Use Investigation. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 02.02.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03370263">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03370263</a>	A5 Studientyp
(144)	EUCTR2016-003050-32-ES	A Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Belimumab Administered in Combination with Rituximab to Adult Subjects with Systemic Lupus Erythematosus (SLE) – BLISS-BELIEVE. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.02.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003050-32-ES">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003050-32-ES</a>	A2 Intervention
(145)	EUCTR2017-003839-11-IT	Belimumab for the treatment of frequently relapsing nephrotic syndrome. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 02.02.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003839-11-IT">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003839-11-IT</a>	A1 Patientenpopulation
(146)	EUCTR2016-003050-32-NL	A Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Belimumab Administered in Combination with Rituximab to Adult Subjects with Systemic Lupus Erythematosus (SLE) – BLISS-BELIEVE. ICTRP. 2021.	A2 Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		[Zugriffsdatum: 02.02.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003050-32-NL">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003050-32-NL</a>	
(147)	NCT03244059	Belimumab Treatment of Emphysema Patients With Anti-GRP78 Autoantibodies. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 02.02.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03244059">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03244059</a>	A1 Patientenpopulation
(148)	NCT03207958	Belimumab for Prevention of Chronic Graft-versus-Host Disease Following Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 02.02.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03207958">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03207958</a>	A1 Patientenpopulation
(149)	EUCTR2016-003050-32-DE	A Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Belimumab Administered in Combination with Rituximab to Adult Subjects with Systemic Lupus Erythematosus (SLE) – BLISS-BELIEVE. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 02.02.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003050-32-DE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003050-32-DE</a>	A2 Intervention
(150)	NCT03125486	Compassionate Use for Subcutaneous (SC) Belimumab. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 02.02.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03125486">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03125486</a>	A5 Studientyp
(151)	NCT03154385	Efficacy and Safety Assessment of a Treatment Combining Rituximab and Belimumab in Adults With Persistent Immune Thrombocytopenia. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 02.02.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03154385">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03154385</a>	A1 Patientenpopulation
(152)	ISRCTN47873003	Belimumab after B Cell depletion therapy as a new treatment for patients with systemic lupus erythematosus (SLE). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 02.02.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN47873003">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN47873003</a>	0
(153)	NCT02880852	Belimumab Phase I Study in Chinese Subjects With Systemic Lupus Erythematosus. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 02.02.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02880852">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02880852</a>	A5 Studientyp
(154)	NCT02769195	Utility of a Measure of Lupus Low Disease Activity State (LLDAS) in SLE. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 02.02.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02769195">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02769195</a>	A5 Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(155)	NCT02631538	Safety and Efficacy Study of Subcutaneous Belimumab and Intravenous Rituximab Co-administration in Subjects With Primary Sjogren's Syndrome. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 02.02.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02631538">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02631538</a>	A1 Patientenpopulation
(156)	EUCTR2015-000400-26-SE	A Phase 2, randomized, double blind, placebo controlled study to evaluate the safety and efficacy of belimumab and rituximab co-administration in subjects with primary Sjögren's syndrome. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 02.02.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000400-26-SE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000400-26-SE</a>	A1 Patientenpopulation
(157)	NCT02500251	Belimumab Impacting Transplant Eligibility. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 02.02.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02500251">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02500251</a>	A1 Patientenpopulation
(158)	NCT02347891	Belimumab in Idiopathic Inflammatory Myositis. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 02.02.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02347891">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02347891</a>	A1 Patientenpopulation
(159)	NCT02284984	Synergetic B-cell Immodulation in SLE. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 02.02.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02284984">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02284984</a>	A5 Studientyp
(160)	DRKS00006413	A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Belimumab Plus Standard of Care Versus Placebo Plus Standard of Care in Adult Subjects With Active Lupus Nephritis. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 02.02.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00006413">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00006413</a>	A1 Patientenpopulation
(161)	NCT02270970	Evaluation of Belimumab Impact on a BLYS Activity Signature Test in the Absence of Confounding Polypharmacy. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.02.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02270970">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02270970</a>	A5 Studientyp
(162)	NCT02260934	Rituximab and Belimumab for Lupus Nephritis. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 02.02.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02260934">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02260934</a>	A1 Patientenpopulation
(163)	EUCTR2014-000488-42-NL	Synergetic B-cell immunomodulation in SLE. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 02.02.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-000488-42-NL">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-000488-42-NL</a>	A5 Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(164)	PER-075-13	BREVAS. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 02.02.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-075-13">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-075-13</a>	0
(165)	NCT02124798	A Phase 2B Open-Label, Single-Arm, Repeat-Dose Study to Evaluate the Reliability of an Autoinjector. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 02.02.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02124798">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02124798</a>	A5 Studientyp
(166)	NCT02119156	Belimumab Treatment Holiday and Treatment Re-start Study in Lupus Patients. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 02.02.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02119156">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02119156</a>	A5 Studientyp
(167)	PER-044-13	A RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED 52-WEEK STUDY TO ASSESS ADVERSE EVENTS OF SPECIAL INTEREST IN ADULTS WITH ACTIVE, AUTOANTIBODY-POSITIVE SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS RECEIVING BELIMUMAB. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 02.02.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-044-13">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-044-13</a>	A7 Publikationstyp
(168)	NCT01894360	A Study to Estimate the Relative Bioavailability, Tolerability and Safety of a Single Dose of Belimumab Self-Administered Subcutaneously (SC) by Healthy Subjects. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.02.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01894360">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01894360</a>	A1 Patientenpopulation
(169)	PER-059-12	A MULTI-CENTER, RANDOMIZED PARALLEL GROUP, PLACEBO-CONTROLLED DOUBLE-BLIND TRIAL TO EVALUATE THE SAFETY, EFFICACY, AND PHARMACOKINETICS OF BELIMUMAB, A HUMAN MONOCLONAL ANTI-BLYS ANTIBODY, PLUS STANDARD THERAPY IN PEDIATRIC PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS (SLE). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 02.02.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-059-12">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-059-12</a>	0
(170)	NCT01762852	Efficacy and Safety Study of Intravenous Belimumab Versus Placebo in Subjects With Idiopathic Membranous Nephropathy. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.02.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01762852">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01762852</a>	A1 Patientenpopulation
(171)	NCT01858792	A Pooled Analysis of the HGS1006-C1056 (BLISS-52) and HGS1006-C1057 (BLISS-76) Studies. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.02.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01858792">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01858792</a>	A7 Publikationstyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(172)	EUCTR2011-005667-25-EE	Belimumab Assessment of Safety in SLE (BASE). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 02.02.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-005667-25-EE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-005667-25-EE</a>	A7 Publikationstyp
(173)	NCT01729455	Safety and Effectiveness of BENLYSTA (Belimumab) in Systemic Lupus Erythematosus (SLE) Registry. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 02.02.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01729455">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01729455</a>	A5 Studientyp
(174)	NCT01705977	Belimumab Assessment of Safety in SLE. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 02.02.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01705977">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01705977</a>	A7 Publikationstyp
(175)	PER-046-12	A PHASE 3, MULTI-CENTER, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, 52-WEEK STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF BELIMUMAB (HGS 1006) ADMINISTERED SUBCUTANEOUSLY (SC) TO SUBJECTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS (SLE). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 02.02.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-046-12">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-046-12</a>	A7 Publikationstyp
(176)	EUCTR2011-000242-38-DE	A 2 year study to investigate belimumab in membranous nephropathy. ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 02.02.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-000242-38-DE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-000242-38-DE</a>	A1 Patientenpopulation
(177)	NCT01670565	Belimumab for the Treatment of Diffuse Cutaneous Systemic Sclerosis. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.02.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01670565">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01670565</a>	A1 Patientenpopulation
(178)	NCT01663623	Belimumab in Remission of VASculitis. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 02.02.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01663623">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01663623</a>	A1 Patientenpopulation
(179)	NCT01649765	Pediatric Lupus Trial of Belimumab Plus Background Standard Therapy. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 02.02.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01649765">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01649765</a>	A1 Patientenpopulation
(180)	NCT01632241	Efficacy and Safety of Belimumab in Black Race Patients With Systemic Lupus Erythematosus (SLE). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 02.02.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01632241">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01632241</a>	A7 Publikationstyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(181)	NCT01610492	A Study of Belimumab in Idiopathic Membranous Glomerulonephropathy. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.02.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01610492">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01610492</a>	A1 Patientenpopulation
(182)	NCT01597622	BEL114333, a Continuation Study of BEL113750 in Subjects With Systemic Lupus Erythematosus (SLE) in Northeast Asia, and in Japan Subjects Completing the Open-label Extension of HGS1006-C1115. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 02.02.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01597622">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01597622</a>	A5 Studientyp
(183)	NCT01597492	A Study to Evaluate the Effect of Belimumab on Vaccine Responses in Subjects With Systemic Lupus Erythematosus (SLE). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 02.02.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01597492">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01597492</a>	A4 Endpunkte
(184)	NCT01583530	Study of Belimumab Administered Subcutaneously to Healthy Subjects. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.02.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01583530">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01583530</a>	A1 Patientenpopulation
(185)	EUCTR2011-000368-88-GB	A clinical research study to evaluate the effect of belimumab for the treatment of Systemic Lupus Erythematosus (SLE) in paediatric patients 5 to 17 years of age. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 02.02.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-000368-88-GB">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-000368-88-GB</a>	A1 Patientenpopulation
(186)	NCT01914770	Effectiveness of Belimumab Treatment in a Subpopulation of Systemic Lupus Erythematosus (SLE) Patients: a Pooled Analysis of BLISS-52 and BLISS-76. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.02.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01914770">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01914770</a>	A7 Publikationstyp
(187)	EUCTR2012-000385-38-GB	A study to investigate belimumab in IMGN. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 02.02.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-000385-38-GB">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-000385-38-GB</a>	A1 Patientenpopulation
(188)	EUCTR2011-006215-56-GB	A study of belimumab in the prevention of kidney transplant rejection. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 02.02.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-006215-56-GB">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-006215-56-GB</a>	A1 Patientenpopulation
(189)	NCT01536379	A Study of Belimumab in the Prevention of Kidney Transplant Rejection. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.02.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01536379">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01536379</a>	A1 Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(190)	NCT01532310	Belimumab (BENLYSTA®) Pregnancy Registry. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 02.02.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01532310">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01532310</a>	A5 Studientyp
(191)	NCT01516450	Japanese phase1 Study of Belimumab (IV vs SC). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.02.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01516450">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01516450</a>	A1 Patientenpopulation
(192)	NCT01484496	A Study of Belimumab Administered Subcutaneously in Subjects With Systemic Lupus Erythematosus (SLE). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 02.02.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01484496">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01484496</a>	A7 Publikationstyp
(193)	NCT01480596	The Evaluation of Belimumab in Myasthenia Gravis (MG). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.02.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01480596">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01480596</a>	A1 Patientenpopulation
(194)	EUCTR2011-002068-26-DE	A Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Study to Evaluate the Efficacy, Safety, Tolerability, and Pharmacodynamics of Belimumab in Subjects with Generalized Myasthenia Gravis (MG). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.02.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-002068-26-DE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-002068-26-DE</a>	A1 Patientenpopulation
(195)	NCT01440361	A Study to Investigate Belimumab for the Treatment of Chronic Immune Thrombocytopenia. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.02.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01440361">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01440361</a>	A1 Patientenpopulation
(196)	EUCTR2011-000241-21-GB	A study to investigate belimumab for the treatment of chronic immune thrombocytopenia. ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 02.02.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-000241-21-GB">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-000241-21-GB</a>	A1 Patientenpopulation
(197)	NCT01345253	GSK1550188 A 52 Week Study of Belimumab Versus Placebo in the Treatment of Subjects With Systemic Lupus Erythematosus (SLE) Located in Northeast Asia. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 02.02.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01345253">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01345253</a>	A7 Publikationstyp
(198)	NCT01381536	Phase I Study of GSK1550188 in Japanese Subjects With Systemic Lupus Erythematosus (SLE). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.02.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01381536">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01381536</a>	A2 Intervention
(199)	CTRI/2011/091/000219	HGS1006-C1074: A Multi-Center, Continuation Trial of Belimumab (HGS1006, LymphoStat-B TM), a Fully Human Monoclonal Anti-BLyS Antibody, in Subjects with Systemic Lupus Erythematosus (SLE) who Completed the	A5 Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Phase 3 Protocol HGS1006-C1056 or HGS1006-C1057. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 02.02.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2011/091/000219">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2011/091/000219</a>	
(200)	NCT01160666	Efficacy and Safety of Belimumab in Subjects With Primary Sjögren's Syndrome. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.02.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01160666">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01160666</a>	A1 Patientenpopulation
(201)	NCT01142011	A Study of Belimumab in Treating Symptomatic Waldenstroms Macroglobulinaemia. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.02.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01142011">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01142011</a>	A1 Patientenpopulation
(202)	NCT01025193	Desensitization With Belimumab in Sensitized Patients Awaiting Kidney Transplant. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.02.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01025193">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01025193</a>	A1 Patientenpopulation
(203)	NCT01008982	Efficacy and Safety of Belimumab in Primary Sjögren's Syndrome. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.02.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01008982">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01008982</a>	A1 Patientenpopulation
(204)	EUCTR2009-015978-35-FR	Etude ouverte de phase 2 de 52 semaines visant à établir l'efficacité et la tolérance du Belimumab (HGS1006, LymphoStat-B), un anticorps monoclonal humanisé anti-BLys (BAFF), chez des patients atteints de syndrome de Sjögren primitif - BELISS. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 02.02.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-015978-35-FR">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-015978-35-FR</a>	A1 Patientenpopulation
(205)	NCT00931086	Expanded Access Trial of Belimumab Antibody in RA Patients Who Were Previously Treated Under HGS Protocol LBRA99. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.02.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00931086">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00931086</a>	A5 Studientyp
(206)	EUCTR2008-008045-38-IT	A Phase 2, proof of concept, 52-Week Open Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Belimumab (HGS1006, LymphoStat-B?), a Fully Human Monoclonal Anti-BLyS Antibody, in Subjects with primary Sjögren's Syndrome. - ND. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 02.02.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-008045-38-IT">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-008045-38-IT</a>	A1 Patientenpopulation
(207)	PER-098-08	A Multi-Center, Continuation Trial of Belimumab (HGS1006, LymphoStat-B TM), a Fully Human Monoclonal Anti-BLyS Antibody, in Subjects with Systemic Lupus Erythematosus (SLE) who Completed the Phase 3 Protocol HGS1006-C1056 or HGS1006-C1057.	0



Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 02.02.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-098-08">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-098-08</a>	
(208)	NCT00732940	Phase 2 Study of Belimumab Administered Subcutaneously to Subjects With Systemic Lupus Erythematosus (SLE). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.02.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00732940">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00732940</a>	A3 Vergleichstherapie
(209)	NCT00724867	A Continuation Trial for Subjects With Lupus Who Completed Protocol HGS1006-C1056 in the United States. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.02.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00724867">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00724867</a>	A5 Studientyp
(210)	NCT00712933	A Continuation Trial for Subjects With Lupus That Completed Protocol HGS1006-C1056 or HGS1006-C1057. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 02.02.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00712933">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00712933</a>	A5 Studientyp
(211)	NCT00657007	Phase 1 Study of Belimumab in Subjects With Systemic Lupus Erythematosus (SLE). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.02.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00657007">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00657007</a>	A6 Studiendauer
(212)	EUCTR2007-003642-15-DE	A Randomized, Double-blind Superiority Trial to Evaluate the Safety, Tolerability, and Efficacy of Belimumab in Refractory ITP Subjects. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 02.02.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-003642-15-DE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-003642-15-DE</a>	A1 Patientenpopulation
(213)	NCT00583557	A Continuation Trial for Subjects With Rheumatoid Arthritis That Have Completed Protocol LBRA01. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.02.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00583557">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00583557</a>	A1 Patientenpopulation
(214)	NCT00583362	A Continuation Trial for Subjects With Systemic Lupus Erythematosus That Have Completed Protocol LBSL02. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 02.02.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00583362">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00583362</a>	A5 Studientyp
(215)	NCT00071812	A Safety and Efficacy Study of LymphoStat-B™ (Monoclonal Anti-BLyS Antibody) in Subjects With Rheumatoid Arthritis (RA). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.02.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00071812">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00071812</a>	A1 Patientenpopulation

### **Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend.

### **Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT**

*Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-364 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.*

*Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-364 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.*

Tabelle 4-364 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie TULIP-1 (NCT02446912)

Item	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Primäres Ziel: Untersuchung der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Anifrolumab im Vergleich zu Placebo bei erwachsenen PatientInnen mit moderatem bis schwerem Autoantikörper-positivem SLE mit begleitender Standardtherapie.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multizentrische, randomisierte, doppelblinde Placebo-kontrollierte, parallele Phase-III-Studie; dreiarmlig (Placebo, Anifrolumab: 150 mg und 300 mg).Ca. 450 PatientInnen wurden im Verhältnis 1:2:2 (Placebo: Anifrolumab 150 mg: Anifrolumab 300 mg) randomisiert. Studiendauer: 52 Wochen.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien) mit Begründung	<p>Relevante Änderungen:</p> <p>Amendment 3 (23. März 2016): Aktualisierung im Appendix U Beschränkungen der Medikation vorgenommen: die Auswaschungsperioden für Anakinra, Apremilast, Atacicept (TACI-Ig), Belimumab, und Blisibimod (AMG 623) wurden korrigiert; die Liste der eingeschränkten Medikation wurde alphabetisch sortiert.</p> <p>Amendment 4 (18. Mai 2016):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Klärung der Ein-/Ausschlusskriterien.</li> <li>• Klärung von LTE-Design.</li> </ul> <p>Amendment (03. Mai 2017):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aktualisierungen zur Bereitstellung zusätzlicher Details zur Unterstützung der Programmieraktivitäten.</li> <li>• Aktualisierungen zur Spezifikation der Behandlung und Untersuchung fehlender Daten (Sensitivitäts- und <i>Tipping Point</i> Analysen).</li> <li>• Aktualisierungen zur Klärung der Datenbank Sperre und Entblindung, nachdem alle PatientInnen Woche 52 abgeschlossen haben.</li> </ul> <p>Amendment (17. August 2018):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aktualisierungen nach <i>Blind Data</i> Review: Klärungen hinzugefügt, Inkonsistenzen entfernt, zusätzliche Analysen hinzugefügt und kleinere Änderungen an einigen Analysen.</li> <li>• Aktualisiert, um den Umgang mit (teilweise) fehlenden UE-Daten zu klären.</li> <li>• Analysemodell für Längsschnittdaten durch <i>Mixed Model Repeated Measures</i> (MMRM) ersetzt.</li> <li>• Zusätzliche Regeln für das Pooling von Schichten für die CMH-Analyse definiert.</li> <li>• Aktualisierungen, um die Behandlung der von der Analyse ausgeschlossenen Standorte zu dokumentieren.</li> </ul>

Item	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aktualisierungen, um die Sperraktivitäten der Woche 52 weiter zu verdeutlichen.</li> </ul>
4	Probanden / PatientInnen	
4a	Ein- /Ausschlusskriterien der Probanden / PatientInnen	<p>Einschlusskriterien:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Alter 18-70 Jahre zum Zeitpunkt des Screenings.</li> <li>2) Die PatientIn absolvierte alle Screening-Prozeduren, die notwendig sind, um Eignung festzustellen und Stratifikation vorzunehmen, binnen 30 Tage nach Unterschreiben der Einverständniserklärung. Die Einverständniserklärung wurde unterschrieben, bevor die PatientIn Prozeduren nach Protokoll vornahm oder Screening durchgeführt wurde.</li> <li>3) Gewicht <math>\geq 40</math> kg beim Screening.</li> <li>4) Die PatientIn hat adäquaten peripheren venösen Zugang.</li> <li>5) Die PatientIn hat einen (pädiatrischen oder erwachsenen) diagnostizierten SLE gemäß den Kriterien des ACR. Dieser wurde <math>\geq 24</math> Wochen vor Unterzeichnung der Einverständniserklärung diagnostiziert.</li> <li>6) Erhielt mindestens eine der folgenden: <ol style="list-style-type: none"> <li>a) Wenn Prednison die einzige Standardtherapie war (d.h. die PatientIn erhielt gleichzeitig keine der Arzneimittel aus der Liste 6c), war die orale Prednison (oder Prednison-Äquivalent) Dosis <math>\leq 7,5</math> mg Prednison/Tag, aber <math>\leq 40</math> Prednison/Tag für mindestens 8 Wochen vor Tag 1. Außerdem musste die eingenommene Dosis oralen Prednisons (oder Prednison-Äquivalent) stabil für mindestens 2 Wochen vor Randomisierung sein.</li> <li>b) Wenn Prednison nicht die einzige Standardtherapie war (d.h. die PatientIn erhielt gleichzeitig Arzneimittel aus der Liste 6c), war die orale Prednison (oder Prednison-Äquivalent) Dosis <math>\leq 40</math> mg/Tag für mindestens 2 Wochen vor Unterzeichnung der Einverständniserklärung. Außerdem musste die eingenommene Dosis oralen Prednison (oder Prednison-Äquivalent) stabil für mindestens 2 Wochen vor Randomisierung sein.</li> <li>c) Jedes Arzneimittel aus nachfolgender Liste, verabreicht für die Mindestdauer von 12 Wochen vor Unterzeichnung der Einverständniserklärung und stabil für mindestens 2 Wochen vor Unterzeichnung der Einverständniserklärung bis einschließlich Tag 1: <ol style="list-style-type: none"> <li>i. Azathioprin <math>\leq 200</math> mg/Tag,</li> <li>ii. Antimalariamittel (z.B. Chloroquin, Hydroxychloroquin, Mepacrin=Quinacrine),</li> <li>iii. Mycophenolat-Mofetil <math>\leq 2</math>g/Tag oder Mycophenolsäure <math>\leq 1,44</math> g/Tag,</li> <li>iv. Oral, subkutan oder intramuskulär verabreichtes Methotrexat <math>\leq 25</math> mg/Woche,</li> </ol> </li> </ol> </li> </ol>

Item	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>v. Mizoribine <math>\leq 150</math> mg/Tag.</p> <p>7) Erfüllt mindestens 4 von 11 ACR-Klassifizierungskriterien für SLE, mindestens eines von:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>a) Positiver Anti-nukleäre Antikörper (ANA)-Test beim Screening mittels Immunfluoreszenzprüfung im Zentrallabor mit Titer <math>\geq 1:80</math> ODER</li> <li>b) Anti-dsDNA Antikörper beim Screening erhöht über Normalwert (inklusive unbestimmt/“nicht ermittelbar“?), durchgeführt beim Zentrallabor ODER</li> <li>c) Anti-Smith-Antikörper beim Screening erhöht über Normalwert, durchgeführt beim Zentrallabor.</li> </ol> <p>8) Bestätigung beim Screening durch die Gruppe zur Bewertung der Krankheitsaktivität, dass folgende Punkte erfüllt sind:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>a) SLEDAI-2K-Kriterien: SLEDAI-2K-Score <math>\geq 6</math> Punkte und “Klinischer” SLEDAI-2K-Score <math>\geq 4</math> Punkte. Der “Klinischer” SLEDAI-2K ist der SLEDAI-2K-Score ohne Einschluss der Punkte, die Urin- oder Laborresultaten zuzurechnen sind, inklusive immunologischer Messungen: <ol style="list-style-type: none"> <li>i. Beinhaltet Punkte aus den folgenden klinischen Komponenten: Arthritis, Myositis, Erythem, Alopezie, Schleimhaut-Ulzera, Pleuritis, Perikarditis, oder Vaskulitis,</li> <li>ii. Schließt Punkte, die dem Fieber, Lupus-Kopfschmerz, psychoorganischem Syndrom zuzurechnen sind, aus.</li> </ol> </li> <li>b) BILAG-2004-Level-Kriterien: mindestens 1 von: <ol style="list-style-type: none"> <li>i. BILAG-2004 A-Bewertung in <math>\geq 1</math> Organsystem,</li> <li>ii. BILAG-2004 B-Bewertung in <math>\geq 2</math> Organsystemen.</li> </ol> </li> <li>c) PGA-Score <math>\geq 1,0</math> auf der von 0 bis 3 reichenden visuellen Analogskala (VAS) beim Screening.</li> </ol> <p>9) Negativer <math>\beta</math>-hCG Test (nur für gebärfähige Frauen).</p> <p>10) Gebärfähige Frauen müssen 2 effektive Verhütungsmethoden benutzen, eine davon eine Barrieremethode, beginnend mit Screening bis 12 Wochen nach der letzten Dosis des Prüfartzeimittels, es sei denn die Patientin war chirurgisch steril (d.h. beidseitige Ligatur der Eileiter, beidseitige Oophorektomie, oder komplette Hysterektomie), hatte einen sterilen männlichen Partner, war 1 Jahr postmenopausal, oder abstinent. Beendigung der Kontrazeption nach der 12-wöchigen Follow-up-Periode musste mit dem zuständigen Arzt besprochen werden.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>a) Ununterbrochene Abstinenz galt als zulässiges Verfahren; allerdings waren die periodische Abstinenz, Rhythmismethode und Coitus interruptus nicht als zulässige Verhütungsmethoden erlaubt.</li> <li>b) Postmenopausal war definiert als mindestens 1 Jahr seit der letzten Periode und ein erhöhter follikelstimulierender Hormonspiegelwert (FSH) beim Screening.</li> </ol> <p>11) Nicht sterilisierte Männer, die sexual aktiv mit einer gebärfähigen Frau waren, mussten einen Kondom benutzen (mit Spermizid, falls</p>

Item	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>handelsüblich verfügbar) vom Tag 1 bis mindestens 12 Wochen nach der letzten Dosis des Prüfarzneimittels.</p> <p>12) Patientinnen mit einem intakten Gebärmutterhals mussten eine Dokumentation des normalen Pap-Abstrichs, die keine Malignität aufwies (d.h., zervikale intraepitheliale Neoplasie von Grad III (CIN III), Karzinom-in-situ (CIS), oder Adenokarzinom-in-situ (AIS)) binnen 2 Jahre vor Randomisierung) vorweisen. Bemerkung: Bei jedem abnormalen Ergebnis des Pap-Abstrichs, der binnen 2 Jahre vor Randomisierung dokumentiert wurde, musste der Pap-Abstrich erneut durchgeführt werden, um die Eignung für die Studie zu bestätigen.</p> <p>13) Die PatientIn war bereit auf andere Formen der experimentellen Behandlung während der Studie zu verzichten.</p> <p>14) Die PatientIn erfüllte alle nachfolgenden Tuberkulose (TB) Kriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) Keine Vorgeschichte von aktiver TB vor Screening Visite.</li> <li>b) Keine Vorgeschichte von latenter TB vor dem ersten Screening, außer latenter TB mit dokumentierter beendeter entsprechender Behandlung.</li> <li>c) Keine Anzeichen oder Symptome, die auf aktive TB hinweisen könnten aus medizinischer Vorgeschichte oder körperlicher Untersuchung.</li> <li>d) Kein kürzlicher Kontakt mit einer Person mit aktiver TB oder wenn es einen solchen Kontakt gegeben hat, Überweisung zu einem auf TB spezialisierten Arzt, um sich einer zusätzlichen Auswertung vor Randomisierung unterziehen (entsprechend dokumentiert), und, wenn berechtigt, Erhalt der entsprechenden Behandlung gegen latente TB zu Beginn oder vor der ersten Verabreichung des Prüfarzneimittels.</li> <li>e) Erfüllte 1 der nachfolgenden Kriterien: <ul style="list-style-type: none"> <li>i. Negativer QuantiFERON-TB Gold (QFT-G) Testresultat auf TB, durchgeführt beim Zentrallabor binnen 3 Monate vor Randomisierung ODER</li> <li>ii. positiver QFT-G-Testresultat auf TB erhalten während der Screeningperiode vom Zentrallabor bei dem aktive TB ausgeschlossen wurde und entsprechenden Behandlung gegen latente TB angefangen wurde vor der ersten Verabreichung des Prüfarzneimittels ODER</li> <li>iii. unbestimmtes (bestätigt durch Testwiederholung) QFT-G-Testresultat auf TB erhalten während der Screeningperiode vom Zentrallabor mit laufendem QFT-G-Test auf TB entsprechend dem Studienplan.</li> </ul> </li> <li>f) Röntgenaufnahme des Brustkorbs ohne Anhaltspunkt/Anzeichen für gegenwärtige aktive Infektion (z.B. TB) oder alte aktive TB, Malignität, oder klinisch signifikante Anomalien (außer aufgrund von SLE) erhalten während der Screeningperiode oder jederzeit während 12 Wochen vor dem Unterschreiben der Einverständniserklärung.</li> </ul> <p>15) "Klinischer" SLEDAI-2K-Score <math>\geq 4</math> Punkte am Tag 1.</p> <p>16) OCS-Dosis stabil für mindestens 2 Wochen vor Randomisierung</p>

Item	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>17) Stabile Standardtherapie bei PatientInnen mit SLE zur Zeit der Randomisierung.</p> <p>18) Gebärfähige Frauen mussten einen negativen Urin-Schwangerschaftstest bei Randomisierung (Tag 1), vor der Verabreichung des Prüfearzneimittels vorweisen.</p> <p>19) Die PatientIn gibt eine schriftliche Einverständniserklärung zur Teilnahme und Einhaltung des Protokolls ab.</p> <p>Ausschlusskriterien:</p> <p>Allgemeine Ausschlusskriterien:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Jeder Gesundheitszustand, der nach Meinung des Prüfarztes mit der Bewertung des Prüfearzneimittels oder der Interpretation der Patientenverträglichkeit oder Studienresultate interferieren würde.</li> <li>2) Gleichzeitige Einschreibung in einer anderen klinischen Studie mit einem Prüfearzneimittel.</li> <li>3) Personen, die an der Durchführung der Studie beteiligt sind, ihre Mitarbeiter, oder direkte Familienmitglieder solcher Personen.</li> <li>4) Stillende oder Schwangere oder Frauen, die schwanger werden wollen, jederzeit von Initiierung des Screenings bis zum Ende der 12-Wochen Follow-up-Periode nach der letzten Dosis des Prüfearzneimittels.</li> <li>5) Gegenwärtige Alkohol- oder Drogenabhängigkeit oder Medikamentenmissbrauch, oder Vorgeschichte von solchem während 1 Jahr vor Woche 0 (Tag 1).</li> <li>6) Geplanter großer chirurgischer Eingriff binnen 8 Wochen vor dem Unterschreiben der Einverständniserklärung oder freiwilliger großer chirurgischer Eingriff geplant während des Studienzeitraums.</li> <li>7) Spontanabort oder Schwangerschaftsabbruch, Tot- oder Lebendgeburt, oder Schwangerschaft <math>\leq 4</math> Wochen vor dem Unterschreiben der Einverständniserklärung.</li> <li>8) Beim Screening (binnen 4 Wochen vor Woche 0 (Tag 1)), eine der folgenden: <ol style="list-style-type: none"> <li>a) Aspartat-Aminotransferase (AST) <math>&gt; 2,0 \times</math> obere Grenze des Normalen (<i>upper limit of normal</i>, ULN),</li> <li>b) Alanin-Aminotransferase (ALT) <math>&gt; 2,0 \times</math> ULN,</li> <li>c) Totaler Bilirubin <math>&gt; ULN</math> (außer durch Morbus Meulengracht),</li> <li>d) Serum-Kreatinin <math>&gt; 2,0</math> mg/dl (oder <math>&gt; 181</math> <math>\mu</math>mol/l),</li> <li>e) Urineprotein/Kreatinin-Verhältnis <math>&gt; 2,0</math> mg/mg (oder <math>&gt; 226,30</math> mg/mmol),</li> <li>f) Neutrophilen-Zahl <math>&lt; 1.000/\mu</math>l (oder <math>&lt; 1,0 \times 10^9/l</math>),</li> <li>g) Blutplättchenanzahl <math>&lt; 25.000/\mu</math>l (oder <math>&lt; 25 \times 10^9/l</math>),</li> <li>h) Hämoglobin <math>&lt; 8</math> g/dl (oder <math>&lt; 80</math> g/l), oder <math>&lt; 7</math> g/dl (oder <math>&lt; 70</math> g/l) wenn in Verbindung mit der SLE-Erkrankung der PatientIn z.B. bei aktiver hämolytischen Anämie,</li> <li>i) Glykosyliertes Hämoglobin <math>&gt; 8\%</math> (oder <math>&gt; 0,08</math>) beim Screening (betrifft nur Diabetiker).</li> </ol> </li> </ol> <p>Ausschlusskriterien in Zusammenhang mit Begleitmedikation:</p>



Item	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>9) Erhalt eines der folgenden Arzneimittel:</p> <p>a) Wenn Prednison das einzige Arzneimittel ist, was als Standardtherapie verabreicht wird (d.h., die PatientIn erhält gleichzeitig keine Arzneimittel aus der Liste 6c) der Einschlusskriterien), keine Ergänzung durch eine zusätzliche orale Prednison-Therapie (oder eine äquivalentes Arzneimittel) zu keinem Zeitpunkt während der 8 Wochen vor Tag 1, oder keine Veränderung /Unterbrechung der aktuellen oralen Prednison-Therapie (oder eines äquivalenten Arzneimittels) zu keinem Zeitpunkt während der 2 Wochen vor Randomisierung.</p> <p>b) Wenn Prednison nicht das einzige Arzneimittel ist, was als Standardtherapie verabreicht wird (d.h., die PatientIn erhält gleichzeitig Arzneimittel aus der Liste 6c) der Einschlusskriterien):</p> <p>i. Jegliches Hinzufügen einer neuen oralen Prednison-Therapie (oder eines äquivalenten Arzneimittels) jederzeit zwischen den 2 Wochen vor Unterschreiben der Einverständniserklärung bis Tag 1, oder jede Veränderung /Unterbrechung der aktuellen oralen Prednison-Therapie (oder eines äquivalenten Arzneimittels) jederzeit während 2 Wochen vor Randomisierung.</p> <p>ii. Jegliches Hinzufügen einer neuen Dosis von jedem der folgenden jederzeit während 2 Wochen vor Unterschreiben der Einverständniserklärung bis Tag 1, oder Veränderung /Unterbrechung der aktuellen Dosis jederzeit während der 8 Wochen vor Unterschreiben der Einverständniserklärung bis Tag 1: Azathioprin; Antimalariamittel (z.B. Chloroquin, Hydroxychloroquin, Quinacrine); Mycophenolat-Mofetil /Mycophenolsäure; oral, s.c., oder i.m. Methotrexat; Mizoribin.</p> <p>10) Behandlung mit einem der Arzneimittel:</p> <p>a) Azathioprin &gt;200 mg/Tag,</p> <p>b) Mycophenolat-Mofetil &gt;2 g/Tag oder Mycophenolsäure &gt;1,44 g/Tag,</p> <p>c) Oral, s.c., oder i.m. Methotrexat &gt;25 mg/Woche,</p> <p>d) Mizoribin &gt;150 mg/Tag,</p> <p>e) Jede Veränderung des Verabreichungsweges der oralen, s.c., oder i.m. Methotrexat jederzeit während der 8 Wochen vor Unterschreiben der Einverständniserklärung bis Tag 1.</p> <p>11) Behandlung mit jedem Prüfartemittel (niedermolekulare synthetische Moleküle oder Biologika) binnen 4 Wochen oder 5 (biologischen?) Halbwertszeiten (die längere Dauer von den beiden) vor Unterschreiben der Einverständniserklärung.</p> <p>12) Frühere Einnahme von Anifrolumab.</p> <p>13) Einnahme von jedem handelsüblich verfügbaren Biologikum binnen 5 Halbwertszeiten vor Unterschreiben der Einverständniserklärung.</p>

Item	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>14) Erhalt von B-Zellen-Verringernder-Therapie (inklusive aber nicht beschränkt auf Ocrelizumab, Ofatumumab, Atacicept, Obinutuzumab oder Rituximab):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• &lt;26 Wochen vor Unterschreiben der Einverständniserklärung, &lt;40 Wochen für Atacicept,</li> <li>• oder wenn die Therapie verabreicht wurde <math>\geq 26</math> Wochen her (40 Wochen für Atacicept), absolute B-Zellen weniger als die untere Grenze des Normalen (LLN) oder Baseline-Wert vor der Verabreichung der B-Zellen-Verringernder-Therapie (der niedrigere Wert von den beiden).</li> </ul> <p>15) Einnahme von Epratuzumab oder Tabalumab &lt;26 Wochen vor Unterschreiben der Einverständniserklärung, oder Belimumab &lt;12 Wochen vor Unterschreiben der Einverständniserklärung.</p> <p>16) Bekannte Vorgeschichte von Allergien oder Reaktionen auf jegliche Komponente des Prüfärzneimittels oder Vorgeschichte der Anaphylaxie auf jegliche Humane-Gamma-Globulin-Therapie.</p> <p>17) Regelmäßiger Gebrauch von &gt;1 nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR) binnen 2 Wochen vor Woche 0 (Tag 1); oder Einnahme von variablen Dosen von NSAR binnen 2 Wochen vor Woche 0 (Tag 1).</p> <p>18) Einnahme von einem der folgenden:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>a) Intraartikulär, i.m., oder i.v. Kortikosteroide binnen 6 Wochen vor Tag 1.</li> <li>b) jeder Lebendimpfstoff oder attenuierter Lebendimpfstoff binnen 8 Wochen vor Unterschreiben der Einverständniserklärung (Verabreichung von inaktiviertem Impfstoff war zulässig; AstraZeneca empfahl den Prüfärzten sicherzustellen, dass alle PatientInnen die vorgeschriebenen Impfungen erhalten haben, inklusive Influenza-Vakzin (Totimpfstoff/rekombinanter Impfstoff) vor Beginn der Studie).</li> <li>c) Bacille Calmette-Guerin (BCG)-Impfstoff innerhalb 1 Jahres nach dem Unterschreiben der Einverständniserklärung.</li> <li>d) Jegliches beschränktes Arzneimittel (siehe CSP Appendix U in Appendix 12.1.1) wenn die Auswaschungsperiode nicht eingehalten wurde.</li> <li>e) Bluttransfusion binnen 4 Wochen vor Unterschreiben der Einverständniserklärung.</li> </ol> <p>Ausschlusskriterien in Zusammenhang mit SLE und anderen Erkrankungen:</p> <p>19) Vorgeschichte von, oder derzeitige Diagnose von, klinisch signifikantem nicht mit SLE zusammenhängendem Vaskulitis Syndrom (siehe CSP Appendix T in Appendix 12.1.1). Vaskulitis aufgrund von SLE war zulässig in der Studie.</p> <p>20) Vorgeschichte von oder Anzeichen von Suizidgedanken (Schweregrad von 4 (aktiv: Methode und Vorsatz, aber kein Plan) oder 5 (aktiv: Methode, Vorsatz und Plan)) binnen der letzten 6 Monate; oder jegliches selbstmörderisches Verhalten binnen der letzten 12 Monate basierend auf einer Beurteilung mit der</p>

Item	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><i>Columbia Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS)</i> beim Screening oder bei Baseline.</p> <p>21) Aktiver schwerer oder instabiler neuropsychiatrischer SLE inklusive, aber nicht beschränkt auf: aseptische Meningitis; zerebrale Vaskulitis; Myelopathie; Demyelinisierung-Syndrom (steigend, transversal, akute entzündliche demyelinisierende Polyradikulopathie); akuter Verwirrungszustand; beeinträchtigter Grad/Level des Bewusstseins; Psychose; akuter Hirnschlag oder Schlaganfall; kraniale Neuropathie; Status epilepticus; zerebelläre Ataxie und Multiple Mononeuropathie:</p> <p>a) Welche der PatientIn nicht möglich machen, die Einverständniserklärung vollständig zu verstehen ODER</p> <p>b) Wenn, nach Meinung des Hauptprüfarztes (PI), Standardtherapie wie im Protokoll angegeben unzureichend ist und Anwendung von einem aggressiveren therapeutischen Ansatz, wie z.B. Hinzufügen von Cyclophosphamid i.v. und/oder hohe Dosis Pulse-Kortikosteroidtherapie i.v. oder andere Behandlungen, die laut Protokoll nicht erlaubt waren, indiziert war.</p> <p>22) Aktive schwere SLE-getriebene Nierenerkrankung wenn, nach Meinung des Prüfarztes, Standardtherapie wie im Protokoll angegeben unzureichend war und Anwendung von einem aggressiveren therapeutischen Ansatz, wie z.B. Hinzufügen von Cyclophosphamid i.v. und/oder hohe Dosis Pulse-Kortikosteroidtherapie i.v. oder andere Behandlungen, die laut Protokoll nicht erlaubt waren, indiziert war.</p> <p>23) Diagnose (innerhalb 1 Jahres nach dem Unterschreiben der Einverständniserklärung) der Mischkollagenose oder Vorgeschichte von SLE-Überlappungssyndrom und systemischer Sklerose, wie in (a) oder (b) unten beschrieben:</p> <p>a) SLE-Überlappungssyndrom/Overlap Syndrom mit Myositis oder rheumatoider Arthritis beim Screening war erlaubt, vorausgesetzt, dass die PatientIn auch die Kriterien für die Klassifikation als SLE erfüllte; ODER</p> <p>b) Vorgeschichte von Mischkollagenose/Mischbindegewebe-Erkrankung/gemischte Bindegewebskrankheit, welche mit der Zeit zu einer SLE-Diagnose sich entwickelt hat, war erlaubt, vorausgesetzt dass die SLE-Diagnose vor mindestens 1 Jahr gestellt wurde.</p> <p>24) Vorgeschichte oder derzeitige Diagnose von katastrophalem oder schwerem Antiphospholipid-Syndroms innerhalb 1 Jahres vor dem Unterschreiben der Einverständniserklärung. Antiphospholipid-Syndrom angemessen eingestellt durch gerinnungshemmende Therapie für mindestens 3 Monate war erlaubt.</p> <p>25) Vorgeschichte oder derzeitige Diagnose von einer entzündlichen Gelenk- oder Hauterkrankung anderer als SLE die, nach Meinung des Prüfarztes, die Beurteilung der entzündlichen Arthritis oder Hautbeurteilung interferieren könnte und die Krankheitsaktivitätsbeurteilung beeinträchtigen könnte.</p>

Item	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>26) Vorgeschichte von jeder nicht-SLE-Erkrankung, bei der eine Behandlung mit oralen oder parenteralen Kortikosteroiden für länger als insgesamt 2 Wochen binnen letzter 24 Wochen vor Unterschreiben der Einverständniserklärung erforderlich war.</p> <p>Ausschlusskriterien in Zusammenhang mit Infektionen und Malignomrisiko:</p> <p>27) Bekannte Vorgeschichte von primärer Immundefizienz, Splenektomie, oder jeglichen Grunderkrankungen, die die PatientIn für Infektionen prädisponieren, oder ein positives HIV-Testergebnis, beim Screening durch Zentrallabor bestätigt. PatientInnen, die ein HIV-Test während der Screeningperiode ablehnten, waren nicht für die Teilnahme an Studie zugelassen.</p> <p>28) Mittels Serologie bestätigter positiver Hepatitis-B-Test auf:</p> <p>a) Hepatitis-B-Oberflächenantigen, ODER</p> <p>b) Hepatitis-B-Kern-Antikörper (HBcAb) und Hepatitis-B-Virus (HBV) DNA über der unteren Grenze der Quantifizierung, festgestellt durch Reflextest, der beim Zentrallabor beim Screening durchgeführt wurde.</p> <p>29) Positiver Test auf Hepatitis-C-Antikörper, bestätigt durch Zentrallabor.</p> <p>30) Jede schwere Herpesinfektion zu jeder Zeit vor Woche 0 (Tag 1), inklusive, aber nicht beschränkt auf, disseminierten Herpes (jemals), Herpesenzephalitis (jemals), rezidivierenden Herpes Zoster (definiert als 2 Episoden innerhalb von 2 Jahren), oder ophthalmischen Herpes (jemals).</p> <p>31) Jede Herpes Zoster, Zytomegalievirus, oder Epstein-Barr-Virusinfektion, die nicht komplett überwunden wurde binnen 12 Wochen vor Unterschreiben der Einverständniserklärung.</p> <p>32) Opportunistische Infektion, die eine Hospitalisierung oder i.v. antimikrobielle Behandlung erforderte, binnen 3 Jahre vor Randomisierung.</p> <p>33) Jede der nachfolgenden:</p> <p>a) Klinisch signifikante chronische Infektion (d.h., Osteomyelitis, Bronchiectasis, usw.) binnen 8 Wochen vor Unterschreiben der Einverständniserklärung (chronische Nagelentzündungen waren zulässig).</p> <p>b) Jede Infektion, die eine Hospitalisierung oder i.v. Behandlung mit Antiinfektiva erforderte, nicht abgeschlossen zum Zeitpunkt 4 Wochen vor Unterschreiben der Einverständniserklärung.</p> <p>34) Jede Infektion, die eine orale Behandlung mit Antiinfektiva (inklusive antivirale Arzneimittel) binnen 2 Wochen vor Tag 1 erforderte.</p> <p>35) Vorgeschichte von Krebs, außer:</p> <p>a) Plattenepithel- oder Basalzellkarzinom der Haut behandelt mit nachweislichem Erfolg durch kurative Therapie <math>\geq 3</math> Monate vor Woche 0 (Tag 1),</p> <p>b) zervikalem Karzinom in situ behandelt mit offensichtlichem Erfolg durch kurative Therapie <math>\geq 1</math> Jahr vor Woche 0 (Tag 1).</p>

Item	Charakteristikum	Studieninformation
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	123 Zentren in 18 Ländern: Argentinien, Australien, Brasilien, Chile, Deutschland, Kolumbien, Israel, Italien, Neuseeland, Peru, Polen, Rumänien, Südkorea, Taiwan, Ukraine, Ungarn, Vereinigtes Königreich und Vereinigte Staaten von Amerika.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Intravenöse Infusion alle 4 Wochen: Arm 1: Anifrolumab i.v. 150 mg + Standardtherapie Arm 2: Anifrolumab i.v. 300 mg + Standardtherapie Arm 3: Placebo + Standardtherapie
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Primärer Endpunkt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Die SRI(4)-Ansprechrate zu Woche 52</li> </ul> <p>SRI (SLE Responder Index): Kombinationsendpunkt aus 3 im SLE etablierten Messinstrumenten: SLEDAI-2K, BILAG-2004 und PGA. Ein Ansprechen ist wie folgt definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Reduktion des SLEDAI-2K <math>\geq 4</math> Punkte vom Ausgangswert. Eine Reduktion um <math>\geq 4</math> Punkte gilt als erreicht, wenn die Abnahme des Scores im Vergleich zum Ausgangswert mindestens 4 Punkte beträgt UND</li> <li>keine neue BILAG A- oder höchstens eine neue BILAG B-Organbewertung im Vergleich zum Ausgangswert UND</li> <li>keine Verschlechterung im PGA (maximale Zunahme von <math>&lt; 0,30</math> Punkten vom Ausgangswert auf einer 3-Punktskala) UND</li> <li>Kein dauerhaftes Abbrechen der Studienbehandlung UND</li> <li>keine Behandlung durch beschränkt einsetzbare Medikamente über die laut Protokoll erlaubten Dosis-Grenzwerte hinaus.</li> </ul> <p>Der SRI(4) misst die Reduktion der Krankheitsaktivität (SLEDAI-2K-Reduktion <math>\geq 4</math> Punkte), ohne gleichzeitige Verschlechterung in bestimmten Organsystemen (kein BILAG-1A/2B-Schübe) und gleichzeitige Verschlechterung der Gesamtbeurteilung des Arztes (keine PGA-Verschlechterung).</p> <p>Bedeutende sekundäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Die SRI(4)-Ansprechrate in hoher Typ I IFN Gensignatur-Gruppe zu Woche 24 und 52,</li> <li>OCS-Reduktion in der Gruppe der PatientInnen mit Baseline OCS <math>\geq 10</math> mg/Tag, definiert als: <ul style="list-style-type: none"> <li>OCS <math>\leq 7,5</math> mg Prednison/Tag oder Äquivalent<sup>a</sup> zu Woche 40 UND</li> <li>OCS-Dosis bleibt zwischen Woche 40 und Woche 52 <math>\leq 7,5</math> mg Prednison/Tag oder Äquivalent.</li> <li>PatientInnen, die die Studienbehandlung dauerhaft abgebrochen oder eine Behandlung durch beschränkt einsetzbare Medikamente über die laut Protokoll erlaubten Dosis-Grenzwerte hinaus erhalten haben, wurden als Non-Responder gewertet.</li> </ul> </li> </ul>

Item	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Der Anteil PatientInnen mit <math>\geq 50\%</math> Hautläsionen-Reduktion lt. <i>Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index (CLASI)</i>-Aktivitäts-Score zu Woche 12 und 52 in der Untergruppe der PatientInnen mit einem CLASI-Aktivitäts-Score <math>\geq 10</math> zu Beginn der Studie.</li> <li>• Annualisierte Schubrate im Zeitraum 0-52 Wochen. Ein Krankheitsschub ist definiert als entweder ein oder mehr neue A- oder zwei oder mehr neue B-Bewertungen nach BILAG-2004 im Vergleich zur vorherigen Visite (d.h., Verschlechterung von einem E, D, oder C-Score zu einem B-Score in mindestens zwei Organsystemen oder eine Verschlechterung von einem E, D, C oder B-Score zu einem A-Score in einem beliebigen Organsystem im Vergleich zur vorherigen Visite).</li> </ul> <p>Weitere patientenrelevante sekundäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• SRI(5), SRI(6), SRI(7), SRI(8).</li> <li>• Die BICLA-Ansprechrage zu Woche 52.</li> </ul> <p>BICLA: Kombinationsendpunkt aus 3 im SLE etablierten Messinstrumenten: BILAG-2004, SELENA SLEDAI-2K und PGA. Ein Ansprechen ist wie folgt definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Verbesserung aller Baseline BILAG-2004-A- und -B-Bewertungen UND</li> <li>• keine Verschlechterung der Krankheitsaktivität in anderen Organsystemen (keine BILAG-2004-Schübe: <math>\geq 1</math> A oder <math>\geq 2</math> B-Schübe) UND</li> <li>• keine Verschlechterung von Baseline in SLEDAI-2K UND</li> <li>• keine Verschlechterung im PGA VAS (Zunahme von <math>&lt; 0,30</math> Punkten vom Ausgangswert) UND</li> <li>• kein dauerhaftes Abbrechen der Studienbehandlung UND</li> <li>• keine Behandlung durch beschränkt einsetzbare Medikamente über die laut Protokoll erlaubten Dosis-Grenzwerte hinaus.</li> </ul> <p>Der BICLA misst die Reduktion der Krankheitsaktivität (Reduktion von allen Baseline BILAG-2004-A- und B- Bewertungen, ohne gleichzeitige Verschlechterung in anderen Organsystemen), ohne gleichzeitige Verschlechterung in SELENA SLEDAI-2K und gleichzeitige Verschlechterung der Gesamtbeurteilung des Arztes (keine PGA-Verschlechterung).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anteil PatientInnen mit BILAG-2004 (A und B) nach Organsystem.</li> <li>• BILAG-2004-Globaler-Score</li> <li>• SLEDAI-2K-Score:</li> <li>• SLEDAI-2K-Score-Verbesserung von Baseline zu Woche 24 und Woche 52.</li> <li>• SLEDAI-2K-Score Veränderung von Baseline</li> </ul>

Item	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><i>Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000 (SLEDAI-2K)</i> Score ist ein gewichteter Index zur Einschätzung der Krankheitsaktivität.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Geschwollene und empfindliche Gelenke <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Responderrate der Gelenkanzahl (20% und 50% Verringerung gegenüber Baseline; bei PatientInnen mit mind. 8 geschwollenen und 8 empfindlichen Gelenke zu Baseline),</li> <li>2. Anzahl der geschwollenen und empfindlichen Gelenke Veränderung von Baseline zu Woche 52.</li> <li>3. PatientInnen, die die Studienbehandlung dauerhaft abgebrochen oder eine Behandlung durch beschränkt einsetzbare Medikamente über die laut Protokoll erlaubten Dosis-Grenzwerte hinaus erhalten haben, wurden als Non-Responder gewertet.</li> </ol> </li> <li>• MCR (<i>Major Clinical Response</i>): Patientenrate</li> <li>• PCR (<i>Partial Clinical Response</i>): Patientenrate</li> <li>• Mittlere Veränderung des PGA zu Woche 52 gegenüber Baseline.</li> </ul> <p>Das PGA ist ein patientenbezogener Messparameter, in dem der Arzt seinen Gesamteindruck zur Aktivität der SLE-Erkrankung der PatientIn auf einer visuellen Analogskala notiert.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Veränderung von Baseline in SDI-Global-Score zu Woche 52; Anzahl und Anteil PatientInnen mit Änderungen in Schaden.</li> <li>• Anteil LLDAS-Responder (<i>Lupus Low Disease Activity State</i>) zu Woche 52. Ein Ansprechen ist wie folgt definiert:</li> <li>• SLEDAI-2K <math>\leq 4</math> Punkte, ohne Aktivität in Hauptorgansystemen und ohne hämolytische Anämie (bewertet nach BILAG-2004) UND</li> <li>• Keine neue Lupus-Aktivität verglichen mit der vorherigen Visite (SLEDAI-2K-Punkte-Score 0) UND</li> <li>• PGA VAS Score (Skala 0–3) <math>\leq 1</math> UND</li> <li>• Prednison-Dosis <math>\leq 7,5</math> mg Prednison/Tag (oder äquivalent).</li> <li>• Veränderung gegenüber Baseline des <i>Short-Form 36</i> Version 2 (SF-36-v2 <i>Acute Recall</i>) in Domain- und Komponenten-Scores und Responderrate SF-36-v2 zu Woche 52.</li> </ul> <p>Der SF-36 (<i>Medical Outcomes 36-Item Short Form Health Survey</i>) ist ein generischer Fragebogen zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, der für SLE schon in Beobachtungsstudien sowie in RCT den Einfluss der Krankheit auf verschiedene Aspekte der Lebensqualität gezeigt hat.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Veränderung in Schmerz <i>Numeric Rating Scale</i> (NRS) gegenüber Baseline.</li> <li>• Veränderung in <i>Functional Assessment of Chronic Illness Therapy- Fatigue</i> (FACIT-F)-Punkt- und Gesamt-Scores gegenüber Baseline zu Woche 52.</li> </ul>

Item	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Veränderung in <i>Patient Global Assessment</i> PtGA (VAS 0-100 mm) gegenüber Baseline.</li> <li>• Veränderung in <i>Lupus Quality of Life</i> (QoL)-Domain-Scores gegenüber Baseline.</li> <li>• Veränderung in EQ-5D-5L VAS gegenüber Baseline, Verlauf der Werte über die Zeit.</li> <li>• <i>Work Productivity and Activity Impairment</i> (WPAI)-Lupus-Score-Levels (%) und Veränderung gegenüber Baseline zu Woche 52.</li> <li>• Anteil PatientInnen mit Schüben gemäß dem modifizierten, SELENA-SLEDAI-Flare-Index zu Woche 24 und 52, Zeit bis zum ersten Schub.</li> </ul> <p>Schübe sind wie folgt definiert:</p> <p>Moderater Schub: eins der folgenden Kriterien ist erfüllt:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Erhöhung in SLEDAI-2K <math>\geq 3</math> Punkte, aber weniger als 7 Punkte verglichen mit der vorherigen Visite.</li> <li>2. Mindestens eine neue oder stärkere Manifestation in: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ diskoidal, photosensitiv, profundus, kutane Vaskulitis, bullöser Lupus,</li> <li>▪ nasopharyngeale Ulzera,</li> <li>▪ Pleuritis,</li> <li>▪ Perikarditis,</li> <li>▪ Arthritis,</li> <li>▪ SLE-Fieber.</li> </ul> </li> <li>3. Erhöhung in PGA <math>\geq 1</math> aber PGA-Wert <math>\leq 2,5</math> Punkte verglichen mit der vorherigen Visite.</li> </ol> <p>Schwerer Schub: eins der folgenden Kriterien ist erfüllt:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Erhöhung in SLEDAI-2K von <math>\geq 7</math> Punkte verglichen mit der vorherigen Visite.</li> <li>2. Mindestens eine neue oder stärkere Manifestation in <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ zentralen Nervensystem SLE,</li> <li>▪ Vaskulitis,</li> <li>▪ Nephritis,</li> <li>▪ Myositis,</li> <li>▪ hämolytische Anämie definiert als Hämoglobin <math>&lt; 70</math> g/l oder Hämoglobinsenkung <math>&gt; 30</math> g/l mit positiven Coombs-Test UND mindestens einem der folgenden: verringertes Haptoglobin, erhöhter Gesamtbilirubin nicht im Zusammenhang mit Morbus Meulengracht, erhöhte Retikulozytenanzahl.</li> </ul> </li> <li>3. Hospitalisierung aufgrund SLE-Krankheitsaktivität,</li> <li>4. Erhöhung in PGA auf ein Wert <math>&gt; 2,5</math> Punkte verglichen mit der vorherigen Visite.</li> </ol> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anteil PatientInnen mit <i>Columbia Suicide Severity Rating Scale</i> (C-SSRS) Suizidgedanken oder Benehmen nach Kategorie; zusammengesetzter C-SSRS-Score.</li> </ul>



Item	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Personal Health Questionnaire Depression Scale-8</i> (PHQ-8)-Gesamtscore über die Wochen 0-52.</li> </ul>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<p>Im Studienbericht der Studie TULIP-1 werden eine präspezifizierte Analyse und eine Post-hoc-Analyse dargestellt. In der präspezifizierten Analyse entsprach ein Teil der Regeln zur Verwendung von eingeschränkten Medikamenten jedoch nicht der ursprünglichen Intention des Protokolls und/oder wurde für die Patientenpopulation nicht als aus klinischer Sicht angemessen beurteilt (insbesondere hinsichtlich der Verwendung von NSARs). Es wurde deshalb eine Post-hoc-Analyse mit klinisch angemesseneren Regeln zur Verwendung von eingeschränkten Medikamenten durchgeführt.</p> <p>Ferner wurden im Rahmen des Zulassungsverfahrens für die Studie TULIP-1 die Regeln zur Verwendung von eingeschränkten Medikamenten der Studie TULIP-2 angewendet, um eine Beurteilung auf Grundlage eines konsistenten Vorgehens zu gewährleisten.</p>
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Fallzahl basiert in erster Linie auf der Notwendigkeit, eine ausreichende Größe für die Verträglichkeitsbeurteilung/-bewertung zu erlangen, sowie der Beurteilung der sekundären Endpunkte. Der primäre Endpunkt ist der Unterschied im Anteil der PatientInnen, die in Woche 52 SRI(4) erreichen, im Vergleich zwischen Anifrolumab 300 mg und Placebo. Bei angenommenen Anteilen von SRI(4) von 39% und 63% im Placebo- bzw. Anifrolumab-300 mg-Arm ergibt sich bei 180 PatientInnen pro Arm eine Power von mehr als 99%, um die Hypothese von keinem Unterschied bei einem zweiseitigen Alpha von 0,05 zurückzuweisen. Der minimal nachweisbare Unterschied im SRI(4) zwischen Anifrolumab 300 mg versus Placebo liegt bei dieser Stichprobengröße bei ca. 10%.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Nicht zutreffend
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Zentralisiertes interaktives Voice-Response System (IVRS)/ interaktives Web-Response System (IWRS).
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Randomisierung im Verhältnis 1:2:2, stratifiziert nach dem SLEDAI-2K-Score beim Screening (<10 Punkte vs. ≥10 Punkte), Woche 0 (Tag 1) OCS-Dosis (<10 mg/Tag vs. ≥10 mg/Tag Prednison oder Äquivalent) nach der Mitteilung des Prüfarztes, Resultat vom Typ I IFN Gensignatur-Test (hoch vs. niedrig) jeweils zum Zeitpunkt des Screenings.

Item	Charakteristikum	Studieninformation
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Doppelblinde Durchführung; zentralisiertes interaktives <i>Voice-Response System</i> (IVRS)/ interaktives <i>Web-Response System</i> (IWRS); Geheimhaltung war gewährleistet.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Randomisierung wurde zentral durchgeführt.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) ja b) ja c) ja
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Alle Prüfsubstanzen (aktiv bzw. Placebo) wurden in gleicher Weise i.v. verabreicht.
12	Statistische Methoden	

Item	Charakteristikum	Studieninformation
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Primärer Endpunkt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Die SRI(4)-Ansprechrate zu Woche 52</li> </ul> <p>Der Anteil der PatientInnen, die ein Ansprechen zu Woche 52 gemäß dem SRI aufweisen, wird zwischen Anifrolumab und Placebo mittels eines Cochran-Mantel-Haenszel-Tests analysiert, stratifiziert nach SLEDAI-2K-Wert beim Screening (&lt;10 Punkte vs. ≥10 Punkte), OCS-Dosis zu Woche 0 (Tag 1; &lt;10 mg/Tag vs. ≥10 mg/Tag Prednison oder Äquivalent) und dem Ergebnis eines Typ I IFN-Tests (hoch vs. niedrig).</p> <p>Zusätzlich wird jeweils die Anzahl und der Anteil an PatientInnen mit mindestens einem Ereignis dargestellt sowie das RR inkl. Wald-KI und der zum RR zugehörige p-Wert (Wald-Test).</p> <p>Die Analyse wird mit dem FAS durchgeführt.</p> <p>PatientInnen, die die Studienbehandlung dauerhaft abgebrochen oder eine Behandlung durch beschränkt einsetzbare Medikamente über die laut Protokoll erlaubten Dosis-Grenzwerte hinaus erhalten haben, werden als Non-Responder gewertet.</p> <p>Fehlende Werte als Folge fehlenden Besuchs in Woche 52 werden folgendermaßen gewertet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Liegen keine Daten zu Woche 48 vor, wird die PatientIn als Nicht-Ansprecher gezählt.</li> <li>Liegen Daten zu einem Besuch zu Woche 48 vor, wird der letzte verfügbare Wert der entsprechenden Einzelkomponente fortgeschrieben (LOCF).</li> </ul> <p>PatientInnen, die das Prüfpräparat absetzen, werden gebeten, bis Woche 52 (Besuch 14/EDV) zu jedem Besuch für die geplanten Untersuchungen zu erscheinen. Die Definition der primären Variable beinhaltet zwei Kriterien, die einer Non-Responder-Imputation für PatientInnen entsprechen, die das Prüfpräparat vorzeitig absetzen oder die eingeschränkte Medikamente über den vom Protokoll erlaubten Grenzwert hinaus erhalten. Dies gilt auch für die Definitionen der sekundären binären Schlüsselvariablen.</p> <p>Sekundäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Anteil der PatientInnen, die ein Ansprechen gemäß SRI(4) aufweisen: <ol style="list-style-type: none"> <li>in hoher Typ I IFN Gensignatur-Gruppe zu Woche 52,</li> <li>zu Woche 24.</li> </ol> </li> </ul> <p>s. Methodik primärer Endpunkt.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>OCS-Reduktion in der Gruppe der PatientInnen mit Baseline OCS ≥10 mg/Tag.</li> </ul> <p>s. Methodik primärer Endpunkt.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Anteil PatientInnen mit ≥50% Hautläsionen-Reduktion lt. <i>Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index (CLASI)</i>-Aktivitäts-Score zu Woche 12 und 52</li> </ul> <p>s. Methodik primärer Endpunkt.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Annualisierte Schubrate im Zeitraum 0-52 Wochen.</li> </ul>

Item	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Die (annualisierte) Schubrate im Anifrolumab-Arm wird verglichen mit der Schubrate im Placebo-Arm mithilfe eines negativen Binomialregressions-Modells. Die Responsevariable ist die Anzahl der Schübe während der 52-wöchigen Behandlungszeit. Das Modell enthält als Kovariable den Behandlungsarm und Stratifizierungsvariablen. Der Logarithmus (zur Basis e) der Follow-up-Zeit wird als Offset-Variable im Modell verwendet. Der Schätzer wird mit 95%-KI und zweiseitigem p-Wert für den Unterschied in den Behandlungsarmen zu Woche 52 dargestellt.</p> <p>Weitere patientenrelevante sekundäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• SRI(5), SRI(6), SRI(7), SRI(8).</li> </ul> <p>s. Methodik primärer Endpunkt.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die BICLA-Ansprechrage zu Woche 52.</li> </ul> <p>s. Methodik primärer Endpunkt.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• BILAG-2004-Score <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Veränderung zu Baseline im BILAG-2004-Globaler-Score</li> </ol> <p>MMRM mit fixen Effekten für die Baseline-Werte, Behandlungsgruppe, Visite, Interaktion zwischen Behandlung und Visite und den Stratifizierungsvariablen wird berechnet. Zusätzlich wird das Hedges' g dargestellt.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>2. Rate der PatientInnen mit BILAG-2004-Score (A und B) nach Organsystem</li> </ol> <p>Es wird jeweils die Anzahl und der Anteil an PatientInnen mit mindestens einem Ereignis dargestellt sowie das RR inkl. Wald-KI und der zum RR zugehörige p-Wert (Wald-Test).</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>3. <i>Major Clinical Response</i> (MCR)</li> </ol> <p>s. Methodik primärer Endpunkt.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>4. <i>Partial Clinical Response</i> (PCR)</li> </ol> <p>s. Methodik primärer Endpunkt.</p> </li> <li>• SLEDAI-2K <ol style="list-style-type: none"> <li>1. SLEDAI-2K-Gesamtscore-Ansprechrage: Veränderung gegenüber Baseline.</li> </ol> <p>MMRM mit fixen Effekten für die Baseline-Werte, Behandlungsgruppe, Visite, Interaktion zwischen Behandlung und Visite und den Stratifizierungsvariablen wird berechnet. Zusätzlich wird das Hedges' g dargestellt.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>2. SELDAI-2K-Scores-Verbesserungsrate</li> </ol> <p>Es wird jeweils die Anzahl und der Anteil an PatientInnen mit mindestens einem Ereignis dargestellt sowie das RR inkl. Wald-KI und der zum RR zugehörige p-Wert (Wald-Test).</p> </li> </ul>

Item	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gelenkbeschwerden (bei PatientInnen mit mind. 8 geschwollenen und 8 empfindlichen Gelenken zu Baseline) <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Responderrate der Gelenkzahl (20% und 50% Verringerung gegenüber Baseline). Die Verringerung um 20% bzw. 50% muss sowohl bei geschwollenen als auch bei empfindlichen Gelenken erreicht werden. <ul style="list-style-type: none"> <li>s. Methodik primärer Endpunkt.</li> </ul> </li> <li>2. Gelenkzahl: Veränderung von Baseline zu Woche 52. <ul style="list-style-type: none"> <li>s. MMRM-Methodik SLEDAI-2K-Gesamtscore-Ansprechrare.</li> </ul> </li> </ol> </li> <li>• PGA <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Anzahl und Rate der PatientInnen mit. <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ PGA-Verschlechterung <math>\geq 0,3</math> zu Baseline</li> <li>▪ PGA-Verschlechterung <math>\geq 0,45</math> zu Baseline</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>s. MMRM-Methodik SLEDAI-2K-Gesamtscore-Ansprechrare.</li> </ul> </li> <li>2. Veränderung des PGA über die Zeit gegenüber Baseline <ul style="list-style-type: none"> <li>s. Methodik primärer Endpunkt.</li> </ul> </li> </ol> </li> <li>• Veränderung in Patient Global Assessment PtGA (VAS 0-100 mm) gegenüber Baseline. <ul style="list-style-type: none"> <li>s. MMRM-Methodik SLEDAI-2K-Gesamtscore-Ansprechrare.</li> </ul> </li> <li>• Veränderung von Baseline in SDI-Global-Score zu Woche 52. Anzahl und Anteil PatientInnen mit Änderungen in Schaden. <ul style="list-style-type: none"> <li>s. MMRM-Methodik SLEDAI-2K-Gesamtscore-Ansprechrare.</li> </ul> </li> <li>• Anteil LLDAS-Responder (<i>Lupus Low Disease Activity State</i>) zu Woche 52. <ul style="list-style-type: none"> <li>s. Methodik primärer Endpunkt.</li> </ul> </li> <li>• SF-36-v2 <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Veränderung der Domain- und Komponenten-Scores zu Woche 52 gegenüber Baseline; <ul style="list-style-type: none"> <li>s. MMRM-Methodik SLEDAI-2K-Gesamtscore-Ansprechrare.</li> </ul> </li> <li>2. SF-36-v2-Responderrate. <ul style="list-style-type: none"> <li>s. Methodik primärer Endpunkt</li> </ul> </li> </ol> </li> <li>• Veränderung in Schmerz-NRS gegenüber Baseline. <ul style="list-style-type: none"> <li>s. MMRM-Methodik SLEDAI-2K-Gesamtscore-Ansprechrare.</li> </ul> </li> <li>• Veränderung in <i>Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue</i> (FACIT-F)-Punkt- und Gesamtscores gegenüber Baseline zu Woche 52. <ul style="list-style-type: none"> <li>s. MMRM-Methodik SLEDAI-2K-Gesamtscore-Ansprechrare.</li> </ul> </li> <li>• Veränderung in <i>Lupus quality of life</i> (QoL)-Domain-Scores gegenüber Baseline.</li> </ul>

Item	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>s. MMRM-Methodik SLEDAI-2K-Gesamtscore-Ansprechrate.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Veränderung in EQ-5D VAS gegenüber Baseline, Verlauf der Werte über die Zeit.</li> </ul> <p>s. MMRM-Methodik SLEDAI-2K-Gesamtscore-Ansprechrate.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Work Productivity and Activity Impairment (WPAI)</i>-Lupus-Score-Levels (%) und Veränderung gegenüber Baseline zu Woche 52.</li> <li>• Anteil PatientInnen mit Schüben gemäß dem modifizierten SELENA-Flare-Index zu Woche 24 und 52;</li> </ul> <p>s. negative Binomialregressions-Model-Methodik des Endpunkts Annualisierte Schubrate.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zeit bis zum ersten Schub.</li> </ul> <p>Das HR und zugehörige KI wurden mittels eines stratifizierten <i>Cox-Proportional-Hazards</i>-Modells berechnet (unter Verwendung eines <i>Profil-Likelihood</i>-Ansatzes mit ties=Efron). Die mediane Ereigniszeit wurde anhand der Kaplan-Meier-Methode berechnet.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anteil PatientInnen mit <i>Columbia Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS)</i> Suizidgedanken oder Benehmen nach Kategorie; zusammengesetzter C-SSRS-Score.</li> </ul> <p>Die Anzahl und der Anteil an PatientInnen mit mindestens einem Ereignis dargestellt sowie das RR inkl. Wald-KI und der zum RR zugehörige p-Wert (Wald-Test) wurden dargestellt.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Personal Health Questionnaire Depression Scale-8 (PHQ-8)</i> Gesamtscore über die Wochen 0-52.</li> </ul> <p>s. MMRM-Methodik SLEDAI-2K-Gesamtscore-Ansprechrate.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>A priori definierte Subgruppen:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. SLEDAI-2K-Score beim Screening (&lt;10 Punkte vs. ≥10 Punkte)</li> <li>2. OCS-Dosis bei Baseline (&lt;10 mg/Tag vs. ≥10 mg/Tag Prednison oder äquivalent)</li> <li>3. Resultat von Typ I IFN Gensignatur-Test (hoch vs. niedrig)</li> <li>4. Geschlecht (weiblich vs. männlich)</li> <li>5. Altersgruppe (≤65 Jahre vs. &gt;65 Jahre)</li> <li>6. Alter bei Ausbruch der Erkrankung (Kind vs. Erwachsener)</li> <li>7. BMI (kg/m<sup>2</sup>) bei Registrierung (&lt;30 kg/m<sup>2</sup> vs. ≥30 kg/m<sup>2</sup>)</li> <li>8. Ethnische Abstammung (kaukasisch vs. schwarz vs. asiatisch vs. hawaiisch oder anderer Pazifischer Insulaner vs. amerikanischer Indianer oder Eingeborener Alaskas vs. andere)</li> <li>9. Ethnizität (Hispano/Latino vs. nicht-Hispano)</li> <li>10. ADA-Resultat (positiv jederzeit vs. negativ vs. anhaltend/beständig positiv vs. ADA positiv mit Titer &gt;Median von Maximum Titer)</li> <li>11. Anti-dsDNA zu Baseline (≥1 positiv/abnormal vs. alle negativ/normal)</li> </ol>

Item	Charakteristikum	Studieninformation
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Flussdiagramm im Anschluss an Tabelle.
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Siehe Flussdiagramm im Anschluss an Tabelle.
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen PatientInnen nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flussdiagramm im Anschluss an Tabelle.
14	Aufnahme/Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / PatientInnen und der Nachbeobachtung	09. Juni 2015 (erste PatientIn eingeschrieben) 17. Juli 2018 (letzte Visite der letzten PatientIn)
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Studie wurde planmäßig zu Ende geführt.

Item	Charakteristikum	Studieninformation
a: nach CONSORT 2010.		
<p>ACR: <i>American College of Rheumatology</i>; ADA: <i>Anti-drug Antibodies</i>; AIS: <i>Adenokarzinom-in-situ</i>; ALT: <i>Alanin-Aminotransferase</i>; ANA: <i>Anti-nukleäre Antikörper</i>; AST: <i>Aspartat-Aminotransferase</i>; BICLA: <i>BILAG-based Composite Lupus Assessment</i>; BILAG: <i>British Isles Lupus Assessment Group of SLE Clinics</i>; BCG: <i>Bacille Calmette-Guerin</i>; CIN: <i>Zervikale intraepitheliale Neoplasie</i>; CIS: <i>Karzinom-in-situ</i>; CLASI: <i>Cutaneous Lupus Disease Area and Severity Index</i>; CMH: <i>Cochran-Mantel Haenszel</i>; CSP: <i>Studienprotokoll</i>; DNA: <i>Desoxyribonukleinsäure</i>; FACIT-F: <i>Functional Assessment of Chronic Illness Therapy- Fatigue</i>; FAS: <i>Full Analysis Set</i>; FSH: <i>Follikelstimulierender Hormonspiegelwert</i>; HBcAb: <i>Hepatitis-B-Kern-Antikörper</i>; HBV: <i>Hepatitis-B-Virus</i>; HIV: <i>Humanes Immundefizienz-Virus</i>; HR: <i>Hazard Ratio</i>; INF: <i>Interferon</i>; IVRS: <i>Interaktives stimmbasiertes System</i>; IWRS: <i>Interaktives webbasiertes System</i>; KI: <i>Konfidenzintervall</i>; LLN: <i>Untere Grenze des Normalen</i>; LOCF: <i>Last-Observation-Carried-Forward</i>; LTE: <i>Long-term Extension</i>; MCR: <i>Major Clinical Response</i>; MMRM: <i>Mixed Model Repeated Measurement</i>; NRS: <i>Numeric Rating Scale</i>; NSAR: <i>Nicht-steroidale Antirheumatika</i>; OCS: <i>Orales Kortikosteroid</i>; PI: <i>Hauptprüfarzt</i>; PCR: <i>Partial Clinical Response</i>; PGA: <i>Physician Global Assessment</i>; PHQ-8: <i>Personal Health Questionnaire Depression Scale-8</i>; PtGA: <i>Patient Global Assessment</i>; QFT-G: <i>QuantiFERON-TB Gold</i>; QoL: <i>Lebensqualität</i>; RR: <i>Relatives Risiko</i>; SELENA: <i>Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus – National Assessment</i>; SF-36: <i>Short Form 36</i>; SLE: <i>Systemischer Lupus erythematosus</i>; SLEDAI: <i>Systemischer Lupus erythematosus Krankheitsaktivitäts-Index</i>; SLEDAI-2K: <i>SLEDAI – Revised Version</i>; SRI: <i>Systemic Lupus Erythematosus Responder Index</i>; TB: <i>Tuberkulose</i>; UE: <i>Unerwünschtes Ereignis</i>; ULN: <i>Obere Grenze des Normalen</i>; VAS: <i>Visuelle Analogskala</i>; WPAI: <i>Work Productivity and Activity Impairment</i></p>		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

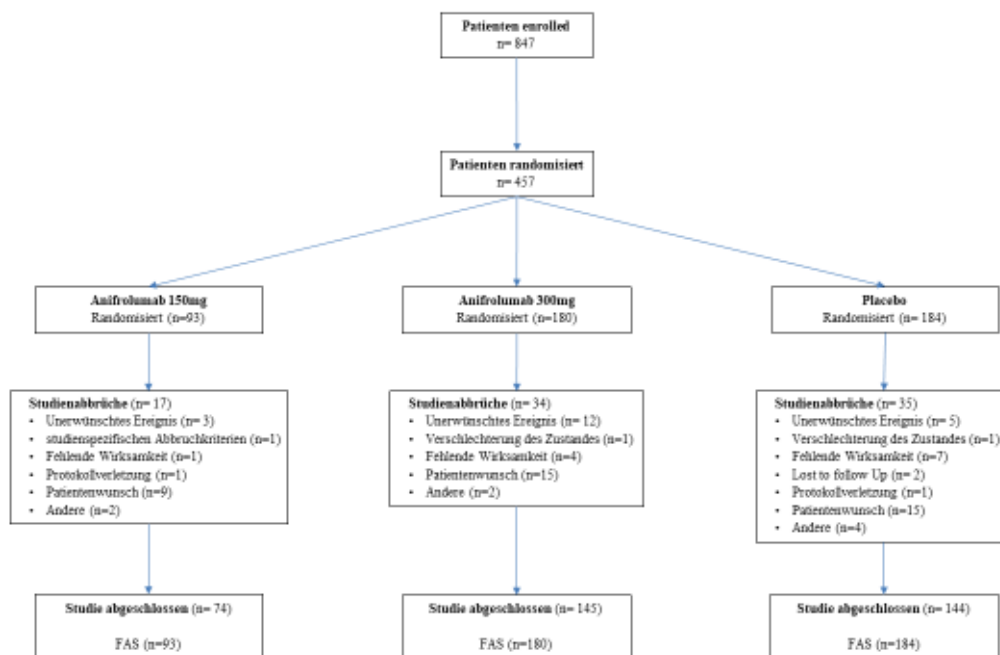


Abbildung 4-278 Flussdiagramm der Studie TULIP-1



Tabelle 4-365 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie TULIP-2 (NCT02446899)

Item	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Primäres Ziel: Untersuchung der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Anifrolumab im Vergleich zu Placebo bei erwachsenen PatientInnen mit moderatem bis schwerem Autoantikörper-positivem SLE mit begleitender Standardtherapie.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multizentrische, randomisierte, doppelblinde Placebo-kontrollierte, Phase-III-Studie; zweiarmig (Placebo, Anifrolumab: 300 mg). Ca. 360 PatientInnen wurden im Verhältnis 1:1 (Placebo: Anifrolumab 300 mg) randomisiert. Studiendauer: 52 Wochen.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien) mit Begründung	Relevante Änderungen: Amendment 2 (1. Februar 2016): HIV-Test als Bestandteil des Screenings dazu gefügt. Amendment 3 (23. März 2016): Aktualisierungen des Anhangs U Eingeschränkte Arzneimittel in Bezug auf B-Zell-Depleter, Rituximab und andere Biologika. Amendment 4 (18. Mai 2016): <ul style="list-style-type: none"> <li>• Klärung der Ein-/Ausschlusskriterien.</li> <li>• Klärung von LTE-Design.</li> </ul> Amendment 5 (23. Mai 2019): <ul style="list-style-type: none"> <li>• BICLA-Ansprechen in Woche 52 ersetzt SRI(4) als primärer Endpunkt; Begründung für die Auswahl des primären Endpunkts aktualisiert. 2 wichtige sekundäre Endpunkte wurden geändert: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Das SRI(4)-Ansprechen in Woche 52 in der "<i>IFN-high only</i>" Subpopulation wurde durch das BICLA-Ansprechen ersetzt.</li> <li>○ SRI(4) in Woche 24 ersetzt durch eine organspezifische Beurteilung der Gelenke.</li> </ul> </li> <li>• Statistische Methodik hinsichtlich der Analyse der primären und wichtigen sekundären Endpunkte, der Teststrategie und der Power-Schätzung aktualisiert.</li> <li>• Klärung der Richtlinien für die Verwendung von NSAR.</li> </ul>
4	Probanden/ Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden/ Patienten	Einschlusskriterien: <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Alter 18-70 Jahre zum Zeitpunkt des Screenings.</li> <li>2) Die PatientIn absolvierte alle Screening-Prozeduren, die notwendig sind, um Eignung festzustellen und Stratifikation vorzunehmen, binnen 30 Tage nach Unterschreiben der Einverständniserklärung.</li> </ol>

Item	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Die Einverständniserklärung wurde unterschrieben, bevor die PatientIn Prozeduren nach Protokoll vornahm oder Screening durchgeführt wurde.</p> <p>3) Gewicht <math>\geq 40</math> kg beim Screening.</p> <p>4) Die PatientIn hat adäquaten peripheren venösen Zugang.</p> <p>5) Die PatientIn hat einen (pädiatrischen oder erwachsenen) diagnostizierten SLE gemäß den Kriterien des ACR. Dieser wurde <math>\geq 24</math> Wochen vor Unterzeichnung der Einverständniserklärung diagnostiziert.</p> <p>6) Erhielt mindestens eine der folgenden:</p> <p>a) Wenn Prednison die einzige Standardtherapie war (d.h. die PatientIn erhielt gleichzeitig keine der Arzneimittel aus der Liste 6c), war die orale Prednison (oder Prednison-Äquivalent) Dosis <math>\geq 7,5</math> mg Prednison/Tag, aber <math>\leq 40</math> mg Prednison/Tag für mindestens 8 Wochen vor Tag 1. Außerdem musste die eingenommene Dosis oralen Prednisons (oder Prednison-Äquivalent) stabil für mindestens 2 Wochen vor Randomisierung sein.</p> <p>b) Wenn Prednison nicht die einzige Standardtherapie war (d.h. die PatientIn erhielt gleichzeitig Arzneimittel aus der Liste 6c), war die orale Prednison (oder Prednison-Äquivalent) Dosis <math>\leq 40</math> mg/Tag für mindestens 2 Wochen vor Unterzeichnung der Einverständniserklärung. Außerdem musste die eingenommene Dosis oralen Prednisons (oder Prednison-Äquivalent) stabil für mindestens 2 Wochen vor Randomisierung sein.</p> <p>c) Jedes Arzneimittel aus nachfolgender Liste, verabreicht für die Mindestdauer von 12 Wochen vor Unterzeichnung der Einverständniserklärung und stabil für mindestens 2 Wochen vor Unterzeichnung der Einverständniserklärung bis einschließlich Tag 1:</p> <p>i. Azathioprin <math>\leq 200</math> mg/Tag,</p> <p>ii. Antimalariamittel (z.B. Chloroquin, Hydroxychloroquin, Mepacrin=Quinacrine),</p> <p>iii. Mycophenolat-Mofetil <math>\leq 2</math>g/Tag oder Mycophenolsäure <math>\leq 1,44</math> g/Tag,</p> <p>iv. Oral, subkutan oder intramuskulär verabreichter Methotrexat <math>\leq 25</math> mg/Woche,</p> <p>v. Mizoribine <math>\leq 150</math> mg/Tag.</p> <p>7) Erfüllt mindestens 4 von 11 ACR-Klassifizierungskriterien für SLE, mindestens eines von:</p> <p>a) Positiver Antinukleäre Antikörper (ANA)-Test beim Screening mittels Immunfluoreszenzprüfung im Zentrallabor mit Titer <math>\geq 1:80</math> ODER</p> <p>b) Anti-dsDNA-Antikörper beim Screening erhöht über Normalwert (inklusive unbestimmter), durchgeführt beim Zentrallabor ODER</p> <p>c) Anti-Smith-Antikörper beim Screening erhöht über Normalwert, durchgeführt beim Zentrallabor.</p>

Item	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>8) Bestätigung beim Screening durch die Gruppe zur Bewertung der Krankheitsaktivität, dass folgende Punkte erfüllt sind:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>a) SLEDAI-2K-Kriterien: SLEDAI-2K-Score <math>\geq 6</math> Punkte und "Klinischer" SLEDAI-2K-Score <math>\geq 4</math> Punkte. Der "Klinischer" SLEDAI-2K ist der SLEDAI-2K-Score ohne Einschluss der Punkte, die Urin- oder Laborresultaten zuzurechnen sind, inklusive immunologischer Messungen: <ol style="list-style-type: none"> <li>i. Beinhaltet Punkte aus den folgenden klinischen Komponenten: Arthritis, Myositis, Erythem, Alopezie, Schleimhaut-Ulzera, Pleuritis, Perikarditis, oder Vaskulitis,</li> <li>ii. schließt Punkte, die dem Fieber, Lupus-Kopfschmerz, psychoorganischem Syndrom zuzurechnen sind, aus.</li> </ol> </li> <li>b) BILAG-2004-Level-Kriterien: mindestens 1 von: <ol style="list-style-type: none"> <li>i. BILAG-2004-Level-A-Erkrankung in <math>\geq 1</math> Organsystem,</li> <li>ii. BILAG-2004-Level-B-Erkrankung in <math>\geq 2</math> Organsystemen.</li> </ol> </li> <li>c) PGA-Score <math>\geq 1,0</math> auf der 0 bis 3 visuellen Analogskala (VAS) beim Screening.</li> </ol> <p>9) Negativer <math>\beta</math>-hCG-Test (nur für gebärfähige Frauen).</p> <p>10) Gebärfähige Frauen müssen 2 effektive Verhütungsmethoden benutzen, eine davon eine Barrieremethode, beginnend mit Screening bis 12 Wochen nach der letzten Dosis des Prüfarzneimittels, es sei denn die Patientin war chirurgisch steril (d.h. beidseitige Ligatur der Eileiter, beidseitige Oophorektomie, oder komplette Hysterektomie), hatte einen sterilen männlichen Partner, war 1 Jahr postmenopausal, oder abstinent. Beendigung der Kontrazeption nach der 12-wöchigen Follow-up-Periode musste mit dem zuständigen Arzt besprochen werden.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>a) Ununterbrochene Abstinenz galt als zulässiges Verfahren; allerdings waren die periodische Abstinenz, Rhythmusmethode und Coitus interruptus nicht als zulässige Verhütungsmethoden erlaubt.</li> <li>b) Postmenopausal war definiert als mindestens 1 Jahr seit der letzten Periode und ein erhöhter follikelstimulierender Hormonspiegelwert (FSH) beim Screening.</li> </ol> <p>11) Nicht sterilisierte Männer, die sexual aktiv mit einer gebärfähigen Frau waren, mussten einen Kondom benutzen (mit Spermizid, falls handelsüblich verfügbar) vom Tag 1 bis mindestens 12 Wochen nach der letzten Dosis des Prüfarzneimittels.</p> <p>12) Patientinnen mit einem intakten Gebärmutterhals mussten eine Dokumentation des normalen Pap-Abstrichs, die keine Malignität auswies (d.h., zervikale intraepitheliale Neoplasie von Grad III (CIN III), Karzinom-in-situ (CIS) oder Adenokarzinom-in-situ (AIS)) binnen 2 Jahre vor Randomisierung) vorweisen. Bemerkung: Bei jedem abnormalen Ergebnis des Pap-Abstrichs, was binnen 2 Jahre vor Randomisierung dokumentiert wurde, musste der Pap-Abstrich erneut durchgeführt werden, um die Eignung für die Studie zu bestätigen.</p>

Item	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>13) Die PatientIn war bereit auf andere Formen der experimentellen Behandlung während der Studie zu verzichten.</p> <p>14) Die PatientIn erfüllte alle nachfolgenden Tuberkulose (TB) Kriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) Keine Vorgeschichte von aktiver TB vor Screening-Visite.</li> <li>b) Keine Vorgeschichte von latenter TB vor dem ersten Screening, außer latenter TB mit dokumentierter beendeter entsprechender Behandlung.</li> <li>c) Keine Anzeichen oder Symptome, die auf aktive TB hinweisen könnten aus medizinischer Vorgeschichte oder körperlicher Untersuchung.</li> <li>d) Kein kürzlicher Kontakt mit einer Person mit aktiver TB oder wenn es einen solchen Kontakt gegeben hat, Überweisung zu einem auf TB spezialisierten Arzt, um sich einer zusätzlichen Auswertung vor Randomisierung unterziehen (entsprechend dokumentiert), und, wenn berechtigt, Erhalt der entsprechenden Behandlung gegen latente TB zu Beginn oder vor der ersten Verabreichung des Prüfarszneimittels.</li> <li>e) Erfüllte 1 der nachfolgenden Kriterien: <ul style="list-style-type: none"> <li>i. negativer QuantiFERON-TB Gold (QFT-G) Testresultat auf TB, durchgeführt beim Zentrallabor binnen 3 Monate vor Randomisierung ODER</li> <li>ii. positiver QFT-G-Testresultat auf TB erhalten während der Screeningperiode vom Zentrallabor bei dem aktive TB ausgeschlossen wurde und entsprechende Behandlung gegen latente TB vor der ersten Verabreichung des Prüfarszneimittels angefangen wurde ODER</li> <li>iii. unbestimmtes (bestätigt durch Testwiederholung) QFT-G-Testresultat auf TB erhalten während der Screeningperiode vom Zentrallabor mit laufendem QFT-G-Test auf TB entsprechend dem Studienplan.</li> </ul> </li> <li>f) Röntgenaufnahme des Brustkorbs ohne Anhaltspunkt/Anzeichen für gegenwärtige aktive Infektion (z.B. TB) oder alte aktive TB, Malignität, oder klinisch signifikante Anomalien (außer aufgrund von SLE) erhalten während der Screeningperiode oder jederzeit während 12 Wochen vor dem Unterschreiben der Einverständniserklärung.</li> </ul> <p>15) "Klinischer" SLEDAI-2K-Score <math>\geq 4</math> Punkte am Tag 1.</p> <p>16) OCS-Dosis stabil für mindestens 2 Wochen vor Randomisierung</p> <p>17) Stabile Standardtherapie bei PatientInnen mit SLE zur Zeit der Randomisierung.</p> <p>18) Gebärfähige Frauen mussten einen negativen Urin-Schwangerschaftstest bei Randomisierung (Tag 1), vor der Verabreichung des Prüfarszneimittels vorweisen.</p> <p>19) Die PatientIn gibt eine schriftliche Einverständniserklärung zur Teilnahme und Einhaltung des Protokolls ab.</p> <p>Ausschlusskriterien:</p> <p>Allgemeine Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>1) Jeder Gesundheitszustand, der nach Meinung des Prüfarsztes mit der Bewertung des Prüfarszneimittels oder der Interpretation der Patientensicherheit oder Studienresultate interferieren würde.</li> </ul>

Item	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>2) Gleichzeitige Einschreibung in einer anderen klinischen Studie mit einem Prüfärzneimittel.</p> <p>3) Personen, die an der Durchführung der Studie beteiligt sind, ihre Mitarbeiter, oder direkte Familienmitglieder solcher Personen.</p> <p>4) Stillende oder Schwangere oder Frauen, die schwanger werden wollen, jederzeit von Initiierung des Screenings bis zum Ende der 12 Wochen Follow-up-Periode nach der letzten Dosis des Prüfärzneimittels.</p> <p>5) Gegenwärtige Alkohol- oder Drogenabhängigkeit oder Medikamentenmissbrauch, oder Vorgeschichte von solchem während 1 Jahr vor Woche 0 (Tag 1).</p> <p>6) Geplanter großer chirurgischer Eingriff binnen 8 Wochen vor dem Unterschreiben der Einverständniserklärung oder freiwilliger großer chirurgischer Eingriff geplant während des Studienzeitraums.</p> <p>7) Spontanabort oder Schwangerschaftsabbruch, Tot- oder Lebendgeburt, oder Schwangerschaft <math>\leq 4</math> Wochen vor dem Unterschreiben der Einverständniserklärung.</p> <p>8) Beim Screening (binnen 4 Wochen vor Woche 0 (Tag 1)), eine der folgenden:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) Aspartat-Aminotransferase (AST) <math>&gt; 2,0 \times</math> obere Grenze des Normalen (<i>upper limit of normal</i>, ULN),</li> <li>b) Alanin-Aminotransferase (ALT) <math>&gt; 2,0 \times</math> ULN,</li> <li>c) totaler/gesamter Bilirubin <math>&gt; ULN</math> (außer durch Morbus Meulengracht),</li> <li>d) Serum-Kreatinin <math>&gt; 2,0</math> mg/dl (oder <math>&gt; 181</math> <math>\mu</math>mol/l),</li> <li>e) Urine protein/creatinine ratio <math>&gt; 2,0</math> mg/mg (or <math>&gt; 226,30</math> mg/mmol),</li> <li>f) Neutrophilen-Zahl <math>&lt; 1.000/\mu</math>l (oder <math>&lt; 1,0 \times 10^9/l</math>),</li> <li>g) Blutplättchenanzahl <math>&lt; 25.000/\mu</math>l (oder <math>&lt; 25 \times 10^9/l</math>),</li> <li>h) Hämoglobin <math>&lt; 8</math> g/dL (oder <math>&lt; 80</math> g/l), oder <math>&lt; 7</math> g/dl (oder <math>&lt; 70</math> g/l), wenn in Verbindung mit der SLE-Erkrankung der PatientIn z.B. bei aktiver hämolytischen Anämie,</li> <li>i) glykosyliertes Hämoglobin <math>&gt; 8\%</math> (oder <math>&gt; 0,08</math>) beim Screening (betrifft nur Diabetiker).</li> </ul> <p>Ausschlusskriterien in Zusammenhang mit Begleitmedikation:</p> <p>9) Erhalt eines der folgenden Arzneimittel:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) Wenn Prednison das einzige Arzneimittel ist, was als Standardtherapie verabreicht wird (d.h., die PatientIn erhält gleichzeitig keine Arzneimittel aus der Liste 6c) der Einschlusskriterien), keine Ergänzung durch eine zusätzliche orale Prednison-Therapie (oder eine äquivalentes Arzneimittel) zu keinem Zeitpunkt während der 8 Wochen vor Tag 1, oder keine Veränderung /Unterbrechung der aktuellen oralen Prednison-Therapie (oder eines äquivalenten Arzneimittels) zu keinem Zeitpunkt während der 2 Wochen vor Randomisierung.</li> <li>b) wenn Prednison nicht das einzige Arzneimittel ist, was als Standardtherapie verabreicht wird (d.h., die PatientIn erhält</li> </ul>

Item	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>gleichzeitig Arzneimittel aus der Liste 6c) der Einschlusskriterien):</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>i. Jegliches Hinzufügen einer neuen oralen Prednison-Therapie (oder eines äquivalenten Arzneimittels) jederzeit zwischen den 2 Wochen vor Unterschreiben der Einverständniserklärung bis Tag 1, oder jede Veränderung /Unterbrechung der aktuellen oralen Prednison-Therapie (oder eines äquivalenten Arzneimittels) jederzeit während 2 Wochen vor Randomisierung.</li> <li>ii. Jegliches Hinzufügen einer neuen Dosis von jedem der folgenden jederzeit während 2 Wochen vor Unterschreiben der Einverständniserklärung bis Tag 1, oder Veränderung /Unterbrechung der aktuellen Dosis jederzeit während der 8 Wochen vor Unterschreiben der Einverständniserklärung bis Tag 1: Azathioprin; Antimalariamittel (z.B. Chloroquin, Hydroxychloroquin, Quinacrine); Mycophenolat-Mofetil /Mycophenolsäure; oral, s.c., oder i.m. Methotrexat; Mizoribin.</li> </ol> <p>10) Behandlung mit einem der Arzneimittel:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>a) Azathioprin &gt;200 mg/Tag,</li> <li>b) Mycophenolat-Mofetil &gt;2 g/Tag oder Mycophenolsäure &gt;1,44 g/Tag,</li> <li>c) oral, s.c., oder i.m. Methotrexat &gt;25 mg/Woche,</li> <li>d) Mizoribin &gt;150 mg/Tag,</li> <li>e) jede Veränderung des Verabreichungsweges der oralen, s.c., oder i.m. Methotrexat jederzeit während der 8 Wochen vor Unterschreiben der Einverständniserklärung bis Tag 1.</li> </ol> <p>11) Behandlung mit jedem Prüfartemittel (niedermolekulare synthetische Moleküle oder Biologika) binnen 4 Wochen oder 5 Halbwertszeiten (die längere Dauer von den beiden) vor Unterschreiben der Einverständniserklärung.</p> <p>12) Frühere Einnahme von Anifrolumab.</p> <p>13) Einnahme von jedem handelsüblich verfügbaren Biologikum binnen 5 Halbwertszeiten vor Unterschreiben der Einverständniserklärung.</p> <p>14) Erhalt von B-Zellen-Verringernder-Therapie (inklusive aber nicht beschränkt auf Ocrelizumab, Ofatumumab, Atacicept, Obinutuzumab oder Rituximab):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• &lt;26 Wochen vor Unterschreiben der Einverständniserklärung, &lt;40 Wochen für Atacicept,</li> <li>• oder wenn die Therapie verabreicht wurde <math>\geq</math>26 Wochen her (40 Wochen für Atacicept), absolute B-Zellen weniger als die untere Grenze des Normalen (LLN) oder Baseline-Wert vor der Verabreichung der B-Zellen-Verringernder-Therapie (der niedrigere Wert von den beiden).</li> </ul> <p>15) Einnahme von Epratuzumab oder Tabalumab &lt;26 Wochen vor Unterschreiben der Einverständniserklärung, oder Belimumab &lt;12 Wochen vor Unterschreiben der Einverständniserklärung.</p>

Item	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>16) Bekannte Vorgeschichte von Allergien oder Reaktionen auf jegliche Komponente des Prüfфарzneimittels oder Vorgeschichte der Anaphylaxie auf jegliche Humane-Gamma-Globulin-Therapie.</p> <p>17) Regelmäßiger Gebrauch von &gt;1 nicht-steroidalen entzündungshemmenden Arzneimittel (NSAR) binnen 2 Wochen vor Woche 0 (Tag 1); oder Einnahme von variablen Dosen von NSAR binnen 2 Wochen vor Woche 0 (Tag 1).</p> <p>18) Einnahme von einem der folgenden:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) Intraartikulär, i.m., oder i.v. Kortikosteroide binnen 6 Wochen vor Tag 1.</li> <li>b) jeder Lebendimpfstoff oder attenuierter Lebendimpfstoff binnen 8 Wochen vor Unterschreiben der Einverständniserklärung (Verabreichung von inaktiviertem Impfstoff war zulässig; AstraZeneca empfahl den Prüfärzten sicherzustellen, dass alle PatientInnen die vorgeschriebenen Impfungen erhalten haben, inklusive Influenza-Vakzin (Totimpfstoff/rekombinanter Impfstoff) vor Beginn der Studie).</li> <li>c) Bacille Calmette-Guerin (BCG)-Impfstoff innerhalb 1 Jahres nach dem Unterschreiben der Einverständniserklärung.</li> <li>d) Jegliches beschränktes Arzneimittel wenn die Auswaschungsperiode nicht eingehalten wurde.</li> <li>e) Bluttransfusion binnen 4 Wochen vor Unterschreiben der Einverständniserklärung.</li> </ul> <p>Ausschlusskriterien in Zusammenhang mit SLE und anderen Erkrankungen:</p> <p>19) Vorgeschichte oder derzeitige Diagnose von klinisch signifikantem nicht mit SLE zusammenhängendem Vaskulitis-Syndrom. Vaskulitis aufgrund von SLE war zulässig in der Studie.</p> <p>20) Vorgeschichte oder Anzeichen von Suizidgedanken (Schweregrad von 4 (aktiv: Methode und Vorsatz, aber kein Plan) oder 5 (aktiv: Methode, Vorsatz und Plan)) binnen der letzten 6 Monate; oder jegliches selbstmörderisches Verhalten binnen der letzten 12 Monate basierend auf einer Beurteilung mit der <i>Columbia Suicide Severity Rating Scale</i> (C-SSRS) beim Screening oder bei Baseline.</p> <p>21) Aktiver schwerer oder instabiler neuropsychiatrischer SLE inklusive, aber nicht beschränkt auf: aseptische Meningitis; zerebrale Vaskulitis; Myelopathie; Demyelinisierung-Syndrome (steigend, transversal, akute entzündliche demyelinisierende Polyradikulopathie); akuter Verwirrungszustand; beeinträchtigter Grad/Level des Bewusstseins; Psychose; akuter Hirnschlag oder Schlaganfall; kranial Neuropathie; Status epilepticus; zerebelläre Ataxie und Multiple Mononeuropathie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) Welche der PatientIn nicht möglich machen, die Einverständniserklärung vollständig zu verstehen ODER</li> <li>b) wenn, nach Meinung des Hauptprüfarztes (PI), Standardtherapie wie im Protokoll angegeben unzureichend ist und Anwendung von einem aggressiveren therapeutischen Ansatz, wie z.B. Hinzufügen von Cyclophosphamid i.v. und/oder hohe Dosis</li> </ul>

Item	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Pulse- Kortikosteroidtherapie i.v. oder andere Behandlungen, die laut Protokoll nicht erlaubt waren, indiziert war.</p> <p>22) Aktive schwere SLE-getriebene Nierenerkrankung wenn, nach Meinung des Prüfarztes, Standardtherapie wie im Protokoll angegeben unzureichend war und Anwendung von einem aggressiveren therapeutischen Ansatz, wie z.B. Hinzufügen von Cyclophosphamid i.v. und/oder hohe Dosis Pulse-Kortikosteroidtherapie i.v. oder andere Behandlungen, die laut Protokoll nicht erlaubt waren, indiziert war.</p> <p>23) Diagnose (innerhalb 1 Jahres nach dem Unterschreiben der Einverständniserklärung) der Mischkollagenose/ Mischbindegewebe-Erkrankung/gemischte Bindegewebskrankheit oder Vorgeschichte von SLE-Überlappungssyndrom/<i>Overlap Syndrom</i> und systemischer Sklerose, wie in (a) oder (b) unten beschrieben:</p> <p>a) SLE-Überlappungssyndrom/<i>Overlap Syndrom</i> mit Myositis oder rheumatoider Arthritis beim Screening war erlaubt vorausgesetzt, dass die PatientIn auch die Kriterien für die Klassifikation als SLE erfüllte; ODER</p> <p>b) Vorgeschichte von Mischkollagenose/Mischbindegewebe-Erkrankung/gemischte Bindegewebskrankheit, welche mit der Zeit zu einer SLE-Diagnose sich entwickelt hat, war erlaubt, vorausgesetzt, dass die SLE-Diagnose vor mindestens 1 Jahr gestellt wurde.</p> <p>24) Vorgeschichte oder derzeitige Diagnose von katastrophalem oder schwerem Antiphospholipid-Syndrom innerhalb 1 Jahres vor dem Unterschreiben der Einverständniserklärung. Antiphospholipid-Syndrom angemessen eingestellt durch Antikoagulantientherapie/ gerinnungshemmende Therapie für mindestens 3 Monate war erlaubt.</p> <p>25) Vorgeschichte oder derzeitige Diagnose von einer entzündlichen Gelenk- oder Hauterkrankung anderer als SLE, die, nach Meinung des Prüfarztes mit der entzündlicher Arthritis oder Hautbeurteilung interferieren könnte und die Krankheitsaktivitätsbeurteilung beeinträchtigen könnte.</p> <p>26) Vorgeschichte von jeder nicht-SLE-Erkrankung, bei der eine Behandlung mit oralen oder parenteralen Kortikosteroiden für länger als insgesamt 2 Wochen binnen letzter 24 Wochen vor Unterschreiben der Einverständniserklärung erforderlich war.</p> <p>Ausschlusskriterien in Zusammenhang mit Infektionen und Malignomrisiko:</p> <p>27) Bekannte Vorgeschichte von primärer Immundefizienz, Splenektomie, oder jeglichen Grunderkrankungen, die die PatientIn prädisponieren für Infektionen, oder ein positives HIV-Testergebnis, beim Screening durch Zentrallabor bestätigt. PatientInnen, die ein HIV-Test während des Screenings ablehnten, waren nicht für die Teilnahme an Studie zugelassen.</p> <p>28) Mittels Serologie bestätigter positiver Hepatitis-B-Test auf:</p>



Item	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>a) Hepatitis-B-Oberflächenantigen, ODER</p> <p>b) Hepatitis-B-Kern-Antikörper (HBcAb) und Hepatitis-B-Virus (HBV)-DNA über der unteren Grenze der Quantifizierung, festgestellt durch Reflextest, der beim Zentrallabor während des Screenings durchgeführt wurde.</p> <p>29) Positiver Test auf Hepatitis-C-Antikörper, bestätigt durch Zentrallabor.</p> <p>30) Jede schwere Herpesinfektion zu jeder Zeit vor Woche 0 (Tag 1), inklusive, aber nicht beschränkt auf disseminierter Herpes (jemals), Herpesenzephalitis (jemals), rezidivierender Herpes Zoster (definiert als 2 Episoden innerhalb von 2 Jahren), oder ophthalmischer Herpes (jemals).</p> <p>31) Jede Herpes Zoster, Cytomegalovirus/Zytomegalievirus oder Epstein-Barr-Virusinfektion, die nicht komplett überwunden wurde binnen 12 Wochen vor Unterschreiben der Einverständniserklärung.</p> <p>32) Opportunistische Infektion, die eine Hospitalisierung oder i.v. antimikrobielle Behandlung erforderte, binnen 3 Jahre vor Randomisierung.</p> <p>33) Jede der nachfolgenden:</p> <p>a) Klinisch signifikante chronische Infektion (d.h., Osteomyelitis, Bronchiektasis, usw.) binnen 8 Wochen vor Unterschreiben der Einverständniserklärung (chronische Nagelentzündungen waren zulässig),</p> <p>b) Jede Infektion, die eine Hospitalisierung oder i.v. Behandlung mit Antiinfektiva erforderte, nicht abgeschlossen zum Zeitpunkt 4 Wochen vor Unterschreiben der Einverständniserklärung.</p> <p>34) Jede Infektion, die eine orale Behandlung mit Antiinfektiva (inklusive antivirale Arzneimittel) binnen 2 Wochen vor Tag 1 erforderte.</p> <p>35) Vorgeschichte von Krebs, außer:</p> <p>a) Plattenepithelkarzinom oder Basalzellkarzinom der Haut behandelt mit nachweislichem Erfolg der kurative Therapie <math>\geq 3</math> Monate vor Woche 0 (Tag 1),</p> <p>b) zervikales Karzinom in situ behandelt mit offensichtlichen Erfolg durch kurative Therapie <math>\geq 1</math> Jahr vor Woche 0 (Tag 1).</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	119 Zentren in 15 Ländern: Argentinien, Belgien, Brasilien, Bulgarien, Deutschland, Frankreich, Japan, Kanada, Litauen, Mexiko, Republik Korea, Russische Föderation, Spanien, Südafrika und Vereinigte Staaten von Amerika.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Intravenöse Infusion alle 4 Wochen: Arm 1: Anifrolumab i.v. 300 mg + Standardtherapie Arm 2: Placebo + Standardtherapie
6	Zielkriterien	

Item	Charakteristikum	Studieninformation
6a	<p>Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten</p>	<p>Primärer Endpunkt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die <i>BILAG-based Composite Lupus Assessment</i> (BICLA)-Ansprechrate zu Woche 52.</li> </ul> <p>BICLA ist ein kombinierter Endpunkt bestehend aus den drei folgenden, im SLE etablierten, Messinstrumenten: BILAG-2004, SLEDAI-2K und PGA. Ein Ansprechen ist wie folgt definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Verbesserung aller Baseline BILAG-2004 A- und B-Organbewertungen UND</li> <li>• keine Verschlechterung der Krankheitsaktivität in anderen Organsystemen (keine neuen BILAG-2004 A (<math>\geq 1</math>) oder B (<math>\geq 2</math>)) UND</li> <li>• keine Verschlechterung zu Baseline in SLEDAI-2K (kein Anstieg <math>&gt;0</math> Punkte) UND</li> <li>• keine Verschlechterung im PGA (Zunahme von <math>&lt;0,30</math> Punkten vom Ausgangswert auf einer 3-Punkt-Skala) UND</li> <li>• kein dauerhaftes Abbrechen der Studienbehandlung UND</li> <li>• keine Behandlung durch beschränkt einsetzbare Medikamente über die laut Protokoll erlaubten Dosis-Grenzwerte hinaus.</li> </ul> <p>Sekundäre Endpunkte:</p> <p>Die wichtigsten sekundären Ziele waren die Bewertung der Wirkung von Anifrolumab 300 mg im Vergleich zu Placebo auf:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die BICLA-Ansprechrate zu Woche 52 in der Untergruppe mit hohem Typ-I-IFN-Gensignaturtest.</li> <li>• OCS-Reduktion in der Gruppe der PatientInnen mit Baseline <math>OCS \geq 10</math> mg/Tag, definiert als: <ol style="list-style-type: none"> <li>1. <math>OCS \leq 7,5</math> mg Prednison/Tag (oder äquivalent) zu Woche 40 UND</li> <li>2. OCS-Dosis wurde nicht erhöht zwischen Woche 40 und Woche 52.</li> <li>3. PatientInnen, die die Studienbehandlung dauerhaft abgebrochen oder eine Behandlung durch beschränkt einsetzbare Medikamente über die laut Protokoll erlaubten Dosis-Grenzwerte hinaus erhalten haben, wurden als Non-Responder gewertet.</li> </ol> </li> <li>• Der Anteil der PatientInnen mit einer <math>\geq 50\%</math> Reduktion des CLASI-Aktivitäts-Scores in Woche 12 in der Untergruppe der PatientInnen mit einem CLASI-Aktivitäts-Score <math>\geq 10</math> zu Beginn der Studie.</li> <li>• Der Anteil der PatientInnen mit einer <math>\geq 50\%</math> Reduktion des Scores bezogen auf 28 Gelenke in Woche 52 in der Untergruppe der PatientInnen mit <math>\geq 6</math> geschwollenen und <math>\geq 6</math> schmerzhaften Gelenken zu Beginn der Studie.</li> <li>• Die annualisierte Schubrate im Zeitraum 0-52 Wochen. Ein Schub ist definiert als: entweder ein oder mehr neue A- oder zwei oder mehr neue B-Bewertungen nach BILAG-2004 im Vergleich zur vorherigen Visite (d.h., Verschlechterung von einem E, D, oder C-Score zu einem B-Score in mindestens zwei Organsystemen oder eine Verschlechterung von einem</li> </ul>

Item	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>E, D, C oder B-Score zu einem A-Score in einem beliebigen Organsystem im Vergleich zur vorherigen Visite)</p> <p>Weitere patientenrelevante sekundäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Der Unterschied zwischen Anifrolumab 300 mg und Placebo bei der Messung der Krankheitsaktivität, einschließlich der Werte des SLE <i>Responder Index</i> (SRI), der einzelnen Komponenten von SRI und BICLA, der Anzahl geschwollener und schmerzempfindlicher Gelenke in Woche 52, des LLDAS (<i>Lupus Low Disease Activity State</i>) sowie von SRI und BICLA im Zeitverlauf.</li> <li>• Der Unterschied zwischen Anifrolumab 300 mg und Placebo bei der Messung von Organschäden durch SDI in Woche 52.</li> <li>• Der Unterschied zwischen Anifrolumab 300 mg und Placebo in Bezug auf den von den PatientInnen angegebenen Gesundheitszustand, die gesundheitsbezogene Lebensqualität und andere von den PatientInnen angegebene Endpunkte wie Fatigue, Schmerzen, globale Patientenbewertung und Arbeitsproduktivität in Woche 52.</li> </ul>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nach Studienbeginn wurden keine relevanten Änderungen bzgl. der Zielkriterien vorgenommen.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Fallzahl basiert in erster Linie auf der Notwendigkeit, eine ausreichende Größe für die Verträglichkeitsbeurteilung/-bewertung zu erlangen, sowie der Beurteilung der sekundären Endpunkte. Der primäre Endpunkt war der Unterschied im Anteil der PatientInnen, die in Woche 52 einen SRI(4) erreichten, im Vergleich zwischen Anifrolumab 300 mg und Placebo. Bei einem angenommenen Anteil von SRI(4) von 39% bzw. 63% im Placebo-Arm und Anifrolumab-300 mg-Arm ergibt sich bei 180 PatientInnen/ Behandlungsgruppe eine Power von mehr als 99%, um die Hypothese von keinem Unterschied bei einem zweiseitigen Alpha von 0,05 zurückzuweisen. Der minimal nachweisbare Unterschied im SRI(4) zwischen Anifrolumab 300 mg und Placebo beträgt bei dieser Stichprobengröße ca. 10%.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Nicht zutreffend
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Zentralisiertes interaktives <i>Voice-Response System</i> (IVRS)/ interaktives <i>Web-Response System</i> (IWRS).

Item	Charakteristikum	Studieninformation
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung wurde anhand der folgenden Faktoren stratifiziert: <ul style="list-style-type: none"> <li>• SLEDAI-2K-Score beim Screening (&lt;10 Punkte versus <math>\geq 10</math> Punkte),</li> <li>• Woche 0 (Tag 1) OCS-Dosis (&lt;10 mg/Tag versus <math>\geq 10</math> mg/Tag Prednison oder Äquivalent) wie vom Prüfarzt angegeben,</li> <li>• Ergebnisse des Typ I IFN-Gensignaturtests (hoch versus niedrig).</li> </ul>
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Doppelblinde Durchführung; zentralisiertes interaktives <i>Voice-Response System</i> (IVRS)/ interaktives <i>Web-Response System</i> (IWRS); Geheimhaltung war gewährleistet.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Randomisierung wurde zentral durchgeführt.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden/ Patienten und/ oder b) diejenigen, die die Intervention/ Behandlung durchführten, und/ oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die	a) ja b) ja c) ja

Item	Charakteristikum	Studieninformation
	Verblindung vorgenommen?	
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Alle Prüfsubstanzen (aktiv bzw. Placebo) wurden in gleicher Weise i.v. verabreicht.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Primärer Endpunkt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Die BICLA-Ansprechrage zu Woche 52</li> </ul> <p>Der Anteil der PatientInnen, die ein Ansprechen zu Woche 52 gemäß dem BICLA aufweisen, wird zwischen Anifrolumab und Placebo mittels eines Cochran-Mantel-Haenszel-Tests analysiert, stratifiziert nach SLEDAI-2K-Wert beim Screening (&lt;10 Punkte vs. ≥10 Punkte), OCS-Dosis zu Woche 0 (Tag 1; &lt;10 mg/Tag vs. ≥10 mg/Tag Prednison oder Äquivalent) und dem Ergebnis eines Typ I IFN-Tests (hoch vs. niedrig).</p> <p>Zusätzlich wird jeweils die Anzahl und der Anteil an PatientInnen mit mindestens einem Ereignis dargestellt sowie das RR inkl. Wald-KI und der zum RR zugehörige p-Wert (Wald-Test).</p> <p>Die Analyse wird mit dem FAS durchgeführt.</p> <p>Sekundäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Die BICLA-Ansprechrage in hoher Typ I IFN Gensignatur-Gruppe zu Woche 52</li> </ul> <p>s. Methodik primärer Endpunkt.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Die SRI(4)-Ansprechrage zu Woche 52.</li> </ul> <p>s. Methodik primärer Endpunkt.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>OCS-Reduktion in der Gruppe der PatientInnen mit Baseline OCS ≥10 mg/Tag.</li> </ul> <p>s. Methodik primärer Endpunkt.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Anteil PatientInnen mit ≥50% Hautläsionen-Reduktion lt. <i>Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index (CLASI)</i>-Aktivitäts-Score zu Woche 12 und 52</li> </ul> <p>s. Methodik primärer Endpunkt.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Annualisierte Schubrate im Zeitraum 0-52 Wochen.</li> </ul> <p>Die (annualisierte) Schubrate im Anifrolumab-Arm wird verglichen mit der Schubrate im Placebo-Arm mithilfe eines negativen Binomialregressions-Modells. Die Responsevariable ist die Anzahl der Schübe während der 52-wöchigen Behandlungszeit. Das Modell enthält als Kovariable den Behandlungsarm, und Stratifizierungsvariablen. Der Logarithmus (zur Basis e) der Follow-up-Zeit wird als <i>Offset-Variable</i> im Modell verwendet. Der Schätzer wird mit 95%-KI und zweiseitigem p-Wert für den Unterschied in den Behandlungsarmen zu Woche 52 dargestellt.</p> <p>Weitere patientenrelevante sekundäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>SRI(5), SRI(6), SRI(7), SRI(8).</li> </ul>

Item	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>s. Methodik primärer Endpunkt.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• BILAG-2004-Score <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Veränderung zu Baseline im BILAG-2004-Globaler-Score MMRM mit fixen Effekten für die Baseline-Werte, Behandlungsgruppe, Visite, Interaktion zwischen Behandlung und Visite und den Stratifizierungsvariablen wird berechnet. Zusätzlich wird das Hedges' g dargestellt.</li> <li>2. Modifizierter BILAG-2004 Eine Gruppe zur Adjudikation der Krankheitsaktivität differenziert zwischen "falschen" A- und B-Werten und einer klinisch signifikanten Verschlechterung durch Überprüfung aller BILAG-2004-Indexwerte für jede Patientenvisite. Modifizierte BILAG-2004-Indexwert-Berechnungen wurden verwendet. Für den modifizierten BILAG-2004 werden dieselben Analysen, wie für den BILAG-2004 dargestellt.</li> <li>3. Rate der PatientInnen mit BILAG-2004-Score (A und B) nach Organsystem Es wird jeweils die Anzahl und der Anteil an PatientInnen mit mindestens einem Ereignis dargestellt sowie das RR inkl. Wald-KI und der zum RR zugehörige p-Wert (Wald-Test).</li> <li>4. <i>Major Clinical Response</i> (MCR) s. Methodik primärer Endpunkt.</li> <li>5. <i>Partial Clinical Response</i> (PCR) s. Methodik primärer Endpunkt.</li> </ol> </li> <li>• SLEDAI-2K <ol style="list-style-type: none"> <li>1. SLEDAI-2K-Gesamtscore-Ansprechrates-Veränderung gegenüber Baseline. MMRM mit fixen Effekten für die Baseline-Werte, Behandlungsgruppe, Visite, Interaktion zwischen Behandlung und Visite und den Stratifizierungsvariablen wird berechnet. Zusätzlich wird das Hedges' g dargestellt.</li> <li>2. SELDAI-2K-Scores-Verbesserungsrate Es wird jeweils die Anzahl und der Anteil an PatientInnen mit mindestens einem Ereignis dargestellt sowie das RR inkl. Wald-KI und der zum RR zugehörige p-Wert (Wald-Test).</li> </ol> </li> <li>• Gelenkbeschwerden (bei PatientInnen mit mind. 6 geschwollenen und 6 schmerzhaften Gelenken zu Baseline) <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Responderrate der Gelenkanzahl (50% Verringerung gegenüber Baseline). Die Verringerung um 50%</li> </ol> </li> </ul>

Item	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>muss sowohl bei geschwollenen als auch bei schmerzhaften Gelenken erreicht werden.</p> <p>s. Methodik primärer Endpunkt.</p> <p>2. Gelenkzahl: Veränderung von Baseline zu Woche 52.</p> <p>s. MMRM-Methodik SLEDAI-2K-Gesamtscore-Ansprechrage.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PGA <ul style="list-style-type: none"> <li>1. Anzahl und Rate der PatientInnen mit. <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ PGA-Verschlechterung <math>\geq 0,3</math> zu Baseline</li> <li>▪ PGA-Verschlechterung <math>\geq 0,45</math> zu Baseline</li> </ul> </li> <li>s. MMRM-Methodik SLEDAI-2K-Gesamtscore-Ansprechrage.</li> <li>2. Veränderung des PGA über die Zeit gegenüber Baseline</li> <li>s. Methodik primärer Endpunkt.</li> </ul> </li> <li>• Veränderung in <i>Patient Global Assessment</i> PtGA (VAS 0-100 mm) gegenüber Baseline.</li> </ul> <p>s. MMRM-Methodik SLEDAI-2K-Gesamtscore-Ansprechrage.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Veränderung von Baseline in SDI-Global-Score zu Woche 52. Anzahl und Anteil PatientInnen mit Änderungen in Schaden.</li> </ul> <p>s. MMRM-Methodik SLEDAI-2K-Gesamtscore-Ansprechrage.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anteil LLDAS-Responder (<i>Lupus Low Disease Activity State</i>) zu Woche 52.</li> </ul> <p>s. Methodik primärer Endpunkt.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• SF-36-v2 <ul style="list-style-type: none"> <li>1. Veränderung der Domain- und Komponenten-Scores zu Woche 52 gegenüber Baseline;</li> <li>s. MMRM-Methodik SLEDAI-2K-Gesamtscore-Ansprechrage.</li> <li>2. SF-36-v2-Responderrate.</li> <li>s. Methodik primärer Endpunkt</li> </ul> </li> <li>• Veränderung in Schmerz-NRS gegenüber Baseline.</li> </ul> <p>s. MMRM-Methodik SLEDAI-2K-Gesamtscore-Ansprechrage.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Veränderung in <i>Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue</i> (FACIT-F)-Punkt- und Gesamtscores gegenüber Baseline zu Woche 52.</li> </ul> <p>s. MMRM-Methodik SLEDAI-2K-Gesamtscore-Ansprechrage.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Veränderung in <i>Lupus quality of life</i> (QoL) Domain-Scores gegenüber Baseline.</li> </ul> <p>s. MMRM-Methodik SLEDAI-2K-Gesamtscore-Ansprechrage.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Veränderung in EQ-5D VAS gegenüber Baseline, Verlauf der Werte über die Zeit.</li> </ul> <p>s. MMRM-Methodik SLEDAI-2K-Gesamtscore-Ansprechrage.</p>

Item	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Work Productivity and Activity Impairment (WPAI)</i>-Lupus-Score-Levels (%) und Veränderung gegenüber Baseline zu Woche 52.</li> <li>• Anteil PatientInnen mit Schüben gemäß dem modifizierten SELENA-Flare-Index zu Woche 24 und 52;</li> </ul> <p>s. negative Binomialregressions-Model-Methodik des Endpunkts Annualisierte Schubrate.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zeit bis zum ersten Schub.</li> </ul> <p>Das HR und zugehörige KI wurden mittels eines stratifizierten <i>Cox-Proportional-Hazards</i>-Modells berechnet (unter Verwendung eines <i>Profil-Likelihood</i>-Ansatzes mit ties=Efron). Die mediane Ereigniszeit wurde anhand der Kaplan-Meier-Methode berechnet.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anteil PatientInnen mit <i>Columbia Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS)</i> Suizidgedanken oder Benehmen nach Kategorie; zusammengesetzter C-SSRS-Score.</li> </ul> <p>Die Anzahl und der Anteil an PatientInnen mit mindestens einem Ereignis dargestellt sowie das RR inkl. Wald-KI und der zum RR zugehörige p-Wert (Wald-Test) wurden dargestellt.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Personal Health Questionnaire Depression Scale-8 (PHQ-8)</i> Gesamtscore über die Wochen 0-52.</li> </ul> <p>s. MMRM-Methodik SLEDAI-2K-Gesamtscore-Ansprechrare.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>A priori definierte Subgruppen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• OCS-Dosis bei Baseline (&lt;10 mg/Tag vs. ≥10 mg/Tag),</li> <li>• Ergebnis des Typ-I-IFN-Tests (hoch vs. niedrig),</li> <li>• Geschlecht (männlich vs. weiblich),</li> <li>• Alter (≥18-65 Jahre vs. ≥65 Jahre),</li> <li>• Alter bei Ausbruch der Erkrankung (Kind vs. Erwachsener),</li> <li>• BMI (kg/m<sup>2</sup>) bei Registrierung (≤28 kg/m<sup>2</sup>, &gt;28 kg/m<sup>2</sup>),</li> <li>• Ethnische Abstammung (kaukasisch vs. schwarz oder afrikanisch vs. asiatisch vs. hawaiisch oder anderer),</li> <li>• Ethnizität (Hispano/Latino vs. nicht-Hispano),</li> <li>• ADA-Resultat (jederzeit positiv vs. negativ vs. anhaltend positiv vs. ADA positiv mit Titer &gt;Median von Maximum Titer),</li> <li>• Anti-dsDNA zu Baseline (≥1 positiv/abnormal vs. alle negativ/normal).</li> </ul>
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Flussdiagramm im Anschluss an Tabelle.
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch	Siehe Flussdiagramm im Anschluss an Tabelle.



Item	Charakteristikum	Studieninformation
	Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flussdiagramm im Anschluss an Tabelle.
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	09. Juli 2015 erste PatientIn eingeschrieben) 06. Dezember 2018 (letzte Visite der letzten PatientIn)
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Studie wurde planmäßig zu Ende geführt.

a: nach CONSORT 2010.

ACR: *American College of Rheumatology*; ADA: *Anti-drug Antibodies*; ANA: Anti-nukleäre Antikörper; AIS: Adenokarzinom-in-situ; ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; BCG: Bacille Calmette-Guerin; BICLA: *BILAG-based Composite Lupus Assessment*; BILAG: *British Isles Lupus Assessment Group of SLE Clinics*; CIN: Zervikale intraepitheliale Neoplasie; CIS: Karzinom-in-situ; CLASI: *Cutaneous Lupus Disease Area and Severity Index*; EQ-5D VAS: Visuelle Analogskala des EuroQol-5-Dimensionen-Fragebogens; FACIT-F: *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue*; FAS: *Full Analysis Set*; HBcAb: Hepatitis-B-Kern-Antikörper; HBV: Hepatitis-B-Virus; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; HR: *Hazard Ratio*; IFN: Interferon, IVRS: Interaktives stimmbasiertes System; IWRS: Interaktives webbasiertes System; KI: Konfidenzintervall; LLDAS: *Lupus Low Disease Activity State*; LLN: Untere Grenze des Normalen; LTE: *Long-term Extension*; MCR: *Major Clinical Response*; MMRM: *Mixed Model Repeated Measurement*; NSAR: Nicht-steroidale Antirheumatika; OCS: Orale Kortikosteroide; PI: Hauptprüfärzt; PCR: *Partial Clinical Response*; PGA: *Physician Global Assessment*; PHQ-8: *Personal Health Questionnaire Depression Scale-8*; PtGA: *Patient Global Assessment*; QFT-G: *QuantiferON-TB Gold*; QoL:

Item	Charakteristikum	Studieninformation
		Lebensqualität; RR: Relatives Risiko; SELENA: <i>Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus – National Assessment</i> ; SF-36: <i>Short Form 36</i> ; SLE: Systemischer Lupus erythematosus; SLEDAI: Systemischer Lupus erythematosus Krankheitsaktivitäts-Index; SLEDAI-2K: SLEDAI – <i>Revised Version</i> ; SRI: <i>Systemic Lupus Erythematosus Responder Index</i> ; TB: Tuberkulose; ULN: Obere Grenze des Normalen; VAS: Visuelle Analogskala; WPAI: <i>Work Productivity and Activity Impairment</i> .

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

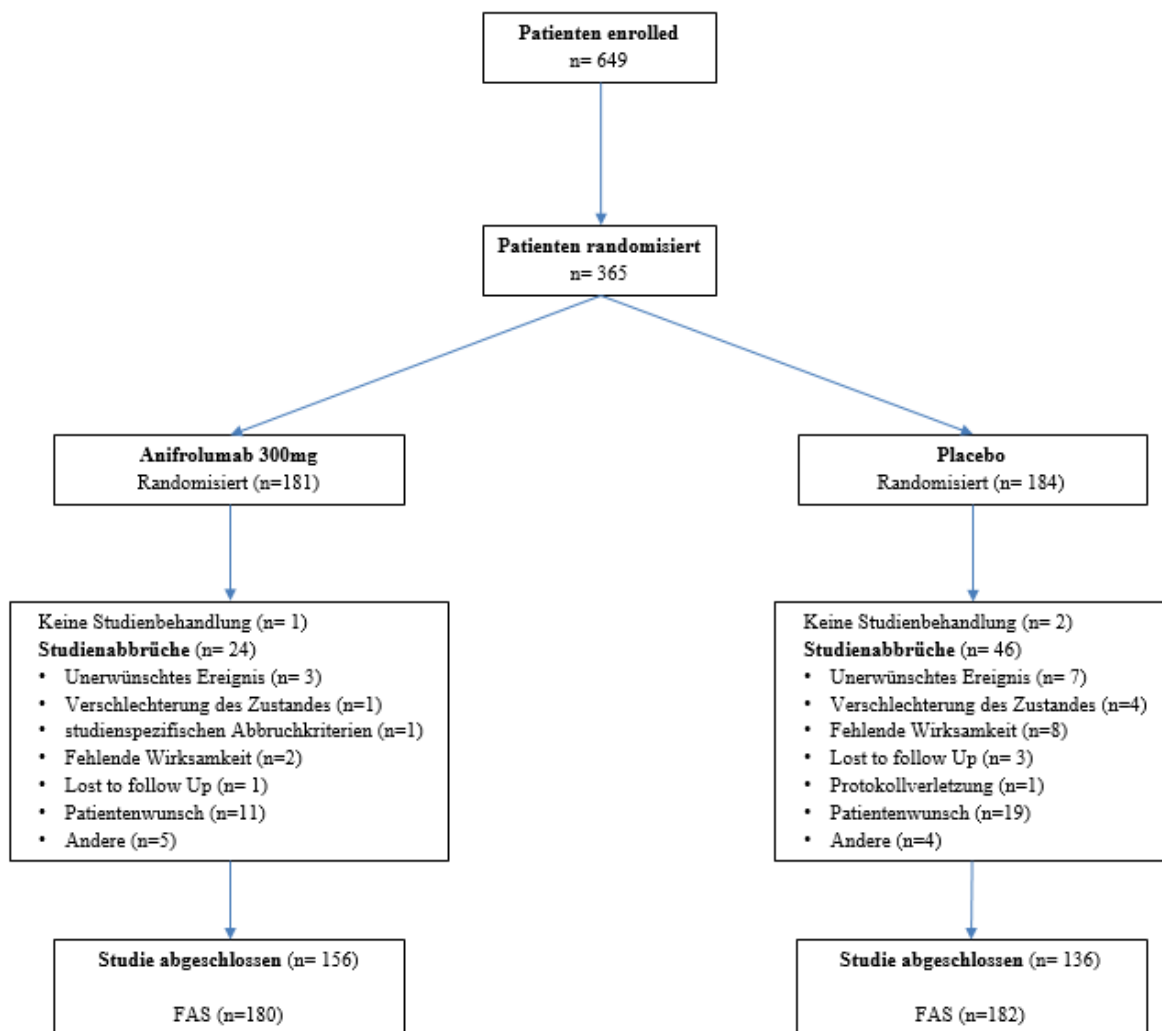


Abbildung 4-279 Flussdiagramm der Studie TULIP-2

Tabelle 4-366 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie MUSE (NCT01438489)

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Untersuchung der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Anifrolumab im Vergleich zu Placebo bei erwachsenen PatientInnen mit chronischem, mittelschwerem bis schwerem aktivem SLE mit einem unzureichendem Ansprechen auf die Standard SLE Therapie.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multizentrische, doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte, parallele Phase-II-Studie, dreiarstig (Placebo, Anifrolumab: 300 mg und 1.000 mg). Ca. 300 PatientInnen wurden im Verhältnis 1:1:1 (Placebo: Anifrolumab 300 mg: Anifrolumab 1.000 mg) randomisiert. Studiendauer: 52 Wochen.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Relevante Änderungen: Amendment 1 (20.09.2013):Überarbeitung der Ausschlusskriterien, um die HBV-DNA-Werte für die Qualifikation und den Verbleib in der Studie von "nicht nachweisbar laut Zentrallabor" auf " $\leq 169$ Kopien/ml (29 IU/ml) laut Zentrallabor" zu ändern, da Laborberichte HBV-DNA-Werte nachweisen unter der unteren Grenze dessen, was als "positiv" gilt. Administrative Änderung 1 (20.04.2012): Überarbeitung der Ausschlusskriterien zur Korrektur des Druckfehlers und Hinzufügung eines Hinweises zur Verdeutlichung des HBV-DNA-Tests für PatientInnen mit isolierter Hepatitis-B-Kernpositivität bei jedem Besuch. Die Hormonersatztherapie wurde als eine ausgeschlossene Begleitmedikation entfernt. Administrative Änderung 2 (20.04.2012): Überarbeitung der Einschlusskriterien, um festzulegen, dass die PatientInnen bereit sein müssen, während der Studie auf alle Formen der experimentellen Behandlung (nicht nur SLE-spezifische Behandlungen) zu verzichten. Überarbeitung der Einschlusskriterien, um festzulegen, dass die PatientInnen in der Lage sein sollten, alle Anforderungen für die Randomisierung innerhalb von 28 Tagen oder nach Ermessen des medizinischen Monitors zu erfüllen, um unvorhergesehene Verzögerungen während des Screenings auszugleichen und die Randomisierung der PatientInnen nach dem 28-tägigen Screeningzeitraum zu ermöglichen.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Einschlusskriterien: 1) Nach Ansicht des Prüfarztes muss der Patient über ausreichende Lese- und Schreibfähigkeiten (in seiner Muttersprache) verfügen, sodass er die Einwilligungserklärung und alle prüfungsbezogenen Beurteilungen verstehen und ausfüllen kann. 2) Alter 18-65 Jahre zum Zeitpunkt des Screenings.

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>3) Schriftliche Einwilligung nach Aufklärung und alle lokal erforderlichen Genehmigungen (z.B. <i>Health Insurance Portability and Accountability Act</i> in den USA, EU-Datenschutzrichtlinie in der EU), die vom PatientInnen vor der Durchführung aller protokollbezogenen Verfahren, einschließlich Screeningauswertungen, eingeholt werden.</p> <p>4) Erfüllte mindestens 4 der 11 Klassifikationskriterien des ACR für SLE, wobei eines der folgenden erfüllt sein muss:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) Positiver ANA-Test beim Screening mittels Immunfluoreszenzprüfung im Zentrallabor mit Titer <math>\geq 1:80</math>, ODER</li> <li>b) Anti-dsDNA oder Anti-Smith-Antikörper beim Screening erhöht über Normalwert, wie vom Zentrallabor bestimmt.</li> </ul> <p>5) Gewicht <math>\geq 40</math> kg beim Screening.</p> <p>6) Diagnose eines pädiatrischen oder erwachsenen SLE mit chronischer Krankheitsaktivität, die eine laufende Behandlung oder Beobachtung für <math>\geq 24</math> Wochen vor dem Screening erfordert.</p> <p>7) PatientIn erhielt mindestens eines der folgenden Arzneimittel:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) orales Prednison (oder Äquivalent) <math>\leq 40</math> mg/Tag in stabiler Dosis für mindestens 2 Wochen vor Unterzeichnung der Einverständniserklärung bis Tag 1</li> <li>b) eines der folgenden Arzneimittel, das mindestens 12 Wochen lang in einer stabilen Dosis für mindestens 8 Wochen lang vor der Unterzeichnung der Einverständniserklärung bis zum Tag 1 verabreicht wurde: <ul style="list-style-type: none"> <li>i. Azathioprin <math>\leq 200</math> mg/Tag,</li> <li>ii. Antimalariamittel (z.B. Chloroquin, Hydroxychloroquin, Quinacrin),</li> <li>iii. Mycophenolat-Mofetil <math>\leq 2</math> g/Tag,</li> <li>iv. oral, s.c. oder i.m. verabreichtes Methotrexat <math>\leq 25</math> mg/Woche.</li> </ul> </li> </ul> <p>8) Bestätigung beim Screening durch die Gruppe zur Bewertung der Krankheitsaktivität, dass folgende Punkte erfüllt sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) SLEDAI-2K-Kriterien: SLEDAI-2K-Score <math>\geq 6</math> Punkte und "Klinischer" SLEDAI-2K-Score <math>\geq 4</math> Punkte. Der "Klinischer" SLEDAI-2K ist der SLEDAI-2K-Score ohne Einschluss der Punkte, die Urin- oder Laborresultaten zuzurechnen sind, inklusive immunologischer Messungen: <ul style="list-style-type: none"> <li>i. Beinhaltet Punkte aus den folgenden klinischen Komponenten: Arthritis, Myositis, Erythem, Alopezie, Schleimhaut-Ulzera, Pleuritis, Perikarditis, oder Vaskulitis,</li> <li>ii. schließt Punkte, die dem Lupus-Kopfschmerz, psychoorganischem Syndrom zuzurechnen sind, aus.</li> </ul> </li> <li>b) BILAG-2004-Level-Kriterien: mindestens 1 von: <ul style="list-style-type: none"> <li>i. BILAG-2004-A-Bewertung in <math>\geq 1</math> Organsystem,</li> <li>ii. BILAG-2004-B-Bewertung in <math>\geq 2</math> Organsystemen.</li> </ul> </li> </ul> <p>9) Tag 1 „Klinischer“ SLEDAI-2K-Score <math>\geq 4</math> Punkte.</p> <p>10) MDGA (PGA) <math>\geq 1,0</math> auf einer 0-3 VAS-Skala beim Screening.</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>11) Gebärfähige Frauen müssen vom Screening bis 85 Tage nach der letzten Dosis des Prüfmedikaments zwei wirksame Verhütungsmethoden angewendet haben, es sei denn, sie waren chirurgisch steril (d.h. bilaterale Tubenligatur, bilaterale Oophorektomie oder vollständige Hysterektomie), hatten einen sterilen männlichen Partner, waren 1 Jahr postmenopausal oder praktizierten Abstinenz. Die Beendigung der Kontrazeption nach der 85-tägigen Nachbeobachtungszeit sollte mit einem verantwortlichen Arzt besprochen werden.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) Wirksame Methoden der Geburtenkontrolle wurden im Protokoll angegeben.</li> <li>b) Dauerhafte Abstinenz war eine akzeptable Praxis; periodische Abstinenz, die Rhythmusmethode und Coitus interruptus waren jedoch keine akzeptablen Methoden der Empfängnisverhütung.</li> <li>c) Postmenopausal war definiert als mindestens 1 Jahr seit der letzten Menstruation und ein erhöhter follikelstimulierender Hormonspiegelwert, der über dem zentralen Laborwert für postmenopausal liegt, beim Screening.</li> </ul> <p>12) Nicht sterilisierte Männer, die mit einer weiblichen Partnerin im gebärfähigen Alter sexuell aktiv waren, mussten vom Tag 1 bis mindestens 85 Tage nach Erhalt der letzten Dosis des Prüfmedikaments zwei akzeptable Methoden der wirksamen Empfängnisverhütung angewendet haben.</p> <p>13) Frauen mit intaktem Gebärmutterhals mussten einen Papanicolaou-Abstrich ohne dokumentiertes Malignom (z.B. zervikale intraepitheliale Neoplasie Grad III, Carcinoma in situ oder Adenocarcinoma in situ) innerhalb von 2 Jahren vor Tag 1 vorweisen.</p> <p>14) Während der Studie muss auf andere Formen der experimentellen Behandlung verzichtet werden.</p> <p>15) Der Patient erfüllte alle nachfolgenden Tuberkulose (TB)-Kriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) Keine Vorgeschichte von latenter oder aktiver TB vor dem ersten Screening, außer latenter TB mit dokumentierter beendeter entsprechender Behandlung.</li> <li>b) Keine Anzeichen oder Symptome, die auf aktive TB aus medizinischer Vorgeschichte oder körperlicher Untersuchung hinweisen könnten.</li> <li>c) Kein kürzlicher Kontakt mit einer Person mit aktiver TB oder, wenn es einen solchen Kontakt gegeben hat, Überweisung zu einem auf TB spezialisierten Arzt, um sich einer zusätzlichen Auswertung vor Randomisierung unterzuziehen (entsprechend dokumentiert), und, wenn berechtigt, Erhalt der entsprechenden Behandlung gegen latente TB zu Beginn oder vor der ersten Verabreichung des Prüfmedikaments.</li> <li>d) Erfüllte 1 der nachfolgenden Kriterien:</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>i. negativer QuantiFERON-TB Gold (QFT-G)-Testresultat auf TB, durchgeführt beim Zentrallabor binnen 3 Monate vor Randomisierung, ODER</li> <li>ii. positiver QFT-G-Testresultat auf TB, erhalten während der Screeningperiode vom Zentrallabor bei dem aktive TB ausgeschlossen wurde und entsprechende Behandlung gegen latente TB angefangen wurde vor der ersten Verabreichung des Prüfearzneimittels, ODER</li> <li>iii. unbestimmtes (bestätigt durch Testwiederholung) QFT-G-Testresultat auf TB erhalten während der Screeningperiode vom Zentrallabor mit laufendem QFT-G-Test auf TB entsprechend dem Studienplan.</li> </ul> <p>e) Röntgenaufnahme des Brustkorbs ohne Anhaltspunkt/Anzeichen für gegenwärtige aktive Infektion (z.B. TB) oder alte aktive TB, Malignität, oder klinisch signifikante Anomalien (außer aufgrund von SLE) erhalten während der Screeningperiode oder jederzeit während 12 Wochen vor dem Unterschreiben der Einverständniserklärung.</p> <p>16) Der Patient hat adäquaten peripheren venösen Zugang.</p> <p>17) Fähigkeit, alle Anforderungen für die Randomisierung innerhalb von 28 Tagen oder nach Ermessen des Prüfarztes nach Unterzeichnung der Einverständniserklärung zu erfüllen.</p> <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>1) Jeder Gesundheitszustand, der nach Meinung des Prüfarztes mit der Bewertung des Prüfearzneimittels oder der Interpretation der Patientensicherheit oder Studienresultate interferieren würde.</li> <li>2) Gleichzeitige Teilnahme an einer anderen klinischen Studie mit einem Prüfpräparat innerhalb von 4 Wochen vor Tag 1 oder innerhalb von 5 Halbwertszeiten des in dieser klinischen Studie verwendeten Prüfpräparats, je nachdem, was länger war.</li> <li>3) Mitarbeiter des klinischen Prüfzentrums oder andere Personen, die an der Durchführung der Studie beteiligt sind, oder unmittelbare Familienangehörige dieser Personen.</li> <li>4) Laktierende oder Schwangere oder Frauen, die beabsichtigen, schwanger zu werden und zwar zu jedem beliebigen Zeitpunkt zwischen dem Beginn des Screenings und der 85-tägigen Nachbeobachtungszeit nach der letzten Dosis des Prüfearzneimittels.</li> <li>5) Aktueller Hinweis auf Alkohol-, Drogen- oder Medikamentenmissbrauch oder eine Vorgeschichte eines solchen Missbrauchs &lt;1 Jahr vor der Randomisierung in die Studie.</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>6) Großer chirurgischer Eingriff innerhalb von 8 Wochen vor Unterzeichnung der Einverständniserklärung oder geplanter großer chirurgischer Eingriff während des Studienzeitraums.</p> <p>7) Spontaner oder induzierter Schwangerschaftsabbruch, Tot- oder Lebendgeburt oder Schwangerschaft <math>\leq 4</math> Wochen vor Unterzeichnung der Einverständniserklärung.</p> <p>8) Zum Zeitpunkt des Screenings (innerhalb von 4 Wochen vor Tag 1) eines der folgenden Merkmale:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) Aspartat-Aminotransferase (AST) <math>&gt; 2,0 \times</math> obere Grenze des Normalen (<i>upper limit of normal</i>, ULN). PatientInnen mit einer AST <math>&gt; 2,0 \times</math> ULN konnten zugelassen werden, wenn diese nach Meinung des Prüfarztes durch SLE verursacht und mit dem medizinischen Monitor besprochen wurde,</li> <li>b) Alanin-Aminotransferase (ALT) <math>&gt; 2,0 \times</math> ULN. PatientInnen mit einer ALT <math>&gt; 2,0 \times</math> ULN konnten zugelassen werden, wenn sie nach Meinung des Prüfarztes durch SLE verursacht und mit dem medizinischen Monitor besprochen wurde,</li> <li>c) Gesamtbilirubin <math>&gt; ULN</math> (außer aufgrund Morbus Meulengracht),</li> <li>d) Serum-Kreatinin <math>&gt; 2,0</math> mg/dl (oder <math>&gt; 181</math> <math>\mu</math>mol/l),</li> <li>e) Urinprotein/Kreatinin-Verhältnis <math>&gt; 2,0</math> mg/mg (oder <math>&gt; 226,30</math> mg/mmol),</li> <li>f) glomeruläre Filtrationsrate (unter Verwendung der <i>Modification of Diet in Renal Disease</i>-Formel) <math>&lt; 30</math> ml/min/1,73 m<sup>2</sup>,</li> <li>g) Neutrophilenzahl <math>&lt; 1.000/\mu</math>l (oder <math>&lt; 1,0 \times 10^9/l</math>) oder <math>&lt; 500/\mu</math>l (oder <math>&lt; 0,5 \times 10^9/l</math>), wenn dies mit der SLE-Erkrankung der PatientInnen zusammenhängt,</li> <li>h) Thrombozytenzahl <math>&lt; 25.000/\mu</math>l (oder <math>&lt; 25 \times 10^9/l</math>) oder <math>&lt; 15.000/\mu</math>l (oder <math>&lt; 15 \times 10^9/l</math>), wenn dies mit der SLE-Erkrankung der PatientInnen zusammenhängt,</li> <li>i) Hämoglobin (Hgb) <math>&lt; 8</math> g/dl (oder <math>&lt; 80</math> g/l) oder <math>&lt; 7</math> g/dl (oder <math>&lt; 70</math> g/l), wenn dies mit der SLE-Erkrankung der PatientInnen zusammenhängt,</li> <li>j) glykosyliertes Hämoglobin <math>&gt; 8\%</math> (oder <math>&gt; 0,08</math>) beim Screening (betrifft nur Diabetiker).</li> </ul> <p>Ausschlusskriterien in Zusammenhang mit begleitender Medikation</p> <p>9) Behandlung mit einem der Arzneimittel:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) Jede neue orale Prednison-Therapie (oder Äquivalent) in einem Zeitraum von 2 Wochen vor Unterzeichnung der Einverständniserklärung bis zum Tag 1 oder jede Änderung der aktuellen oralen Prednison-Dosis (oder Äquivalent) in einem Zeitraum von 2 Wochen vor dem Tag 1.</li> <li>b) Jede neue Dosis einer der folgenden Substanzen innerhalb der letzten 12 Wochen vor Unterzeichnung der Einverständniserklärung oder Änderung der</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>aktuellen Dosis innerhalb der letzten 8 Wochen vor Unterzeichnung der Einverständniserklärung bis zum Tag 1: Azathioprin; jedes Malariamittel (z.B. Chloroquin, Hydroxychloroquin, Quinacrin); Mycophenolat-Mofetil/ Mycophenolsäure; orales, s.c., oder i.m. Methotrexat.</p> <p>10) Behandlung mit einem der Arzneimittel:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>a) Azathioprin &gt;200 mg/Tag,</li> <li>b) Mycophenolat-Mofetil/ Mycophenolsäure &gt;2,0 g/Tag,</li> <li>c) orales, s.c., oder i.m. Methotrexat &gt;25 mg/Woche,</li> <li>d) jegliche Änderung des Verabreichungsweges von oralem, s.c., oder i.m. Methotrexat zu irgendeinem Zeitpunkt innerhalb der letzten 8 Wochen vor Unterzeichnung der Einverständniserklärung.</li> </ol> <p>11) Einnahme eines der folgenden langsam wirkenden Immunsuppressiva:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>a) Etanercept ≤4 Wochen vor der Unterzeichnung der Einverständniserklärung,</li> <li>b) Adalimumab, Infliximab oder Golimumab ≤12 Wochen vor der Unterzeichnung der Einverständniserklärung,</li> <li>c) Rituximab oder Belimumab ≤48 Wochen vor der Unterzeichnung der Einverständniserklärung.</li> </ol> <p>12) Erhalt eines biologischen Wirkstoffs (andere als die in Ausschlusskriterium 11 aufgeführten) innerhalb von 5 Halbwertszeiten oder vor dem Verlust von PD und/oder klinischer Wirkung, je nachdem, was länger war, vor Unterzeichnung der Einverständniserklärung.</p> <p>13) Eine bekannte Vorgeschichte einer Allergie oder Reaktion auf einen Bestandteil des Prüfpräparats oder eine Anaphylaxie in Zusammenhang mit einer Therapie mit humanem Gammaglobulin.</p> <p>14) Erhalt von mehr als einem verschriebenen NSAR in einer entzündungshemmenden Dosis innerhalb von 2 Wochen vor Tag 1; oder Erhalt von schwankenden Dosen eines verschriebenen NSAR innerhalb von 2 Wochen vor Tag 1.</p> <p>15) Erhalt einer der folgenden Präparate:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>a) intraartikuläre, intramuskuläre oder i.v. Kortikosteroide innerhalb von 6 Wochen vor Tag 1,</li> <li>b) jeder Lebendimpfstoff oder attenuierter Lebendimpfstoff innerhalb von 4 Wochen vor Unterzeichnung der Einverständniserklärung (die Verabreichung von Totimpfstoff war akzeptabel; der Sponsor empfahl, dass die Prüffärzte sicherstellen, dass alle PatientInnen vor Studienbeginn die erforderlichen Impfungen erhalten haben),</li> <li>c) orale Antiinfektiva (einschließlich Virustatika) bei aktiver Infektion innerhalb von 2 Wochen vor Tag 1,</li> </ol>



Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>d) Bacillus Calmette-Guérin (BCG) Impfstoff innerhalb von 1 Jahr nach Unterzeichnung der Einverständniserklärung,</p> <p>e) alle eingeschränkten Arzneimittel, die im Protokoll aufgeführt sind,</p> <p>f) Bluttransfusion innerhalb von 4 Wochen vor der Unterzeichnung der Einverständniserklärung.</p> <p>Ausschlusskriterien in Zusammenhang mit SLE und anderen Erkrankungen:</p> <p>16) Aktiver schwerer oder instabiler neuropsychiatrischer SLE, der den PatientInnen für die Studie ungeeignet oder unfähig gemacht hätte, die Einverständniserklärung vollständig zu verstehen, einschließlich, aber nicht beschränkt auf: aseptische Meningitis; zerebrale Vaskulitis; Myelopathie; Demyelinisierungssyndrom (aufsteigende, transversale, akute entzündliche demyelinisierende Polyradikulopathie); akuter Verwirrheitszustand; Bewusstseinsstörungen; Psychose; akuter Schlaganfall oder Schlaganfallsyndrom; kraniale Neuropathie; Status epilepticus; zerebelläre Ataxie und Mononeuritis multiplex.</p> <p>17) Innerhalb von 8 Wochen vor dem Screening, eine aktive schwere SLE-bedingte Nierenerkrankung oder instabile Nierenerkrankung (z.B. klinisch signifikanter Anstieg des Kreatinins oder aktives Harnsediment), die die PatientIn nach Meinung des Prüfarztes für diese Studie ungeeignet gemacht hätte.</p> <p>18) Eine Diagnose (innerhalb eines Jahres nach Unterzeichnung der Einverständniserklärung) einer gemischten Bindegewebserkrankung oder eine Vorgeschichte von SLE-Überlappungssyndrom mit erosiver Arthritis oder systemischer Sklerose (Hinweis: Ein SLE-Überlappungssyndrom mit Myositis oder rheumatoider Arthritis zum Zeitpunkt des Screenings war zulässig, sofern der Patient auch die Kriterien für die Klassifizierung als SLE oder eine Vorgeschichte einer gemischten Bindegewebserkrankung erfüllten, die sich im Laufe der Zeit zu einer SLE-Diagnose entwickelt hatte (wenn die SLE-Diagnose seit mindestens einem Jahr vorlag)).</p> <p>19) Vorgeschichte oder aktuelle Diagnose eines schweren Anti-Phospholipid-Syndroms innerhalb von einem Jahr vor Unterzeichnung der Einverständniserklärung. Zu den klinischen Symptomen gehörten unter anderem arterielle oder venöse Thromboembolien, disseminierte intravasale Gerinnung oder Lungenembolie. Eine Anamnese mit positiven Anti-Phospholipid-Antikörpern allein ohne damit verbundene klinische Symptome war zulässig.</p> <p>20) Vorgeschichte oder aktuelle Diagnose von einer entzündlichen Gelenk- oder Hauterkrankung außer SLE, die nach Meinung des Prüfarztes die Beurteilung der entzündlichen Arthritis oder die Hautbeurteilung</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>beeinträchtigen und die Krankheitsaktivitätsbeurteilung verzerren könnte.</p> <p>21) Vorgeschichte oder aktuelle Diagnose eines klinisch signifikanten Vaskulitis-Syndroms. Vaskulitis aufgrund von SLE war in der Studie erlaubt.</p> <p>22) Vorgeschichte einer nicht-SLE-Erkrankung, die eine Behandlung mit oralen oder parenteralen Kortikosteroiden für mehr als insgesamt 2 Wochen innerhalb der letzten 24 Wochen vor der Randomisierung erforderlich gemacht hat.</p> <p>Ausschlusskriterien in Zusammenhang mit Infektionen und Malignomrisiko:</p> <p>23) Bekannte Vorgeschichte einer primären Immunschwäche oder einer Grunderkrankung wie z.B. einer Infektion mit HIV oder einer Splenektomie, die die PatientIn für eine Infektion prädisponierte.</p> <p>24) Mittels Serologie bestätigter positiver Hepatitis-B-Test auf:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>a) Hepatitis-B-Oberflächenantigen, ODER</li> <li>b) isolierte Hepatitis-B- Kern-Antikörper (HBcAb) mit Hepatitis-B-Virus-DNA (HBV-DNA), die durch einen Reflextest des Zentrallabors beim Screening oder zu einem beliebigen Zeitpunkt während der Studiendauer nachgewiesen werden.</li> </ol> <p>25) Mittels Serologie bestätigter Hepatitis-Test, vom Zentrallabor bestätigt.</p> <p>26) Jede schwere Herpes-Infektion zu jeder Zeit vor der Randomisierung, einschließlich, aber nicht beschränkt auf disseminierten Herpes, Herpes-Enzephalitis, rezidivierenden Herpes Zoster (definiert als 2 Episoden innerhalb von 2 Jahren) oder Herpes ophthalmicus.</p> <p>27) Jede Herpes Zoster-Infektion, die innerhalb von 12 Wochen vor der Unterzeichnung der Einverständniserklärung nicht vollständig abgeklungen war.</p> <p>28) Einer der folgenden Punkte innerhalb von 60 Tagen vor der Unterzeichnung der Einverständniserklärung:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>a) Klinisch signifikante aktive Infektion, einschließlich laufender und chronischer Infektionen (d. h. Osteomyelitis, Bronchiektasen usw.). Chronische Nagelinfektionen waren erlaubt.</li> <li>b) Jede Infektion, die einen Krankenhausaufenthalt oder eine i.v. Behandlung mit Antiinfektiva erforderte.</li> </ol> <p>29) Vorgeschichte von Krebs, abgesehen von:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>a) Plattenepithel- oder Basalzellkarzinom der Haut, das mit dokumentiertem Erfolg einer kurativen Therapie <math>\geq 3</math> Monate vor der Randomisierung in die Studie behandelt wurde,</li> <li>b) Gebärmutterhalskrebs in situ, der mit offensichtlichem Erfolg mit kurativer Therapie <math>\geq 1</math> Jahr vor Randomisierung in die Studie behandelt wurde.</li> </ol>
4b	Studienorganisation und Ort der	73 Zentren in folgenden 14 Ländern: Brasilien, Bulgarien, Indien, Kolumbien, Mexiko, Peru, Polen, Rumänien, Südkorea, Taiwan,

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	Studiendurchführung	Tschechische Republik, Ukraine, Ungarn und Vereinigte Staaten von Amerika
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Intravenöse Infusion alle 4 Wochen: Arm 1: Anifrolumab i.v. 300 mg + Standardtherapie Arm 2: Anifrolumab i.v. 1.000 mg + Standardtherapie Arm 3: Placebo + Standardtherapie
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Primärer Endpunkt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Die SRI(4)-Ansprechrate zu Tag 169 (Woche 24)</li> </ul> <p>Zur Definition des Endpunkts siehe Punkt 6a des Anhangs 4E für die Studie TULIP-1.</p> <p>Bedeutende sekundäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Die SRI(4)-Ansprechrate zu Tag 365 (Woche 52).</li> <li>OCS-Reduktion in der Gruppe der PatientInnen mit Baseline OCS <math>\geq 10</math> mg/Tag, definiert als: <ol style="list-style-type: none"> <li>OCS <math>\leq 7,5</math> mg Prednison/Tag (oder äquivalent) zu Woche 40 UND</li> <li>OCS-Dosis wurde nicht erhöht zwischen Woche 40 und Woche 52.</li> </ol> </li> <li>Weitere patientenrelevante sekundäre Endpunkte: Die SRI(4)-Ansprechrate in hoher Typ I IFN Gensignatur-Gruppe zu Tag 169 und Tag 365 (Woche 24 und 52),</li> <li>die SRI(4)-Ansprechrate zu Tag 169 und Tag 365 ohne OCS-Tapering,</li> <li>mSRI(4), mSRI(5), mSRI(6), mSRI(7), mSRI(8),-Ansprechrate zu Tag 169 und Tag 365, mit und ohne OCS-Tapering,</li> <li>die BICLA-Ansprechrate (in dieser Studie BB-SRI bezeichnet) zu Woche 24 und Woche 52,</li> <li>SLEDAI-2K-Gesamtscore-Veränderung von Baseline zu Woche 24 und Woche 52,</li> <li>SLEDAI-Score-Verbesserungsrate <ol style="list-style-type: none"> <li>in einzelnen Organsystemen</li> <li>Rate der PatientInnen, die SLEDAI-2K =0 erreichten</li> <li>Rate der PatientInnen, die SLEDAI-2K <math>\leq 2</math> erreichten</li> <li>Rate der PatientInnen, die mind. 4-, 5-, 6-, 7-, und 8-Punkte-Reduktion von Baseline in SLEDAI-2K-Score erreichten,</li> </ol> </li> <li>BILAG-2004-Globaler-Score,</li> <li>MCR (<i>Major Clinical Response</i>): Patientenrate,</li> <li>PCR (<i>Partial Clinical Response</i>): Patientenrate,</li> <li>PGA VAS (wird in dieser Studie als MDGA bezeichnet).</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Rate der PatientInnen, die <math>PGA \leq 0,5</math> erreichten,</li> <li>2. PGA-Verschlechterung <math>\geq 0,3</math> von Baseline,</li> <li>3. PGA-Verschlechterung <math>\geq 0,45</math> von Baseline</li> </ol> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Geschwollene und empfindliche Gelenke <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Responderrate der Gelenkanzahl (20% Verringerung gegenüber Baseline bei PatientInnen mit mind. 6 geschwollenen und 6 schmerzhaften Gelenken zu Baseline; 20%, 50% und 70% Verringerung gegenüber Baseline bei PatientInnen mit mind. 8 geschwollenen und 8 schmerzhaften Gelenken zu Baseline),</li> <li>2. Anzahl der geschwollenen und empfindlichen Gelenk-Veränderungen von Baseline zu Woche 52.</li> </ol> </li> <li>• Der Anteil PatientInnen mit <math>\geq 50\%</math> Hautläsionen-Reduktion lt. <i>Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index (CLASI)</i>-Aktivitäts-Score zu Woche 12 und 52 in der Untergruppe der PatientInnen mit einem CLASI-Aktivitäts-Score <math>\geq 10</math> zu Beginn der Studie.</li> <li>• Veränderung von Baseline in SDI-Global-Score zu Woche 52; Anzahl und Anteil PatientInnen mit Änderungen in Schaden.</li> <li>• Veränderung in Schmerz-VAS (100 mm visuellen Skala) gegenüber Baseline.</li> <li>• Veränderung in <i>Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue (FACIT-F)</i>-Punkt- und Gesamt-Scores gegenüber Baseline zu Woche 52.</li> <li>• Veränderung in <i>Patient Global Assessment PtGA</i> (VAS 0-100 mm) gegenüber Baseline.</li> <li>• Veränderung in <i>Lupus quality of life (QoL)</i>-Domain-Scores gegenüber Baseline.</li> <li>• Veränderung in EQ-5D-5L VAS gegenüber Baseline, Verlauf der Werte über die Zeit.</li> <li>• Veränderung gegenüber Baseline des <i>Short Form 36 Version 2 (SF-36-v2 Acute Recall)</i> in Domain- und Komponenten-Scores und Responderrate SF-36-v2 zu Woche 52.</li> <li>• Veränderung in <i>Health Assessment Questionnaire (HAQ)</i> von Baseline.</li> <li>• Der Unterschied zwischen Anifrolumab 300 mg und Placebo in Bezug auf den von den PatientInnen angegebenen Gesundheitszustand, die gesundheitsbezogene Lebensqualität und andere von den PatientInnen angegebene Endpunkte wie Fatigue, Schmerzen, globale Patientenbewertung und Arbeitsproduktivität in Woche 52.</li> </ul>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine Änderungen.
7	Fallzahl	

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Fallzahl basiert in erster Linie auf der Notwendigkeit, eine ausreichende Größe für die Sicherheitsbeurteilung/-bewertung zu erlangen, sowie der Beurteilung der sekundären Endpunkte. Der primäre Wirksamkeits-Endpunkt war das Ansprechen nach SRI(4) zum Tag 169, im Vergleich zwischen Anifrolumab 300 mg und Placebo. Unter der Annahme einer Placebo-Ansprechrates von 40% und einer Anifrolumab-Ansprechrates von 60% für die Gesamtpopulation ergibt sich bei 100 PatientInnen pro Behandlungsgruppe eine Power von 88% bei einer zweiseitigen Typ-1-Fehlerrate von 0,10 basierend auf einem logistischen Regressionsmodell. Der minimal nachweisbare Unterschied im SRI(4) zwischen den 2 Behandlungsgruppen betrug bei dieser Stichprobengröße ca. 12%.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Eine Interimanalyse der Wirksamkeits- und Verträglichkeitsdaten wurde durchgeführt, als der 210. randomisierte Patient Tag 169 beendete oder die Studienbehandlung vor Tag 169 abbrach. Alle verfügbaren Daten wurden als Teil der Interimanalyse analysiert. Für die Interimanalyse war keine Anpassung der Multiplizität vorgesehen, da es keine Möglichkeit gab, die Studie bei der Zwischenanalyse vorzeitig zu beenden, um eine Wirksamkeit nachzuweisen.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Zentralisiertes interaktives <i>Voice-Response System</i> (IVRS)/interaktives <i>Web-Response System</i> (IWRS).
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Randomisierung im Verhältnis 1:1:1 (Placebo: Anifrolumab 300 mg : Anifrolumab 1.000 mg), stratifiziert nach dem SLEDAI-2K-Score beim Screening (<10 Punkte vs. ≥10 Punkte), die OCS-Dosis Woche 0 (Tag 1) (≥10 mg/Tag vs. <10 mg/Tag Prednison oder Äquivalent), Resultat vom Typ I IFN Gensignatur-Test beim Screening (positiv vs. negativ).
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Doppelblinde Durchführung; zentralisiertes interaktives <i>Voice-Response System</i> (IVRS)/interaktives <i>Web-Response System</i> (IWRS); Geheimhaltung war gewährleistet.

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	IVRS/IWRS wurde für die Randomisierung in einen Behandlungsarm und die Zuweisung von verblindeten Prüfpräparatnummern verwendet. Eine PatientIn wurde als in die Studie randomisiert betrachtet, wenn der Prüfer oder das beauftragte Standortpersonal dem IVRS/IWRS mitteilte, dass Die PatientIn die Eignungskriterien erfüllt und das IVRS/IWRS der PatientIn die Nummern der verblindeten Prüfpräparatekits zuwies.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) ja b) ja c) ja
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Sowohl Anifrolumab wie auch Placebo wurden in gleicher Weise i.v. verabreicht.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	A priori definierte Subgruppen: <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Resultat von Typ I IFN Gensignatur-Test (hoch vs. niedrig),</li> <li>2. SLEDAI-2K-Score beim Screening (&lt;10 Punkte vs. ≥10 Punkte),</li> <li>3. OCS-Einsatz bei Studienbeginn (ja vs. nein),</li> <li>4. SDI-Score bei Studienbeginn (SDI =0 vs. SDI ≥1,</li> <li>5. Farr-Anti-dsDNA-Scores bei Studienbeginn (&lt;5 IU/ml vs. ≥5 IU/ml),</li> <li>6. niedriger C3 oder C4-Wert (ja vs. nein),</li> </ol>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		7. niedriger CH50-Wert (ja vs. nein), 8. niedrige Komplementwerte (C3 oder C4), 9. positive Farr-Anti-dsDNA (ja vs. nein), 10. geografische Region (Lateinamerika, Südamerika, Osteuropa, Asien, Nordamerika), 11. Altersgruppe ( $\leq 45$ Jahre vs. $> 45$ Jahre), 12. Geschlecht (männlich vs. weiblich), 13. ethnische Abstammung (kaukasisch vs. schwarz vs. andere), 14. Ethnizität (Hispano/Latino vs. nicht-Hispano), 15. Ausgangsgewicht ( $< 60$ kg vs. $\geq 60$ kg).
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe unten.
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Siehe Flow-Chart.
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow-Chart.
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der	Randomisierung: 24.01.2012–14.01.2013

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	

a: nach CONSORT 2010.

ACR: American College of Rheumatology; AST: Aspartat-Aminotransferase; BCG: Bacille Calmette-Guerin; BICLA: BILAG-based Composite Lupus Assessment; BILAG: British Isles Lupus Assessment Group of SLE Clinics; CLASI: Cutaneous Lupus Disease Area and Severity Index; DNA: Desoxyribonukleinsäure; FACIT-F: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue; HAQ: Health Assessment Questionnaire; HBc: Hepatitis-B-Core-Antikörper; HBV: Hepatitis-B-Virus; Hgb: Hämoglobin; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; IFN: Interferon; IVRS: Interaktives stimmbasiertes System; IWRS: Interaktives webbasiertes System; MCR: Major Clinical Response; MDGA: Physician Global Assessment; NSAR: Nicht-steroidale Antirheumatika; OCS: Orales Kortikosteroid; PCR: Partial Clinical Response; PD: Risikodifferenz; PGA: Physician Global Assessment; PtGA: Patient Global Assessment; QFT-G: QuantiFERON-TB Gold; QoL: Lebensqualität; SDI: Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index; SF-36: Short Form 36; SLE: Systemischer Lupus erythematodes; SLEDAI: Systemischer Lupus erythematodes Krankheitsaktivitäts-Index; SLEDAI-2K: SLEDAI – Revised Version; SRI: Systemic Lupus Erythematosus Responder Index; TB: Tuberkulose; ULN: Obere Grenze des Normalen; VAS: Visuelle Analogskala.

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

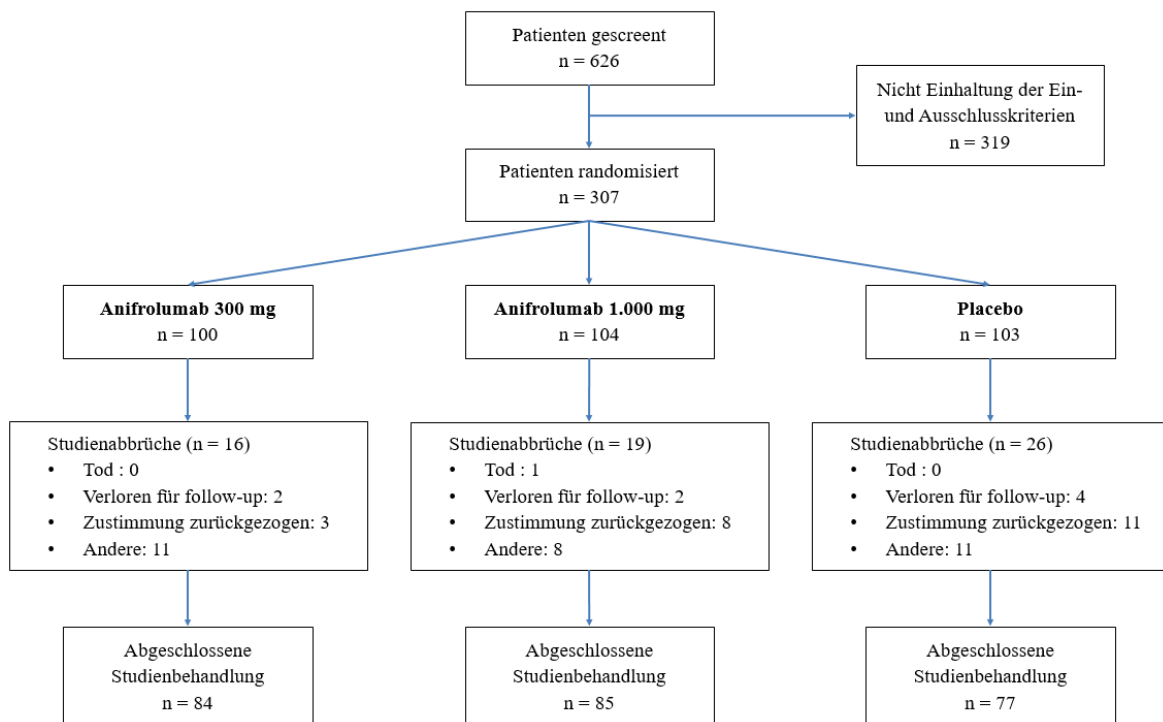


Abbildung 4-280 Flussdiagramm der Studie MUSE



Tabelle 4-367 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie TULIP SLE LTE (NCT02794285)

Item	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Primäres Ziel: Untersuchung der Langzeitsicherheit und Verträglichkeit von Anifrolumab im Vergleich zu Placebo bei erwachsenen PatientInnen mit moderatem bis schwerem Autoantikörper-positivem SLE, die an den Studien TULIP-1 oder TULIP-2 bis Abschluss (Woche 52) teilgenommen haben.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multizentrische, randomisierte, doppelblinde Placebo-kontrollierte, parallele Phase-III-Studie; zweiarmig (Placebo, Anifrolumab: 300 mg, Verhältnis ca. 1:4). Langzeit-Verlängerungsstudie der Studien TULIP-1 und TULIP-2. Studiendauer: 3 Jahre
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien) mit Begründung	Relevante Änderungen: Amendment 1 (06.05.2016): <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ausschlusskriterium hinzugefügt: Behandlung mit Mizoribin &gt; 150 mg/Tag</li> <li>• HIV-Test durchgeführt, vom Zentrallabor nun verpflichtend, falls dieser nicht in den vorangegangenen Studien durchgeführt wurde</li> <li>• Liegt die Diagnose einer latenten Tuberkulose vor, muss dokumentiert werden, dass eine Behandlung eingeleitet oder beendet wurde</li> </ul> Amendment 2 (10.08.2017) <ul style="list-style-type: none"> <li>• Klarstellung, dass das Ausschlusskriterium bzgl. Teilnahme an anderen klinischen Studie nicht die Teilnahme an den Studien TULIP-1 oder TULIP-2 beinhaltet</li> <li>• Die Zeit nach Studienende bis zu einer möglichen Samenspende männlicher Patienten wurde von 85 Tagen auf 90 Tage geändert</li> <li>• Pharmakokinetische Untersuchungen zu Woche 156 wurden weggelassen</li> <li>• Geändertes Einschlusskriterium: Vorgehen bei unbestimmtem QFT-G-Testresultat auf Tuberkulose hinzugefügt</li> <li>• Klärung der erlaubten Dosen bei bestimmten Begleitmedikationen</li> <li>• Änderungen bei den erlaubten und nicht erlaubten Immunsuppressiva und anderen Arzneimitteln</li> </ul>
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien	Einschlusskriterien:

Item	Charakteristikum	Studieninformation
	der Probanden / Patienten	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) PatientInnen, die an den Studien TULIP-1 oder TULIP-2 bis Abschluss (Woche 52) unter Einnahme von Anifrolumab oder Placebo teilgenommen haben.</li> <li>2) Abgabe einer schriftlichen Einverständniserklärung zur Teilnahme und Einhaltung des Protokolls</li> <li>3) PatientInnen hatten adäquaten peripheren venösen Zugang.</li> <li>4) Gebärfähige Frauen mussten 2 effektive Verhütungsmethoden benutzen, eine davon eine Barrieremethode, beginnend mit Screening bis 12 Wochen nach der letzten Dosis des Prüfearzneimittels, es sei denn die Patientin war chirurgisch steril (d.h. beidseitige Ligatur der Eileiter, beidseitige Oophorektomie, oder komplette Hysterektomie), hatte einen sterilen männlichen Partner, war 1 Jahr postmenopausal, oder abstinente. Beendigung der Kontrazeption nach der 12-wöchigen Follow-up-Periode musste mit dem zuständigen Arzt besprochen werden. <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Ununterbrochene Abstinenz galt als zulässiges Verfahren; allerdings waren die periodische Abstinenz, Rhythmusmethode und Coitus interruptus nicht als zulässige Verhütungsmethoden erlaubt.</li> <li>b. Postmenopausal war definiert als mindestens 1 Jahr seit der letzten Periode und ein erhöhter follikelstimulierender Hormonspiegelwert (FSH) beim Screening.</li> </ol> </li> <li>5) Nichtsterilisierte Männer, die sexual aktiv mit einer gebärfähigen Frau waren, mussten einen Kondom benutzen (mit Spermizid, falls handelsüblich verfügbar) vom Tag 1 bis mindestens 12 Wochen nach der letzten Dosis des Prüfearzneimittels.</li> <li>6) Patientinnen mit einem intakten Gebärmutterhals mussten eine Dokumentation des normalen Pap-Abstrichs, die keine Malignität aufwies (d.h., zervikale intraepitheliale Neoplasie von Grad III (CIN III), Karzinom-in-situ (CIS), oder Adenokarzinom-in-situ (AIS)) binnen 90 Tage vor Randomisierung bis 30 Tage nach Randomisierung vorweisen.</li> <li>7) PatientInnen waren bereit, auf andere Formen der experimentellen Behandlung während der Studie zu verzichten.</li> <li>8) PatientInnen erfüllten 1 der nachfolgenden Tuberkulose (TB)-Kriterien: <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Negatives QuantiFERON-TB Gold (QFT-G) Testresultat auf TB, durchgeführt zu Woche 52 der vorangegangenen Studie ODER</li> <li>b. Neu positives QFT-G-Testresultat auf TB erhalten zu Woche 52 der vorangegangenen Studie, bei dem aktive TB ausgeschlossen wurde und entsprechenden Behandlung gegen latente TB angefangen wurde innerhalb 30 Tagen nach Randomisierung und vor der zweiten Verabreichung des Prüfearzneimittels ODER</li> </ol> </li> </ol>

Item	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>c. Positives (aber nicht neu positives) QFT-G-Testresultat auf TB erhalten zu Woche 52 der vorangegangenen Studie, bei dem aktive TB ausgeschlossen wurde und Behandlung gegen latente TB entweder abgeschlossen war oder angefangen wurde innerhalb 30 Tagen nach Randomisierung und vor der zweiten Verabreichung des Prüfearzneimittels ODER</p> <p>d. unbestimmtes (bestätigt durch Testwiederholung) QFT-G-Testresultat auf TB erhalten während Woche 52 der vorangegangenen Studie mit laufendem QFT-G-Test auf TB entsprechend dem Studienplan.</p> <p>9) Nach Prüfarztmeinung waren PatientInnen in der Lage, die Einverständniserklärung und alle im Protokoll vorgesehenen Untersuchungen zu verstehen, alle benötigten Unterlagen auszufüllen und alle Endpunktmessungen zu absolvieren.</p> <p>Ausschlusskriterien:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Jeder Gesundheitszustand, der nach Meinung des Prüfarztes mit der Bewertung des Prüfearzneimittels oder die Interpretation der Patientensicherheit oder Studienresultate interferieren würde.</li> <li>2) Gleichzeitige Einschreibung in einer anderen klinischen Studie (außer TULIP-1 oder TULIP-2) mit einem Prüfearzneimittel.</li> <li>3) Stillende oder Schwangere oder Frauen, die schwanger werden wollen, jederzeit von Randomisierung bis zum Ende der 12-Wochen Follow-up-Periode nach der letzten Dosis des Prüfearzneimittels.</li> <li>4) Gegenwärtige Alkohol- oder Drogenabhängigkeit oder Medikamentenmissbrauch.</li> </ol> <p>Ausschlusskriterien in Zusammenhang mit Begleitmedikation:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>5) Behandlung mit einem der Arzneimittel: <ol style="list-style-type: none"> <li>a) Azathioprin &gt;200 mg/Tag,</li> <li>b) Mycophenolat-Mofetil &gt;2 g/Tag oder Mycophenolsäure &gt;1,44 g/Tag,</li> <li>c) oral, s.c., oder i.m. Methotrexat &gt;25 mg/Woche,</li> <li>d) Mizoribin &gt;150 mg/Tag,</li> </ol> </li> <li>6) Behandlung mit jedem Prüfearzneimittel außer Anifrolumab (niedermolekulare synthetische Moleküle oder Biologika) binnen 4 Wochen oder 5 Halbwertszeiten (die längere Dauer von den beiden) vor der ersten Visite.</li> <li>7) Einnahme von jedem handelsüblich verfügbaren Biologikum binnen 5 Halbwertszeiten vor der ersten Visite</li> <li>8) Einnahme von einem der folgenden: <ol style="list-style-type: none"> <li>a. jeder Lebendimpfstoff oder attenuierter Lebendimpfstoff binnen 8 Wochen vor der ersten</li> </ol> </li> </ol>

Item	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Visite (Verabreichung von inaktiviertem Impfstoff war zulässig; AstraZeneca empfahl den Prüfarzten sicherzustellen, dass alle PatientInnen die vorgeschriebenen Impfungen erhalten haben, inklusive Influenza-Vakzin (Totimpfstoff /rekombinanter Impfstoff) vor Beginn der Studie).</p> <p>b. Bacille Calmette-Guerin (BCG)-Impfstoff nach Beendigung der vorherigen Studie (TULIP-1 oder TULIP-2) und vor der ersten Visite</p> <p>Ausschlusskriterien in Zusammenhang mit SLE und anderen Erkrankungen:</p> <p>9) Aktive schwere SLE-getriebene Nierenerkrankung wenn, nach Meinung des Prüfarztes, Standardtherapie wie im Protokoll angegeben unzureichend war und Anwendung von einem aggressiveren therapeutischen Ansatz, wie z.B. Hinzufügen von Cyclophosphamid i.v. und/oder hoher Dosis Pulse-Kortikosteroidtherapie i.v. oder anderen Behandlungen, die laut Protokoll nicht erlaubt waren, indiziert war.</p> <p>Ausschlusskriterien in Zusammenhang mit Infektionen und Malignomrisiko:</p> <p>10) Bekannte Vorgeschichte jeglicher Grunderkrankungen, die PatientInnen prädisponieren für Infektionen, oder ein positives HIV-Testergebnis, durch Zentrallabor bestätigt (wenn nicht in vorheriger Studie schon durchgeführt).</p> <p>11) PatientInnen mit positivem Test auf Hepatitis-B-Kern-Antikörper (HBcAb) beim Screening der Studien TULIP-1 oder TULIP-2 wurden alle 3 Wochen durch das Zentrallabor auf Hepatitis B getestet; Ausschluss aus der Studie, wenn die untere Grenze der Quantifizierung überschritten wurde.</p> <p>12) Opportunistische Infektion, die eine Hospitalisierung oder i.v. antimikrobielle Behandlung erforderte, binnen 3 Jahre vor erster Visite.</p> <p>13) Jede der nachfolgenden:</p> <p>a. Klinisch signifikante chronische Infektion (d.h., Osteomyelitis, Bronchiectasis, usw.) binnen 8 Wochen vor der ersten Visite</p> <p>b. Jede Infektion, die eine Hospitalisierung oder i.v. Behandlung mit Antiinfektiva erforderte, nicht abgeschlossen zum Zeitpunkt 4 Wochen vor der ersten Visite.</p> <p>14) Jede Infektion, die eine orale Behandlung mit Antiinfektiva (inklusive antivirale Arzneimittel) binnen 2 Wochen vor der ersten Visite erforderte.</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	176 Zentren in 24 Ländern

Item	Charakteristikum	Studieninformation
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Intravenöse Infusion alle 4 Wochen: Arm 1: Anifrolumab i.v. 300 mg + Standardtherapie Arm 2: Placebo + Standardtherapie
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Primäre Endpunkte: <ul style="list-style-type: none"> <li>SUE und UESI-Raten; erhoben bei jeder Visite; zu den weiteren Verträglichkeitsendpunkten gehören z.B. Gesamtraten an UE, EKG oder Schübe definiert mittels des SLEDAI-2K.</li> </ul> Sekundäre Endpunkte: keine Explorative Endpunkte: Charakterisierung der Langzeit klinischen Effekte anhand folgender Parameter, jeweils am Ende jeden Jahres: <ul style="list-style-type: none"> <li>SLEDAI-2K</li> <li>PGA</li> <li>SDI</li> </ul> Charakterisierung des Langzeit-Gesundheitsstatus, PRO und QoL der PatientInnen, jeweils am Ende jeden Jahres: <ul style="list-style-type: none"> <li>SF-36</li> <li>PtGA</li> <li>EQ-5D VAS</li> <li>WPAI</li> <li><i>Medical Resource Use Questionnaire</i></li> </ul> Charakterisierung der Langzeit-Pharmakokinetik und -Pharmakodynamik z.B. via Anifrolumab-Konzentration, <i>Anti-drug Antibodies</i> (ADA) und anderer PK-Parameter.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nach Studienbeginn wurden keine relevanten Änderungen bzgl. der Zielkriterien vorgenommen.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Fallzahl basierte nicht auf einer statistischen Analyse, sondern beruhte sich auf der Anzahl an PatientInnen, die die vorherigen Studien abgeschlossen hatten und den Ein- bzw. Ausschlusskriterien entsprachen.  Es wurden Drop-out-Raten von 30% in den zwei Armen Placebo und Anifrolumab 150 mg und 20% im Anifrolumab-300 mg-Arm erwartet. Weiter wurde angenommen, dass etwa 90% der PatientInnen, die TULIP-1 oder TULIP-2 abgeschlossen hatten, an der Verlängerung teilnehmen würden. Es kam zu einer Schätzung von ungefähr 575 PatientInnen.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen	In regelmäßigen präspezifizierten Intervallen wurde eine Evaluation der Sicherheit der Studie von einem unabhängigen <i>Monitoring Board</i> durchgeführt. Falls ein Befund vorlag, der nach Meinung dieses Boards

Item	Charakteristikum	Studieninformation
	und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	eine Behandlung weiterer PatientInnen kontraindiziert; sollte der Sponsor ein Review der gegebenen Verträglichkeitsdaten und der Umstände des Befundes durchführen und bestimmen, ob die Randomisierung oder Behandlung gestoppt, das Studienprotokoll modifiziert oder die Studie abgebrochen werden sollte.  Eine Interimanalyse konnte zum Ende der vorangegangenen Studien TULIP-1 oder TULIP-2 durchgeführt werden.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Zentralisiertes interaktives <i>Voice-Response System (IVRS)</i> /interaktives <i>Web-Response System (IWRS)</i> .
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	PatientInnen, die vorher schon eine Anifrolumab 300 mg Behandlung erhielten, wurden weiterhin verblindet mit 300 mg Anifrolumab behandelt,  PatientInnen, die vorher eine Anifrolumab 150 mg Behandlung erhielten, wurden auf eine Anifrolumab 300 mg verblindete Behandlung umgestellt,  PatientInnen, die vorher ein Placebo erhielten, wurden im Verhältnis 1:1 auf Anifrolumab 300 mg: Placebo neu randomisiert.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment)  Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Doppelblinde Durchführung; zentralisiertes interaktives <i>Voice-Response System (IVRS)</i> /interaktives <i>Web-Response System (IWRS)</i> ; Geheimhaltung war gewährleistet.
10	Randomisierung, Durchführung  Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die	Randomisierung wurde zentral durchgeführt.

Item	Charakteristikum	Studieninformation
	Probanden/Patienten den Gruppen zu?	
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	<p>d) ja e) ja f) ja</p> <p>Beim Abschluss und Entblindung der Studien TULIP-1 und TULIP-2 wurde dem Sponsor die Zuteilung der PatientInnen zu einem Behandlungsarm (für die meisten PatientInnen) bekannt. Das gesamte Personal, das bei der CRO in die Auswertung der Studie involviert war, PatientInnen, Prüfer und das Prüfzentrumspersonal blieben verblindet.</p>
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Alle Prüfsubstanzen (aktiv bzw. Placebo) wurden in gleicher Weise i.v. verabreicht.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Primäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Deskriptive Darstellung der SUE- und UESI-Raten über die Zeit</li> <li>• Ereignisrate (pro 100 Patientenjahre) mit 90%-KI für alle SUE- und UESI-Kategorien nach SOC und PT</li> <li>• Ereigniszeitanalyse mit Kaplan-Meier-Plots für jede UESI-Kategorie</li> </ul> <p>Explorative Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Deskriptive Darstellung der verschiedenen Scores und die Veränderung gegenüber Baseline über die Zeit zu jeder Visite</li> <li>• Darstellung der Anteile an PatientInnen mit Schäden (anhand SDI) zu Baseline und zu Ende jeden Jahres</li> <li>• Für jedes SLEDAI-Organsystem: Darstellung der Anteile an PatientInnen mit einer Verbesserung im Vergleich zu Baseline zu jeder Visite</li> <li>• Deskriptive Responderanalysen für SF-36</li> </ul>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Es wurden keine Subgruppenanalysen vorgesehen.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-	Siehe Flussdiagramm im Anschluss an Tabelle.

Item	Charakteristikum	Studieninformation
	Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Siehe Flussdiagramm im Anschluss an Tabelle.
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flussdiagramm im Anschluss an Tabelle.
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Beginn: 30.06.2016 (erste Einschreibung) Ende: noch offen, geschätzt Q3 2021
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Studie läuft noch.
a: nach CONSORT 2010. ADA: <i>Anti-drug Antibodies</i> ; AIS: Adenokarzinom-in-situ; BCG: Bacille Calmette-Guerin; CIN: Zervikale intraepitheliale Neoplasie; CIS: Karzinom-in-situ; CRO: <i>Contract Research Organization</i> ; EKG: Elektrokardiogramm; EQ-5D VAS: Visuelle Analogskala des EuroQol-5-Dimensionen-Fragebogens; FSH: Follikelstimulierender Hormonspiegelwert; HBcAb: Hepatitis-B-Kern-Antikörper; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; IVRS: Interaktives stimmbasiertes System;		



Item	Charakteristikum	Studieninformation
IWRS: Interaktives webbasiertes System; KI: Konfidenzintervall; LTE: Long-term Extension; PGA: <i>Physician Global Assessment</i> ; PT: <i>Preferred Terms</i> nach MedDRA; PtGA: <i>Patient Global Assessment</i> ; QFT-G: QuantiFERON-TB Gold; QoL: Lebensqualität; SDI: Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index; SF-36: <i>Short Form 36</i> ; SLE: Systemischer Lupus erythematodes; SLEDAI: Systemischer Lupus Erythematodes Krankheitsaktivitäts-Index; SLEDAI-2K: SLEDAI – <i>Revised Version</i> ; SOC: <i>System Organ Class</i> nach MedDRA; SUE: Schwerwiegendes UE; TB: Tuberkulose; UE: Unerwünschtes Ereignis; UESI: Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse; WPAI: Work Productivity and Activity Impairment.		

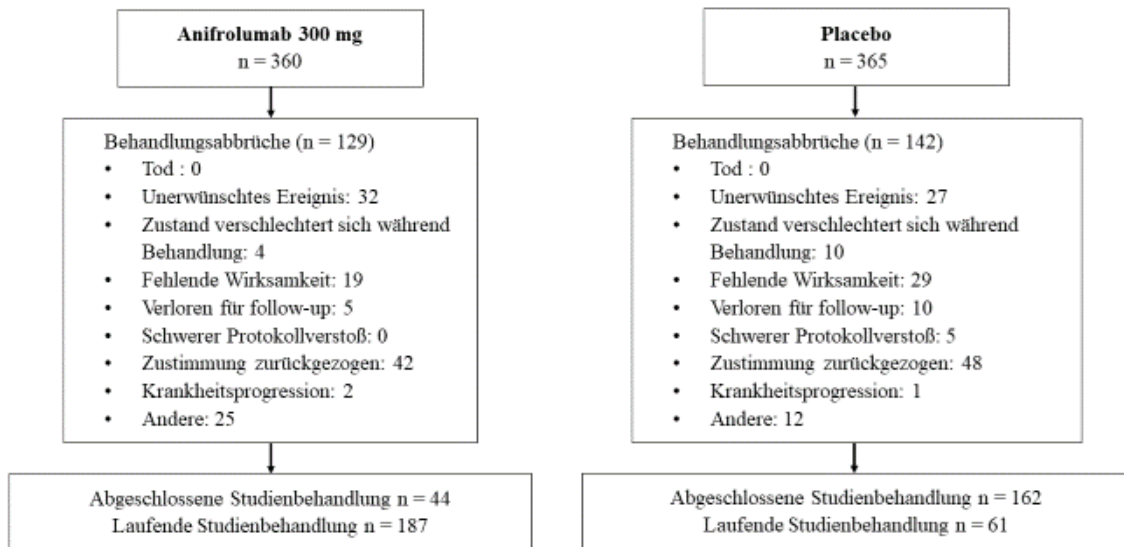


Abbildung 4-281 Flussdiagramm 1 der Studie TULIP SLE LTE

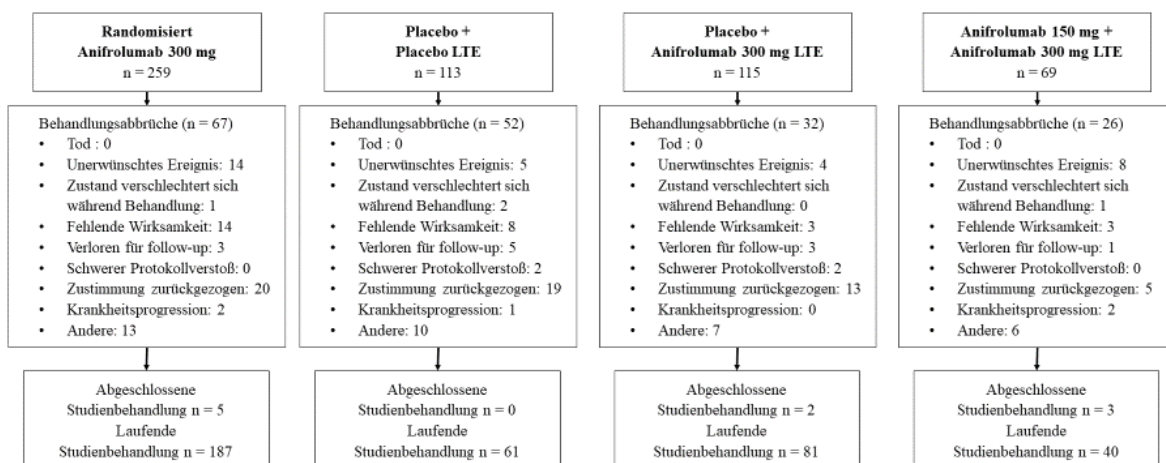


Abbildung 4-282 Flussdiagramm 2 der Studie TULIP SLE LTE

Tabelle 4-368 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie BLISS-76

Item	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Primäres Ziel: Untersuchung der Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Belimumab (LymphoStat-B) bei Patienten mit Systemischem Lupus Erythematodes (SLE), im Vergleich zu Plazebo und jeweils zusätzlich zur Standardtherapie; Untersuchung der Lebensqualität
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multizentrische, randomisierte, doppelblinde Plazebo-kontrollierte Parallelgruppenstudie der Phase 3; dreiarmlig (Plazebo, Belimumab: 1mg/kg und 10 mg/kg); Randomisierung im Verhältnis 1:1:1, stratifiziert nach dem SELENA-SLEDAI Score (6-9 oder $\geq 10$ ), Proteinurielevel ( $< 2\text{g}/24\text{Std}$ oder $\geq 2\text{g}/24\text{Std}$ ) jeweils zum Zeitpunkt des Screenings und nach Ethnie; Studiendauer: 76 Wochen.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/ Ausschlusskriterien) mit Begründung	relevante Änderungen: <b>Amendment 1</b> (5. Juni 2007): <ul style="list-style-type: none"> <li>• Adjustierung für Proteinurie im logistischen Regressionsmodell: Aufnahme des Proteinurie Levels zu Baseline (Tag 0) statt zum Screening-Zeitpunkt. Der Wert bei Baseline wird als besserer Prädiktor angesehen. Diese Änderung betrifft sowohl den primären Endpunkt als auch sekundäre Endpunkte und patientenberichtete Endpunkte (sog. Patient Reported Outcomes, PROs)</li> <li>• Vor diesem Amendment war ein Proteinurie-Anstieg von <math>&gt; 0,5\text{g}/24\text{Std}</math> im Vergleich zu einer vorangegangenen Untersuchung bzw. ein Ausgangswert von <math>&gt; 0,5\text{g}/24\text{Std}</math> nötig, um einen 4 Punkte-Beitrag im SELENA-SLEDAI Score zu erreichen. Bei Patienten mit stabiler Therapie oder bedeutender Nierenbeteiligung ist dieses Kriterium ungeeignet, da diese Patienten mit einem stabilen (aber klinisch relevanten) Proteinurie-Level von <math>&gt; 1\text{g}/24\text{Std}</math> einen Wert von 0 für diesen Score-Beitrag erhalten würden. Eine Abnahme um <math>&gt; 0,5\text{g}/24\text{Std}</math> oder eine Abnahme auf <math>\leq 0,5\text{g}/24\text{Std}</math> zum vorangegangenen Besuch wurde festgelegt, um eine Verbesserung im SELENA-SLEDAI Score (d.h. 0 Punkte für Proteinurie) nach dem Screeningzeitpunkt zu erreichen.</li> <li>• Einschlusskriterium modifiziert, um die international erhältlichen Formen von Mycophenolat zu spezifizieren, die als Begleitmedikation nicht zulässig sind</li> <li>• Ausschlusskriterium modifiziert derart, dass beide HIV Typen (Typ 1 und 2) durch Zentrallabor getestet werden</li> <li>• Ausschlusskriterium modifiziert, dass Patienten mit stabiler Grad 3 Hypalbuminämie aufgrund Lupus Nephritis randomisiert werden dürfen</li> <li>• Festlegen der Zeitpunkte der Sitzungen des Data Monitoring Komitees</li> <li>• Für die Analyse der Sicherheitsdaten wurde vereinbart, keine statistischen Tests für den Vergleich einzelner Unerwünschter</li> </ul>

Item	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Ereignisse zwischen den Behandlungsgruppen durchzuführen (beschränkte Aussagekraft aufgrund multipler Testprobleme).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kriterien für den SFI (SLE Flare Index) an die Publikation (10Petri et al. 2005) angepasst</li> <li>• Änderungen im eCRF bei der Erfassung des BILAG Scores: Einfügen eines Items „SLE related“ (Empfehlung des Autors des BILAG Index)</li> <li>• Deutlich machen, dass DNA- und RNA-Röhrchen verwendet werden, um die pharmakogenetischen und Interferonproben zu nehmen.</li> <li>• Die Spannweite für milde Hämaturie von Grad 1 wurde verändert auf 0-3/hpf</li> </ul> <p><b>Amendment 2</b> (6. Februar 2008):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Um die Verblindung während der Studiendauer zu gewährleisten, wurden die Zeitpunkte der Immunogenitätstests im Follow-Up modifiziert. Tests auf Anti-Belimumab Antikörper im Follow-Up wurde nur bei Patienten durchgeführt, die beim 8-Wochen Follow-Up Besuch positiv getestet wurden. Der Test wurde mind. 6 Monate nach der letzten Dosis oder nach Beenden und/oder Aufheben der Verblindung durchgeführt, um die Verblindung zu gewährleisten.</li> <li>• Ausschlusskriterium modifiziert: Patienten mit Grad 3 partieller Thromboplastinzeit aufgrund Antikoagulanzen (wegen Lupus) dürfen randomisiert werden, ebenso Patienten mit stabiler Grad 3 GGT Erhebung aufgrund Lupus Hepatitis.</li> <li>• Hinzufügen von Anti-Ribosomal P Test und der Analyse dessen Veränderungen als sekundären Endpunkt</li> <li>• Vorangegangene i.v. Immunglobulin Verabreichung hinzugefügt zu den prophylaktischen Indikationen vor der Behandlung mit Belimumab</li> </ul>
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein- /Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><b>Einschlusskriterien:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Alter <math>\geq</math> 18 Jahre</li> <li>2. SLE Diagnose gemäß den Kriterien des American College of Rheumatology (ACR).</li> <li>3. Aktive SLE Erkrankung (SELENA-SLEDAI Score <math>\geq</math> 6 zum Zeitpunkt des Screening.</li> <li>4. Vorliegen zweier eindeutig positiver Tests auf antinukleare Antikörper (ANA) zu zwei verschiedenen Zeitpunkten, davon mindestens einer in der Screening-Phase liegend.</li> <li>5. Auf stabiler SLE-Therapie bestehend aus (allein oder in Kombination): Prednisolon, Anti-Malaria-Mittel, NSARs,</li> </ol>

Item	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Immunsuppressiva für eine Dauer von mind. 30 Tagen vor Tag 0 der Studie (Details s. Studienprotokoll).</p> <p>6. Patienten mit Antihypertensiva müssen stabil eingestellt sein für eine Dauer von mind. 30 Tagen vor Tag 0 der Studie.</p> <p>7. Patienten mit HMG CoA Reduktasehemmern (Statinen) müssen stabil eingestellt sein für eine Dauer von mind. 30 Tagen vor Tag 0 der Studie.</p> <p>8. Für Frauen gelten zusätzlich folgende Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine Schwangerschaft oder Stillzeit</li> <li>• Nicht im gebärfähigen Alter oder</li> <li>• Im gebärfähigen Alter mit negativem Schwangerschaftstest zum Zeitpunkt des Screenings und gesicherter Kontrazeption während der Studiendauer (s. Protokoll)</li> </ul> <p>9. Männer müssen während und 3 Monate nach Erhalt der letzten Studiendosis müssen Männer zustimmen, Maßnahmen zur Geburtenkontrolle einzusetzen.</p> <p>10. Fähigkeit, das Studienprotokoll zu verstehen und schriftliche Zustimmung zur Teilnahme und Einhaltung des Protokolls zu geben.</p> <p><b>Ausschlusskriterien:</b></p> <p>Patienten sollen nicht in die Studie aufgenommen werden, wenn mind. eines der folgenden Kriterien zutrifft:</p> <p>1. Erhalt einer B-Zell gerichteten Therapie (z.B. Rituximab, andere anti-CD20 Substanzen, Anti-CD22 [Epratuzumab], Anti-CD52 [Alemtuzumab], BLYS-Rezeptor Fusionsprotein [BR3], TACI-Fc, oder Belimumab) zu irgendeinem Zeitpunkt.</p> <p>2. Erhalt eines der folgenden während 364 Tage vor Tag 0 der Studie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abatacept</li> <li>• Ein anderes als eine B-Zell gerichtete Therapie (z.B. Abetimus Natrium, Anti-CD40L Antikörper)</li> </ul> <p>3. Erhalt von mind. 3 Behandlungen mit systemischen Kortikosteroiden aufgrund Begleiterkrankungen (z.B. Asthma, atopische Dermatitis) während 364 Tage vor Tag 0 der Studie (topische oder Steroide zur Inhalation sind erlaubt).</p> <p>4. Erhalt von intravenösem Cyclophosphamid während 180 Tage vor Tag 0 der Studie.</p> <p>5. Erhalt eines der folgenden während 90 Tage vor Tag 0 der Studie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anti-TNF Therapie</li> <li>• Interleukin-1 Rezeptorantagonist</li> <li>• Intravenöses Immunglobulin (IVIg)</li> </ul>

Item	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hochdosiertes Prednison (&gt; 100 mg/Tag)</li> <li>• Plasmaphorese</li> </ul> <p>6. Erhalt eines der folgenden während 90 Tage vor Tag 0 der Studie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• eine nicht-biologische Prüfsubstanz</li> <li>• neue Immunsuppressiva, Antimalaria-Mittel, NSAR, HMG CoA Reduktasehemmer (z.B. Statin) oder Antihypertensiva (z.B. ACE Hemmer, Angiotensin Rezeptor Blocker)</li> <li>• Jedwede Steroidinjektion</li> </ul> <p>Neue Inhalationssteroiden und neue topische Immunsuppressiva (z.B. Augentropfen, topische Cremes) sind erlaubt, ebenso NSARs über einen Zeitraum &lt; 1 Woche.</p> <p>7. Erhalt eines der folgenden während 30 Tage vor Tag 0 der Studie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lebendimpfstoff</li> <li>• Dosisänderung eines Kortikosteroids, Immunsuppressiva, immunmodulierender Substanz, Antimalaria-Mittel, NSAR, HMG CoA Reduktasehemmer (Statin) oder Antihypertensiva (z.B. ACE Hemmer, Angiotensin Rezeptor Blocker)</li> </ul> <p>8. Vorliegen schwerer Lebererkrankung die auf den SLE zurückzuführen ist oder Vorliegen einer aktiven Lupusnephritis oder die Notwendigkeit einer Hämodialyse oder hochdosiertes Prednison (&gt;100 mg/Tag) während 90 Tage vor Tag 0 der Studie.</p> <p>9. Aktiver ZNS-Lupus (inkl. Krampfanfällen, Psychose, hirnorganisches Syndrom, Hirnschlag, motorische Neuropathie oder Vaskulitis), der eine Therapie innerhalb von 60 Tagen vor Tag 0 verlangt.</p> <p>10. Frühere Organtransplantation (z.B. Herz, Lunge, Niere, Leber) oder hematopoietische Stammzellen-/Knochenmarktransplantation</p> <p>11. Klinische Anzeichen für eine instabile bzw. unkontrollierte akute oder chronische Erkrankung, die nicht auf SLE zurückzuführen ist (z.B. betreffend Herz-Kreislauf, Lunge, unbehandelter Bluthochdruck, Anämie, gastrointestinal, Leber, neurologisch, Infektion) und die die Ergebnisse stören bzw. nach Meinung des Studienleiters Patienten einem unangemessenen Risiko aussetzen könnten.</p> <p>12. Geplanter chirurgischer Eingriff oder weitere Krankheit (z.B. kardiopulmonal), Laborbefunde oder Umstände, die (nach Einschätzung des Prüfarztes) gegen eine Teilnahme an der Studie sprechen.</p> <p>13. Maligne Erkrankung in den letzten 5 Jahren, mit den Ausnahmen: chirurgisch komplett entfernter Hautkrebs, therapierter Gebärmutterhalskrebs.</p> <p>14. Notwendige Eingriffe aufgrund akuter oder chronischer Infektion:</p>

Item	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>Gegenwärtige Therapie wegen chronischer Infektion (z.B. Tuberkulose, Pneumozystose, Cytomegalovirus, Herpes Simplex, Herpes Zoster, atypische Mykobakterien)</li> <li>Krankenhausaufenthalt innerhalb von 90 Tagen vor Tag 0 der Studie.</li> <li>Parenterale Gabe von Antibiotika (i.v. oder i.m.) (antibakterielle, antivirale, antifungale, antiparasitische Präparate) innerhalb von 60 Tagen vor Tag 0 der Studie.</li> </ul> <p>15. gegenwärtige Alkohol- oder Drogenabhängigkeit, oder während 364 Tagen vor Tag 0 der Studie</p> <p>16. Anamnestische HIV Infektion, pos. Test auf Hepatitis B oder Hepatitis C (bzw. zum Zeitpunkt des Screenings).</p> <p>17. IgA Mangel (IgA Level &lt; 10 mg/dl).</p> <p>18. Auffälliger Laborbefund (<math>\geq</math> Grad 3) auf der Toxizitätsskala (Details s. Studienprotokoll).</p> <p>19. Anamnestische anaphylaktische Reaktion gegenüber parenteral verabreichten Kontrastmitteln, humanen oder murinen Proteinen oder monoklonalen Antikörpern.</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrische Studie (136 Zentren: 62 Europa, 65 Nordamerika, 9 Lateinamerika); Zentrallabor in den jeweiligen Regionen; unabhängiges Data Monitoring Komitee während der doppelblinden Studiendauer; Sponsor: Human Genome Sciences, Inc. Rockville, MD, US 20850.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Belimumab (Dosierungen: 1mg/kg KG bzw. 10 mg/kg KG): intravenöse (iv) Infusion; Rekonstitution mit sterilem Wasser zur Injektion, Inhalt jeder Ampulle: 80 mg/ml.  Plazebo: intravenöse (iv) Infusion.  Studienmedikation/Plazebo wurde an folgenden Tagen verabreicht: Tag 0, 14 und 28, anschließend alle 28 Tage bis Woche 72.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf.	<p><b>primärer Endpunkt:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>SLE Responder Index (SRI) zu Woche 52</li> </ul> <p><b>SRI (SLE Responder Index):</b> <i>Kombinationsendpunkt aus 3 im SLE etablierten Messinstrumenten: SELENA SLEDAI (SS), BILAG und PGA. Ein Ansprechen ist wie folgt definiert:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Reduktion des SS <math>\geq</math> 4 Punkte vom Ausgangswert UND</li> <li>keine Verschlechterung im PGA (Zunahme von &lt; 0,30 Punkten vom Ausgangswert) UND</li> <li>keine neue A- oder keine 2 neuen B-Bewertungen für Organbeteiligungen nach BILAG</li> </ul>

Item	Charakteristikum	Studieninformation
	Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p><i>Der SRI misst die Reduktion der Krankheitsaktivität (SELENA SLEDAI Reduktion <math>\geq 4</math> Punkte), ohne gleichzeitige Verschlechterung in bestimmten Organsystemen (kein BILAG 1A/2B-Schübe) und gleichzeitige Verschlechterung der Gesamtbeurteilung des Arztes (keine PGA-Verschlechterung). SRI wurde validiert in RCT der Phase II (2Furie et al. 2009).</i></p> <p><b>bedeutende sekundäre Endpunkte:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• SLE Responder Index (SRI) zu Woche 76</li> <li>• Anteil Patienten mit mind. 4 Punkte Reduktion des SELENA-SLEDAI Scores zu Woche 52 gegenüber Baseline</li> </ul> <p><i>Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI) Score ist ein validierter, gewichteter Index zur Einschätzung der Krankheitsaktivität (8Bombardier et al. 1992). Der <b>SELENA-SLEDAI</b> Score ist eine modifizierte Version des SLEDAI (9Buyon et al. 2005; 10Petri et al. 2005).</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mittlere/prozentuale Veränderung des PGA zu Woche 24 gegenüber Baseline</li> </ul> <p><i>Der <b>PGA</b> ist ein patientenbezogener Messparameter, in dem der Arzt seinen Gesamteindruck zur Aktivität der SLE-Erkrankung des Patienten auf einer visuellen Analogskala notiert (16Petri et al. 1999).</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mittlere Veränderung des SF-36 Physikalischen Komponenten Scores (PCS) zu Woche 24 gegenüber Baseline</li> </ul> <p><i>Der <b>SF-36</b> (Medical Outcomes 36-Item Short Form Health Survey) ist ein generischer Fragebogen zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, der für SLE schon in Beobachtungsstudien sowie in RCTs den Einfluss der Krankheit auf verschiedene Aspekte der Lebensqualität gezeigt hat (27Alonso et al. 2004; 28Gladman et al. 1996; 29Smolen et al. 1999; 30Strand, Crawford 2005; 31Thumboo et al. 1999; 32Thumboo et al. 2000; 33Ware, Jr., Sherbourne 1992).</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Prednison Reduktion Woche 40 - 52: Reduktion, wenn mittlere Dosis um mind. 25% seit Baseline auf <math>\leq 7.5</math>mg/Tag verringert</li> </ul> <p><b>weitere patientenrelevante sekundäre Endpunkte:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• SLE Responder Index (SRI) zu Woche 12 und 24</li> <li>• Anteil Patienten mit mind. 4 Punkte Reduktion des SELENA-SLEDAI Scores zu Woche 12, 24 und 76 gegenüber Baseline</li> <li>• Mittlere/prozentuale Veränderung des PGA zu Woche 12, 24 und 76 gegenüber Baseline</li> <li>• Anteil Patienten ohne PGA-Verschlechterung (Erhöhung um <math>\geq 0,3</math> Punkte gegenüber Baseline) zu Woche 12, 24, 52 und 76</li> <li>• Anteil Patienten ohne neue A- oder keine 2 neuen B-Bewertungen für Organbeteiligungen nach BILAG zu Woche 12, 24, 52 und 76</li> <li>• Zeit bis zum ersten Schub gemäß dem modifizierten SELENA-SLEDAI Flare (Schub) Index (SFI) bis Woche 52</li> <li>• Anzahl der SFI-Schübe pro Patientenjahre im Zeitraum 0-52 Wochen</li> <li>• Zeit bis zum ersten BILAG-Schub Woche 52</li> </ul>

Item	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>Anzahl der BILAG-Schübe pro Patientenjahre im Zeitraum 0-52 Wochen</li> <li>Anteil Patienten mit Prednisolon-Reduktion auf <math>\leq 7,5</math> mg/Tag zu Woche 52 und 76</li> <li>Anteil Patienten mit Prednisolon-Erhöhung auf <math>&gt; 7,5</math> mg/Tag zu Woche 52 und 76</li> <li>Mittlere Veränderung des SF-36 Physikalischen Komponenten Scores (PCS) zu Woche 12, 52 und 76 gegenüber Baseline</li> <li>Mittlere Veränderung der SF-36 Subskalen und des Psychischen Komponenten Scores (MCS) zu Woche 12, 24, 52 und 76 gegenüber Baseline</li> <li>Mittlere Veränderung des EQ-5D Scores zu Woche 12, 24, 52 und 76 gegenüber Baseline</li> <li>Mittlere Veränderung des FACIT (Fatigue) Fragebogens zu Woche 12, 24, 52 und 76 gegenüber Baseline</li> </ul>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nach Studienbeginn wurden keine relevanten Änderungen bzgl. der Zielkriterien vorgenommen.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Die Fallzahl basiert auf dem primären Endpunkt SRI (SLE Responder Index).</p> <p>Bei einem Signifikanzniveau von 5% und einer Power von 90%, sind mindestens 270 auswertbare Patienten pro Gruppe nötig (810 gesamt). Dabei wird ein Ansprechen von 57% unter Belimumab und 43% unter Plazebo angenommen (basierend auf Ergebnissen der Phase 2 Studie LBSL02).</p> <p>Um den Fehler 1. Art einzuhalten wurde für die Analyse des primären Endpunkts eine sequenzielle Test-Prozedur festgelegt. Dabei wird zunächst der Vergleich 10 mg/kg vs. Plazebo zum Niveau von 5% (zweiseitig) durchgeführt. Ist das Ergebnis signifikant, wird anschließend 1 mg/kg gegen Plazebo zu 5%-Niveau (zweiseitig) getestet.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	nicht zutreffend
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	zentralisiertes interaktives Voice-Response System (IVRS)
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Randomisierung im Verhältnis 1:1:1, stratifiziert nach dem SELENA-SLEDAI Score (6-9 oder $\geq 10$ ), Proteinurielevel ( $< 2g/24Std$ oder $\geq 2g/24Std$ ) jeweils zum Zeitpunkt des Screenings und nach Ethnie



Item	Charakteristikum	Studieninformation
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	doppelblinde Durchführung; interaktives Voice-Response System (IVRS); Geheimhaltung war gewährleistet
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Randomisierung wurde zentral durchgeführt
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	durchgehend doppelblinde Studiendurchführung
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Alle Prüfsubstanzen (aktiv bzw. Plazebo) wurden in gleicher Weise iv verabreicht.

Item	Charakteristikum	Studieninformation
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p><b>primärer Endpunkt:</b>  <b>SLE Responder Index (SRI) zu Woche 52:</b> Der Anteil der Patienten ein Ansprechen zu Woche 52 gemäß dem SRI aufweisen wird zwischen den jeweiligen aktiven Behandlungsgruppen und Plazebo mittels einem logistischem Regressionsmodell analysiert. Als unabhängige Variablen gehen</p> <p>zusätzlich zur Behandlungsgruppe folgende Variablen in das Modell ein: Baseline SELENA-SLEDAI Score (6-9 vs. <math>\geq 10</math>), Baseline Proteinuria Level (<math>&lt; 2\text{g}/24\text{Std}</math> vs. <math>\geq 2\text{g}/24\text{Std}</math>) und Ethnie.</p> <p>Die Analyse wird in der mITT Population durchgeführt.</p> <p>Studienabbrecher oder Patienten, die unerlaubte Begleitmedikation (bzw. deren Dosierung) erhalten, werden als Nicht-Ansprecher bzgl. des primären Endpunkts gezählt. Fehlende Werte als Folge fehlender Besuche in Woche 52 werden folgendermaßen gewertet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Liegen keine Daten innerhalb <math>\pm 28</math> Tage zu Woche 52 vor, wird der Patient als Nicht-Ansprecher gezählt</li> <li>• Liegt mind. ein Besuch innerhalb <math>\pm 28</math> Tage zu Woche 52 vor, werden die Angaben desjenigen Besuchs gezählt, die der Woche 52 am nächsten sind</li> <li>• Liegen zwei Besuche mit gleichem Abstand zu Woche 52 innerhalb <math>\pm 28</math> Tage zu Woche 52 vor, werden die Angaben desjenigen Besuchs gezählt, die vor Woche 52 erhoben wurden</li> </ul> <p>Sind Daten innerhalb des erlaubten Zeitintervalls vorhanden, fehlen aber einzelne Komponenten des primären Endpunkts, wird der letzte verfügbare Wert der entsprechenden Einzelkomponente fortgeschrieben (LOCF)</p> <p>Um den Fehler 1. Art einzuhalten wurde für die Analyse des primären Endpunkts eine sequenzielle Test-Prozedur festgelegt. Dabei wird zunächst der Vergleich 10 mg/kg vs. Plazebo zum Niveau von 5% (zweiseitig) durchgeführt. Ist das Ergebnis signifikant, wird anschließend 1 mg/kg gegen Plazebo zu 5%-Niveau (zweiseitig) getestet.</p> <p><b>bedeutende sekundäre Endpunkte:</b>  <b>SLE Responder Index (SRI) zu Woche 76:</b>  analog zu Woche 52 (s. primärer Endpunkt)</p> <p><b>Anteil Patienten mit mind. 4 Punkte Reduktion des SELENA-SLEDAI Sores gegenüber Baseline:</b>  logistische Regressionsanalyse, adjustiert für dieselben Variablen wie Modell für primären Endpunkt</p> <p><b>Mittlere/prozentuale Veränderung des PGA zu Woche 24 gegenüber Baseline:</b>  Kovarianzanalyse, adjustiert für folgende abhängige Variablen: Baseline PGA Score, Baseline SELENA-SLEDAI Score (6-9 vs. <math>\geq 10</math>),</p>

Item	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Baseline Proteinuria Level (&lt; 2g/24Std vs. ≥ 2g/24Std) und Ethnie. LOCF im Falle von fehlenden PGA Werten in Woche 24.</p> <p><b>Mittlere Veränderung des SF-36 Physikalischen Komponenten Scores (PCS) zu Woche 24 gegenüber Baseline:</b> Kovarianzanalyse, adjustiert für folgende abhängige Variablen: Baseline PCS Score, Baseline SELENA-SLEDAI Score (6-9 vs. ≥ 10), Baseline Proteinuria Level (&lt; 2g/24Std vs. ≥ 2g/24Std) und Ethnie. LOCF im Falle von fehlenden PCS Werten in Woche 24.</p> <p><b>Prednison Reduktion Woche 40 - 52:</b> Nur für Patienten mit einer Baseline Prednison Dosis von &gt; 7,5 mg/Tag; Reduktion, wenn mittlere Dosis um mind. 25% seit Baseline auf ≤ 7,5mg/Tag verringert. Logistisches Regressionsmodell adjustiert für Baseline Prednison Dosis, Baseline SELENA-SLEDAI Score (6-9 vs. ≥ 10), Baseline Proteinuria Level (&lt; 2g/24Std vs. ≥ 2g/24Std) und Ethnie. Die mittlere Prednison Dosis wird berechnet als die gesamte Prednison Dosis während Woche 40 -52 dividiert durch die Anzahl der Tage zwischen Woche 40 und Woche 52. Studienabbrecher oder Patienten, die unerlaubte Begleitmedikation (bzw. deren Dosierung) erhalten, werden als Nicht-Ansprecher gezählt.</p> <p><b>Methodik weiterer patientenrelevanter sekundären Endpunkte:</b></p> <p><b>SLE Responder Index (SRI) zu Woche 12 und 24:</b> s. Methodik primärer Endpunkt zu Woche 52</p> <p><b>Anteil Patienten mit mind. 4 Punkte Reduktion des SELENA-SLEDAI Sores zu Woche 12, 24 und 76 gegenüber Baseline:</b> Methodik s. oben PGA zu Woche 52</p> <p><b>Mittlere/prozentuale Veränderung des PGA zu Woche 12, 52 und 76 gegenüber Baseline:</b> Methodik s. oben PGA zu Woche 24</p> <p><b>Anteil Patienten ohne PGA-Verschlechterung (Erhöhung um ≥ 0,3 Punkte gegenüber Baseline) zu Woche 12, 24, 52 und 76:</b> Logistisches Regressionsmodell adjustiert für Baseline PGA Score, Baseline SELENA-SLEDAI Score (6-9 vs. ≥ 10), Baseline Proteinuria Level (&lt; 2g/24Std vs. ≥ 2g/24Std) und Ethnie.</p> <p><b>Anteil Patienten ohne neue A- oder keine 2 neuen B-Bewertungen für Organbeteiligungen nach BILAG zu Woche 12, 24, 52 und 76:</b> Logistisches Regressionsmodell adjustiert für Baseline BILAG Organbeteiligung, Baseline SELENA-SLEDAI Score (6-9 vs. ≥ 10), Baseline Proteinuria Level (&lt; 2g/24Std vs. ≥ 2g/24Std) und Ethnie.</p> <p><b>Zeit bis zum ersten Schub gemäß dem modifizierten SELENA-SLEDAI Flare (Schub) Index (SFI) bis Woche 52:</b></p>

Item	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Cox PH Modell, adjustiert für folgende abhängige Variablen: Baseline SELENA-SLEDAI Score (6-9 vs. <math>\geq 10</math>), Baseline Proteinuria Level (<math>&lt; 2\text{g}/24\text{Std}</math> vs. <math>\geq 2\text{g}/24\text{Std}</math>) und Ethnie.</p> <p><b>Anzahl der SFI-Schübe pro Patientenjahre im Zeitraum 0-52 Wochen:</b> Kovarianzanalyse, adjustiert für folgende abhängige Variablen: Baseline SELENA-SLEDAI Score (6-9 vs. <math>\geq 10</math>), Baseline Proteinuria Level (<math>&lt; 2\text{g}/24\text{Std}</math> vs. <math>\geq 2\text{g}/24\text{Std}</math>) und Ethnie.</p> <p><b>Zeit bis zum ersten BILAG-Schub Woche 52:</b> Cox PH Modell, adjustiert für folgende abhängige Variablen: Baseline BILAG-Organbeteiligung, Baseline SELENA-SLEDAI Score (6-9 vs. <math>\geq 10</math>), Baseline Proteinuria Level (<math>&lt; 2\text{g}/24\text{Std}</math> vs. <math>\geq 2\text{g}/24\text{Std}</math>) und Ethnie.</p> <p><b>Anzahl der BILAG-Schübe pro Patientenjahre im Zeitraum 0-52 Wochen:</b> Kovarianzanalyse, adjustiert für folgende abhängige Variablen: Baseline BILAG-Organbeteiligung, Baseline SELENA-SLEDAI Score (6-9 vs. <math>\geq 10</math>), Baseline Proteinuria Level (<math>&lt; 2\text{g}/24\text{Std}</math> vs. <math>\geq 2\text{g}/24\text{Std}</math>) und Ethnie.</p> <p><b>Anteil Patienten mit Prednisolon-Reduktion auf <math>\leq 7,5</math> mg/Tag zu Woche 52 und 76:</b> Nur für Patienten mit einer Baseline Prednison Dosis von <math>&gt; 7,5</math> mg/Tag; Logistisches Regressionsmodell adjustiert für Baseline Prednison Dosis, Baseline SELENA-SLEDAI Score (6-9 vs. <math>\geq 10</math>), Baseline Proteinuria Level (<math>&lt; 2\text{g}/24\text{Std}</math> vs. <math>\geq 2\text{g}/24\text{Std}</math>) und Ethnie.</p> <p><b>Anteil Patienten mit Prednisolon-Erhöhung auf <math>&gt; 7,5</math> mg/Tag zu Woche 52 und 76:</b> Nur für Patienten mit einer Baseline Prednison Dosis von <math>\leq 7,5</math> mg/Tag; Logistisches Regressionsmodell adjustiert für Baseline Prednison Dosis, Baseline SELENA-SLEDAI Score (6-9 vs. <math>\geq 10</math>), Baseline Proteinuria Level (<math>&lt; 2\text{g}/24\text{Std}</math> vs. <math>\geq 2\text{g}/24\text{Std}</math>) und Ethnie.</p> <p><b>Mittlere Veränderung des SF-36 Physikalischen Komponenten Scores (PCS, Körperliche Gesundheit) zu Woche 12, 52 und 76 gegenüber Baseline:</b> Kovarianzanalyse, adjustiert für folgende abhängige Variablen: Baseline PCS Score, Baseline SELENA-SLEDAI Score (6-9 vs. <math>\geq 10</math>), Baseline Proteinuria Level (<math>&lt; 2\text{g}/24\text{Std}</math> vs. <math>\geq 2\text{g}/24\text{Std}</math>) und Ethnie. LOCF im Falle von fehlenden PCS Werten.</p> <p><b>Mittlere Veränderung der SF-36 Subskalen und des Psychischen Komponenten Scores (MCS) zu Woche 12, 24, 52 und 76 gegenüber Baseline:</b> Kovarianzanalyse, adjustiert für folgende abhängige Variablen: jeweiliger Baseline SF-36-Wert, Baseline SELENA-SLEDAI Score (6-9 vs. <math>\geq 10</math>), Baseline Proteinuria Level (<math>&lt; 2\text{g}/24\text{Std}</math> vs. <math>\geq 2\text{g}/24\text{Std}</math>) und</p>

Item	Charakteristikum	Studieninformation												
		<p>Ethnie. LOCF im Falle von fehlenden Werten der einzelnen Subskalen/MCS.</p> <p><b>Mittlere Veränderung des EQ-5D Scores zu Woche 12, 24, 52 und 76 gegenüber Baseline:</b></p> <p>Kovarianzanalyse, adjustiert für die jeweiligen EQ-5D-Werte zu Baseline. Kein Ersetzen von fehlenden Werten.</p> <p><b>Mittlere Veränderung des FACIT (Fatigue) Fragebogens zu Woche 12, 24, 52 und 76 gegenüber Baseline</b></p> <p>Kovarianzanalyse, adjustiert für folgende abhängige Variablen: jeweiliger Baseline FACIT-Wert, Baseline SELENA-SLEDAI Score (6-9 vs. <math>\geq 10</math>), Baseline Proteinuria Level (<math>&lt; 2\text{g}/24\text{Std}</math> vs. <math>\geq 2\text{g}/24\text{Std}</math>) und Ethnie. LOCF im Falle von fehlenden FACIT-Werten.</p>												
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>a priori definierte Subgruppen:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Baseline SELENA-SLEDAI Score (6-9 vs. <math>\geq 10</math>)</li> <li>2) Ethnie</li> <li>3) Baseline Anti-dsDNA (<math>\geq 30\text{ IU/ml}</math> vs. <math>&gt; 30\text{ IU/ml}</math>)</li> <li>4) mittlere Steroid Dosis bei Baseline (<math>\leq 7.5\text{mg}/\text{Tag}</math> vs. <math>&gt; 7.5\text{ mg}/\text{Tag}</math>)</li> <li>5) Baseline Proteinuria Level (<math>&lt; 2\text{g}/24\text{Std}</math> vs. <math>\geq 2\text{g}/24\text{Std}</math>)</li> <li>6) Baseline C3 Level (normal/hoch vs. niedrig)</li> <li>7) Baseline C4 Level (normal/hoch vs. niedrig)</li> <li>8) Region (Nordamerika vs. Zentral-/Südamerika vs. Europa)</li> </ol> <p>Als Schnittmenge der oben genannten Subgruppen 3) und 6) bzw. 7) werden Patienten mit hoher Krankheitsaktivität (hohe Anti-dsDNA und niedrige C3 oder C4 Level) als eigene Subgruppe ausgewertet.</p> <p>Zusätzlich wurde post hoc eine weitere Subgruppe definiert und ausgewertet, die für das Dossier zur Nutzenbewertung dargestellt wird: Patienten mit hoher Krankheitsaktivität (definiert wie oben), deren Begleitmedikation sich ausschließlich aus Substanzen zusammensetzt, die in Deutschland für die SLE-Therapie zugelassen sind.</p>												
Resultate														
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)													
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete	<p>s. Flussdiagramm im Anschluss an Tabelle</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>PL</th> <th>Bel. 1mg/kg</th> <th>Bel. 10mg/kg</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>randomisiert</td> <td>277</td> <td>275</td> <td>274</td> </tr> <tr> <td>behandelt</td> <td>275</td> <td>271</td> <td>273</td> </tr> </tbody> </table>		PL	Bel. 1mg/kg	Bel. 10mg/kg	randomisiert	277	275	274	behandelt	275	271	273
	PL	Bel. 1mg/kg	Bel. 10mg/kg											
randomisiert	277	275	274											
behandelt	275	271	273											

Item	Charakteristikum	Studieninformation			
	Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	analysiert (primäres Zielkriterium)*	275	271	273
		PL: Plazebo; Bel: Belimumab * LOCF			
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	s. Flussdiagramm im Anschluss an Tabelle			
14	Aufnahme / Rekrutierung				
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Studiendauer: 08. Februar 2007 (erster Patient randomisiert) bis 22 September 2009 (Abschluss der 8-wöchigen Follow-Up Phase letzter Patient)			
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Studie wurde planmäßig zu Ende geführt.			
a: nach CONSORT 2010.					

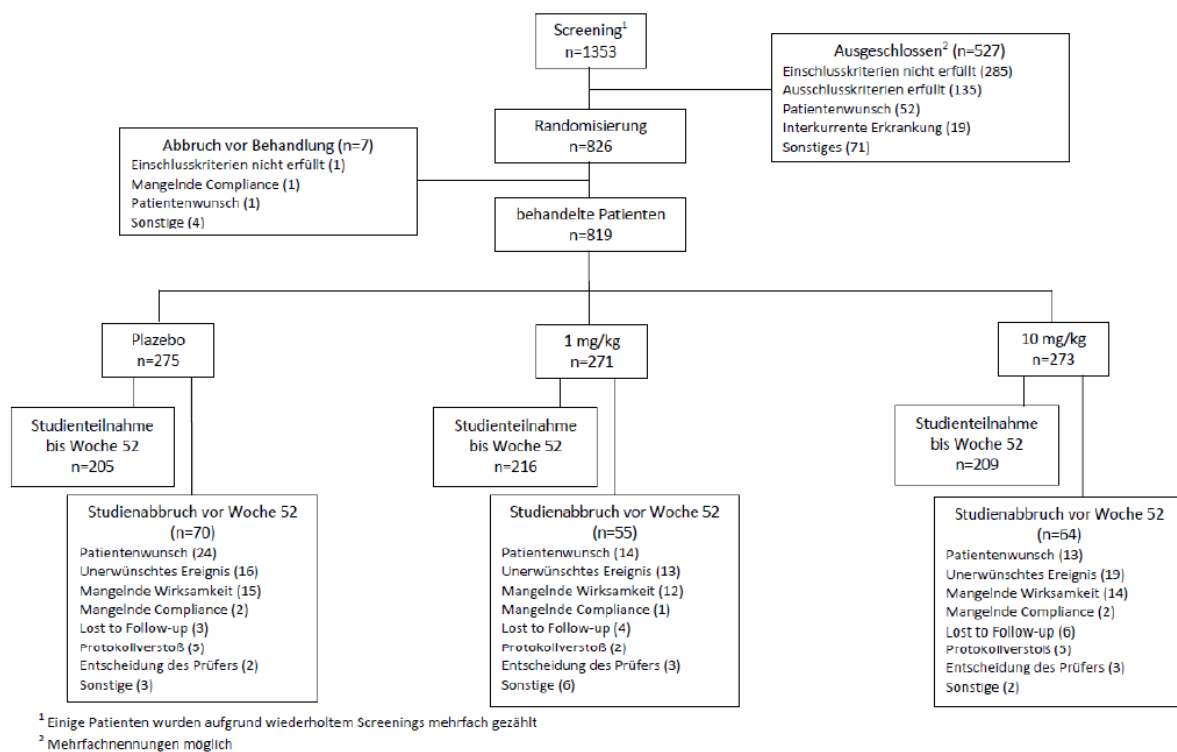


Tabelle 4-369 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie BLISS-52

Item	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Primäres Ziel: Untersuchung der Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Belimumab (LymphoStat-B) bei Patienten mit Systemischem Lupus Erythematoses (SLE), im Vergleich zu Placebo und jeweils zusätzlich zur Standardtherapie; Untersuchung der Lebensqualität
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multizentrische, randomisierte, doppelblinde Placebo-kontrollierte Parallelgruppenstudie der Phase 3; dreiarmlig (Placebo, Belimumab: 1mg/kg und 10 mg/kg); Randomisierung im Verhältnis 1:1:1, stratifiziert nach dem SELENA-SLEDAI Score (6-9 oder $\geq 10$ ), Proteinurielevel ( $< 2g/24Std$ oder $\geq 2g/24Std$ ) jeweils zum Zeitpunkt des Screenings und nach Ethnie; Studiendauer: 52 Wochen.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien) mit Begründung	relevante Änderungen: <b>Amendment 1</b> (5. Juni 2007): <ul style="list-style-type: none"> <li>Adjustierung für Proteinurie im logistischen Regressionsmodell: Aufnahme des Proteinurie Levels zu Baseline (Tag 0) statt zum Screening-Zeitpunkt. Der Wert bei Baseline wird als besserer Prädiktor angesehen. Diese Änderung betrifft sowohl den primären Endpunkt als auch</li> </ul>

Item	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>sekundäre Endpunkte und patientenberichtete Endpunkte (sog. Patient Reported Outcomes, PROs)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vor diesem Amendment war ein Proteinurie-Anstieg von &gt; 0,5g/24Std im Vergleich zu einer vorangegangenen Untersuchung bzw. ein Ausgangswert von &gt; 0,5g/24Std nötig, um einen 4 Punkte-Beitrag im SELENA-SLEDAI Score zu erreichen. Bei Patienten mit stabiler Therapie oder bedeutender Nierenbeteiligung ist dieses Kriterium ungeeignet, da diese Patienten mit einem stabilen (aber klinisch relevanten) Proteinurie-Level von &gt; 1g/24Std einen Wert von 0 für diesen Score-Beitrag erhalten würden.</li> <li>• Eine Abnahme um &gt; 0,5g/24Std oder eine Abnahme auf ≤ 0,5g/24Std zum vorangegangenen Besuch wurde festgelegt, um eine Verbesserung im SELENA-SLEDAI Score (d.h. 0 Punkte für Proteinurie) nach dem Screeningzeitpunkt zu erreichen.</li> <li>• Einschlusskriterium modifiziert, um die international erhältlichen Formen von Mycophenolat zu spezifizieren, die als Begleitmedikation nicht zulässig sind</li> <li>• Ausschlusskriterium modifiziert derart, dass beide HIV Typen (Typ 1 und 2) durch Zentrallabor getestet werden</li> <li>• Ausschlusskriterium modifiziert, dass Patienten mit stabiler Grad 3 Hypalbuminämie aufgrund Lupus Nephritis randomisiert werden dürfen</li> <li>• Festlegen der Zeitpunkte der Sitzungen des Data Monitoring Komitees</li> <li>• Für die Analyse der Sicherheitsdaten wurde vereinbart, keine statistischen Tests für den Vergleich einzelner Unerwünschter Ereignisse zwischen den Behandlungsgruppen durchzuführen (beschränkte Aussagekraft aufgrund multipler Testprobleme).</li> <li>• Kriterien für den SFI (SLE Flare Index) an die Publikation (10Petri et al. 2005) angepasst</li> <li>• Änderungen im eCRF bei der Erfassung des BILAG Scores: Einfügen eines Items „SLE related“ (Empfehlung des Autors des BILAG Index)</li> <li>• Deutlich machen, dass DNA- und RNA-Röhrchen verwendet werden, um die pharmakogenetischen und Interferonproben zu nehmen.</li> <li>• Die Spannweite für milde Hämaturie von Grad 1 wurde verändert auf 0-3/hpf</li> </ul> <p><b>Amendment 2</b> (6. Februar 2008):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Um die Verblindung während der Studiendauer zu gewährleisten, wurden die Zeitpunkte der Immunogenitätstests im Follow-Up modifiziert. Tests auf Anti-</li> <li>• Belimumab Antikörper im Follow-Up wurde nur bei Patienten durchgeführt, die beim 8-Wochen Follow-Up Besuch positiv getestet wurden. Der Test wurde mind. 6 Monate nach der letzten Dosis oder nach Beenden und/oder Aufheben der Verblindung durchgeführt, um die Verblindung zu gewährleisten.</li> </ul>



Item	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ausschlusskriterium modifiziert: Patienten mit Grad 3 partieller Thromboplastinzeit aufgrund Antikoagulanzen (wegen Lupus) dürfen randomisiert werden, ebenso Patienten mit stabiler Grad 3 GGT Erhebung aufgrund Lupus Hepatitis.</li> <li>• Hinzufügen von Anti-Ribosomal P Test und der Analyse dessen Veränderungen als sekundären Endpunkt</li> <li>• Vorangegangene i.v. Immunglobulin Verabreichung hinzugefügt zu den prophylaktischen Indikationen vor der Behandlung mit Belimumab</li> </ul>
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein- /Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><b>Einschlusskriterien:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Alter <math>\geq 18</math> Jahre</li> <li>2. SLE Diagnose gemäß den Kriterien des American College of Rheumatology (ACR).</li> <li>3. Aktive SLE Erkrankung (SELENA-SLEDAI Score <math>\geq 6</math> zum Zeitpunkt des Screening).</li> <li>4. Vorliegen zweier eindeutig positiver Tests auf antinukleare Antikörper (ANA) zu zwei verschiedenen Zeitpunkten, davon mindestens einer in der Screening-Phase liegend.</li> <li>5. Auf stabiler SLE-Therapie bestehend aus (allein oder in Kombination): Prednisolon, Anti-Malaria-Mittel, NSARs, Immunsuppressiva für eine Dauer von mind. 30 Tagen vor Tag 0 der Studie (Details s. Studienprotokoll).</li> <li>6. Patienten mit Antihypertensiva müssen stabil eingestellt sein für eine Dauer von mind. 30 Tagen vor Tag 0 der Studie.</li> <li>7. Patienten mit HMG CoA Reduktasehemmern (Statinen) müssen stabil eingestellt sein für eine Dauer von mind. 30 Tagen vor Tag 0 der Studie.</li> <li>8. Für Frauen gelten zusätzlich folgende Einschlusskriterien: <ol style="list-style-type: none"> <li>7. Keine Schwangerschaft oder Stillzeit</li> <li>8. Nicht im gebärfähigen Alter oder</li> <li>9. Im gebärfähigen Alter mit negativem Schwangerschaftstest zum Zeitpunkt des Screenings und gesicherter Kontrazeption während der Studiendauer (s. Protokoll)</li> </ol> </li> <li>9. Männer müssen während und 3 Monate nach Erhalt der letzten Studiendosis müssen Männer zustimmen, Maßnahmen zur Geburtenkontrolle einzusetzen.</li> <li>10. Fähigkeit, das Studienprotokoll zu verstehen und schriftliche Zustimmung zur Teilnahme und Einhaltung des Protokolls zu geben.</li> </ol> <p><b>Ausschlusskriterien:</b></p> <p>Patienten sollen nicht in die Studie aufgenommen werden, wenn mind. eines der folgenden Kriterien zutrifft:</p>

Item	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>1. Erhalt einer B-Zell gerichteten Therapie (z.B. Rituximab, andere anti-CD20 Substanzen, Anti-CD22 [Epratuzumab], Anti-CD52 [Alemtuzumab], BLYS-Rezeptor Fusionsprotein [BR3], TACI-Fc, oder Belimumab) zu irgendeinem Zeitpunkt.</p> <p>2. Erhalt eines der folgenden während 364 Tage vor Tag 0 der Studie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abatacept</li> <li>• Ein anderes als eine B-Zell gerichtete Therapie (z.B. Abetimus Natrium, Anti-CD40L Antikörper)</li> </ul> <p>3. Erhalt von mind. 3 Behandlungen mit systemischen Kortikosteroiden aufgrund Begleiterkrankungen (z.B. Asthma, atopische Dermatitis) während 364 Tage vor Tag 0 der Studie (topische oder Steroide zur Inhalation sind erlaubt).</p> <p>4. Erhalt von intravenösem Cyclophosphamid während 180 Tage vor Tag 0 der Studie.</p> <p>5. Erhalt eines der folgenden während 90 Tage vor Tag 0 der Studie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anti-TNF Therapie</li> <li>• Interleukin-1 Rezeptorantagonist</li> <li>• Intravenöses Immunglobulin (IVIG).</li> <li>• Hochdosiertes Prednison (&gt; 100 mg/Tag).</li> <li>• Plasmaphorese</li> </ul> <p>6. Erhalt eines der folgenden während 90 Tage vor Tag 0 der Studie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• eine nicht-biologische Prüfsubstanz</li> <li>• neue Immunsuppressiva, Antimalaria-Mittel, NSAR, HMG CoA Reduktasehemmer (z.B. Statin) oder Antihypertensiva (z.B. ACE Hemmer, Angiotensin Rezeptor Blocker)</li> <li>• Jedwede Steroidinjektion</li> </ul> <p>Neue Inhalationssteroiden und neue topische Immunsuppressiva (z.B. Augentropfen, topische Cremes) sind erlaubt, ebenso NSARs über einen Zeitraum &lt; 1 Woche.</p> <p>7. Erhalt eines der folgenden während 30 Tage vor Tag 0 der Studie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lebendimpfstoff</li> <li>• Dosisänderung eines Kortikosteroids, Immunsuppressiva, immunmodulierender Substanz, Antimalaria-Mittel, NSAR, HMG CoA Reduktasehemmer (Statin) oder Antihypertensiva (z.B. ACE Hemmer, Angiotensin Rezeptor Blocker)</li> </ul> <p>8. Vorliegen schwerer Lebererkrankung die auf den SLE zurückzuführen ist oder Vorliegen einer aktiven Lupusnephritis oder die Notwendigkeit einer Hämodialyse oder hochdosiertes Prednison (&gt;100 mg/Tag) während 90 Tage vor Tag 0 der Studie.</p> <p>9. Aktiver ZNS-Lupus (inkl. Krampfanfällen, Psychose, hirnorganisches Syndrom, Hirnschlag, motorische Neuropathie oder Vaskulitis), der eine Therapie innerhalb von 60 Tagen vor Tag 0 verlangt.</p>

Item	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>10. Frühere Organtransplantation (z.B. Herz, Lunge, Niere, Leber) oder hämatopoietische Stammzellen-/Knochenmarktransplantation</p> <p>11. Klinische Anzeichen für eine instabile bzw. unkontrollierte akute oder chronische Erkrankung, die nicht auf SLE zurückzuführen ist (z.B. betreffend Herz-Kreislauf, Lunge, unbehandelter Bluthochdruck, Anämie, gastrointestinal, Leber, neurologisch, Infektion) und die die Ergebnisse stören bzw. nach Meinung des Studienleiters Patienten einem unangemessenen Risiko aussetzen könnten.</p> <p>12. Geplanter chirurgischer Eingriff oder weitere Krankheit (z.B. kardiopulmonal), Laborbefunde oder Umstände, die (nach Einschätzung des Prüfarztes) gegen eine Teilnahme an der Studie sprechen.</p> <p>13. Maligne Erkrankung in den letzten 5 Jahren, mit den Ausnahmen: chirurgisch komplett entfernter Hautkrebs, therapierter Gebärmutterhalskrebs.</p> <p>14. Notwendige Eingriffe aufgrund akuter oder chronischer Infektion:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gegenwärtige Therapie wegen chronischer Infektion (z.B. Tuberkulose, Pneumozystose, Cytomegalovirus, Herpes Simplex, Herpes Zoster, atypische Mykobakterien)</li> <li>• Krankenhausaufenthalt innerhalb von 90 Tagen vor Tag 0.</li> <li>• Parenterale Gabe von Antibiotika (i.v. oder i.m.) (antibakterielle, antivirale, antifungale, antiparasitische Präparate) innerhalb von 60 Tagen vor Tag 0</li> </ul> <p>15. gegenwärtige Alkohol- oder Drogenabhängigkeit, oder während 364 Tagen vor Tag 0 der Studie</p> <p>16. Anamnestische HIV Infektion, pos. Test auf Hepatitis B oder Hepatitis C (bzw. zum Zeitpunkt des Screenings).</p> <p>17. IgA Mangel (IgA Level &lt; 10 mg/dl).</p> <p>18. Auffälliger Laborbefund (<math>\geq</math> Grad 3) auf der Toxizitätsskala (Details s. Studienprotokoll).</p> <p>19. Anamnestische anaphylaktische Reaktion gegenüber parenteral verabreichten Kontrastmitteln, humanen oder murinen Proteinen oder monoklonalen Antikörpern.</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrische Studie (92 Zentren: 41 Asien, 40 Lateinamerika, 11 Europa); Zentrallabor in den jeweiligen Regionen; unabhängiges Data Monitoring Komitee während der doppelblinden Studiendauer; Sponsor: Human Genome Sciences, Inc. Rockville, MD, US 20850.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Belimumab (Dosierungen: 1mg/kg KG bzw. 10 mg/kg KG): intravenöse (iv) Infusion; Rekonstitution mit sterilem Wasser zur Injektion, Inhalt jeder Ampulle: 80 mg/ml.</p> <p>Plazebo: intravenöse (iv) Infusion.</p> <p>Studienmedikation/Plazebo wurde an folgenden Tagen verabreicht: Tag 0, 14 und 28, anschließend alle 28 Tage bis Woche 72.</p>

Item	Charakteristikum	Studieninformation
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p><b>primärer Endpunkt:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>SLE Responder Index (SRI) zu Woche 52</li> </ul> <p><b>SRI (SLE Responder Index):</b>  <i>Kombinationsendpunkt aus 3 im SLE etablierten Messinstrumenten: SELENA SLEDAI (SS), BILAG und PGA. Ein Ansprechen ist wie folgt definiert:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Reduktion des SS <math>\geq 4</math> Punkte vom Ausgangswert UND</li> <li>keine Verschlechterung im PGA (Zunahme von <math>&lt; 0,30</math> Punkten vom Ausgangswert) UND</li> <li>keine neue A- oder keine 2 neuen B-Bewertungen für Organbeteiligungen nach BILAG</li> </ul> <p><i>Der SRI misst die Reduktion der Krankheitsaktivität (SELENA SLEDAI Reduktion <math>\geq 4</math> Punkte), ohne gleichzeitige Verschlechterung in bestimmten Organsystemen (kein BILAG 1A/2B-Schübe) und gleichzeitige Verschlechterung der Gesamtbeurteilung des Arztes (keine PGA-Verschlechterung). SRI wurde validiert in RCT der Phase II (2Furie et al. 2009)</i></p> <p><b>bedeutende sekundäre Endpunkte:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>SLE Responder Index (SRI) zu Woche 76</li> </ul> <p>Anteil Patienten mit mind. 4 Punkte Reduktion des SELENA-SLEDAI Scores zu Woche 52 gegenüber Baseline</p> <p><i>Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI) Score ist ein validierter, gewichteter Index zur Einschätzung der Krankheitsaktivität (8Bombardier et al. 1992). Der <b>SELENA-SLEDAI</b> Score ist eine modifizierte Version des SLEDAI (9Buyon et al. 2005; 10Petri et al. 2005)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Mittlere/prozentuale Veränderung des PGA zu Woche 24 gegenüber Baseline</li> </ul> <p><i>Der <b>PGA</b> ist ein patientenbezogener Messparameter, in dem der Arzt seinen Gesamteindruck zur Aktivität der SLE-Erkrankung des Patienten auf einer visuellen Analogskala notiert (16Petri et al. 1999).</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Mittlere Veränderung des SF-36 Physikalischen Komponenten Scores (PCS) zu Woche 24 gegenüber Baseline</li> </ul> <p><i>Der <b>SF-36</b> (Medical Outcomes 36-Item Short Form Health Survey) ist ein generischer Fragebogen zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, der für SLE schon in Beobachtungsstudien sowie in RCTs den Einfluss der Krankheit auf verschiedene Aspekte der Lebensqualität gezeigt hat (27Alonso et al. 2004; 28Gladman et al. 1996; 29Smolen et al. 1999; 30Strand, Crawford 2005; 31Thumboo et al. 1999; 32Thumboo et al. 2000; 33Ware, Jr., Sherbourne 1992).</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Prednison Reduktion Woche 40 - 52: Reduktion, wenn mittlere Dosis um mind. 25% seit Baseline auf <math>\leq 7.5</math>mg/Tag verringert</li> </ul> <p><b>weitere patientenrelevante sekundäre Endpunkte:</b></p>

Item	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• SLE Responder Index (SRI) zu Woche 12 und 24</li> <li>• Anteil Patienten mit mind. 4 Punkte Reduktion des SELENA-SLEDAI Sores zu Woche 12 und 24 gegenüber Baseline</li> <li>• Mittlere/prozentuale Veränderung des PGA zu Woche 12 und 52 gegenüber Baseline</li> <li>• Anteil Patienten ohne PGA-Verschlechterung (Erhöhung um <math>\geq</math> 0,3 Punkte gegenüber Baseline) zu Woche 12, 24 und 52</li> <li>• Anteil Patienten ohne neue A- oder keine 2 neuen B-Bewertungen für Organbeteiligungen nach BILAG zu Woche 12, 24 und 52</li> <li>• Zeit bis zum ersten Schub gemäß dem modifizierten SELENA-SLEDAI Flare (Schub) Index (SFI) bis Woche 52</li> <li>• Anzahl der SFI-Schübe pro Patientenjahre im Zeitraum 0-52 Wochen</li> <li>• Zeit bis zum ersten BILAG-Schub Woche 52</li> <li>• Anzahl der BILAG-Schübe pro Patientenjahre im Zeitraum 0-52 Wochen</li> <li>• Anteil Patienten mit Prednisolon-Reduktion auf <math>\leq</math> 7,5 mg/Tag zu Woche 52</li> <li>• Anteil Patienten mit Prednisolon-Erhöhung auf <math>&gt;</math> 7,5 mg/Tag zu Woche 52</li> <li>• Mittlere Veränderung des SF-36 Physikalischen Komponenten Scores (PCS) zu Woche 12 und 52 gegenüber Baseline</li> <li>• Mittlere Veränderung der SF-36 Subskalen und des Psychischen Komponenten Scores (MCS) zu Woche 12, 24 und 52 gegenüber Baseline</li> <li>• Mittlere Veränderung des EQ-5D Scores zu Woche 12, 24 und 52 gegenüber Baseline</li> <li>• Mittlere Veränderung des FACIT (Fatigue) Fragebogens zu Woche 12, 24 und 52 gegenüber Baseline</li> </ul>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nach Studienbeginn wurden keine relevanten Änderungen bzgl. der Zielkriterien vorgenommen.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Die Fallzahl basiert auf dem primären Endpunkt SRI (SLE Responder Index).</p> <p>Bei einem Signifikanzniveau von 5% und einer Power von 90%, sind mindestens 270 auswertbare Patienten pro Gruppe nötig (810 gesamt). Dabei wird ein Ansprechen von 57% unter Belimumab und 43% unter Plazebo angenommen (basierend auf Ergebnissen der Phase 2 Studie LBSL02).</p> <p>Um den Fehler 1. Art einzuhalten wurde für die Analyse des primären Endpunkts eine sequenzielle Test-Prozedur festgelegt. Dabei wird zunächst der Vergleich 10 mg/kg vs. Plazebo zum Niveau von 5% (zweiseitig) durchgeführt. Ist das Ergebnis signifikant, wird anschließend 1 mg/kg gegen Plazebo zu 5%-Niveau (zweiseitig) getestet.</p>

Item	Charakteristikum	Studieninformation
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	nicht zutreffend
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	zentralisiertes interaktives Voice-Response System (IVRS)
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Randomisierung im Verhältnis 1:1:1, stratifiziert nach dem SELENA-SLEDAI Score (6-9 oder $\geq 10$ ), Proteinurielevel ( $< 2\text{g}/24\text{Std}$ oder $\geq 2\text{g}/24\text{Std}$ ) jeweils zum Zeitpunkt des Screenings und nach Ethnie
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	doppelblinde Durchführung; interaktives Voice-Response System (IVRS); Geheimhaltung war gewährleistet
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Randomisierung wurde zentral durchgeführt
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention /	durchgehend doppelblinde Studiendurchführung

Item	Charakteristikum	Studieninformation
	Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Alle Prüfsubstanzen (aktiv bzw. Plazebo) wurden in gleicher Weise iv verabreicht.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p><b>primärer Endpunkt:</b>  <b>SLE Responder Index (SRI) zu Woche 52:</b>  Der Anteil der Patienten ein Ansprechen zu Woche 52 gemäß dem SRI aufweisen wird zwischen den jeweiligen aktiven Behandlungsgruppen und Plazebo mittels einem logistischem Regressionsmodell analysiert. Als unabhängige Variablen gehen zusätzlich zur Behandlungsgruppe folgende Variablen in das Modell ein: Baseline SELENA-SLEDAI Score (6-9 vs. <math>\geq 10</math>), Baseline Proteinuria Level (<math>&lt; 2\text{g}/24\text{Std}</math> vs. <math>\geq 2\text{g}/24\text{Std}</math>) und Ethnic.</p> <p>Die Analyse wird in der mITT Population durchgeführt.</p> <p>Studienabbrecher oder Patienten, die unerlaubte Begleitmedikation (bzw. deren Dosierung) erhalten, werden als Nicht-Ansprecher bzgl. des primären Endpunkts gezählt. Fehlende Werte als Folge fehlender Besuche in Woche 52 werden folgendermaßen gewertet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Liegen keine Daten innerhalb <math>\pm 28</math> Tage zu Woche 52 vor, wird der Patient als Nicht-Ansprecher gezählt</li> <li>• Liegt mind. ein Besuch innerhalb <math>\pm 28</math> Tage zu Woche 52 vor, werden die Angaben desjenigen Besuchs gezählt, die der Woche 52 am nächsten sind</li> <li>• Liegen zwei Besuche mit gleichem Abstand zu Woche 52 innerhalb <math>\pm 28</math> Tage zu Woche 52 vor, werden die Angaben desjenigen Besuchs gezählt, die vor Woche 52 erhoben wurden</li> </ul> <p>Sind Daten innerhalb des erlaubten Zeitintervalls vorhanden, fehlen aber einzelne Komponenten des primären Endpunkts, wird der letzte verfügbare Wert der entsprechenden Einzelkomponente fortgeschrieben (LOCF).</p> <p>Um den Fehler 1. Art einzuhalten wurde für die Analyse des primären Endpunkts eine sequenzielle Test-Prozedur festgelegt. Dabei wird zunächst der Vergleich 10 mg/kg vs. Plazebo zum Niveau von 5% (zweiseitig) durchgeführt. Ist das Ergebnis signifikant, wird anschließend 1 mg/kg gegen Plazebo zu 5%-Niveau (zweiseitig) getestet.</p>

Item	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><b>bedeutende sekundäre Endpunkte:</b></p> <p><b>Anteil Patienten mit mind. 4 Punkte Reduktion des SELENA-SLEDAI Sores gegenüber Baseline:</b> logistische Regressionsanalyse, adjustiert für dieselben Variablen wie Modell für primären Endpunkt</p> <p><b>Mittlere/prozentuale Veränderung des PGA zu Woche 24 gegenüber Baseline:</b> Kovarianzanalyse, adjustiert für folgende abhängige Variablen: Baseline PGA Score, Baseline SELENA-SLEDAI Score (6-9 vs. <math>\geq 10</math>), Baseline Proteinuria Level (<math>&lt; 2\text{g}/24\text{Std}</math> vs. <math>\geq 2\text{g}/24\text{Std}</math>) und Ethnie. LOCF im Falle von fehlenden PGA Werten in Woche 24.</p> <p><b>Mittlere Veränderung des SF-36 Physikalischen Komponenten Scores (PCS) zu Woche 24 gegenüber Baseline:</b> Kovarianzanalyse, adjustiert für folgende abhängige Variablen: Baseline PCS Score, Baseline SELENA-SLEDAI Score (6-9 vs. <math>\geq 10</math>), Baseline Proteinuria Level (<math>&lt; 2\text{g}/24\text{Std}</math> vs. <math>\geq 2\text{g}/24\text{Std}</math>) und Ethnie. LOCF im Falle von fehlenden PCS Werten in Woche 24.</p> <p><b>Prednison Reduktion Woche 40 - 52:</b> Nur für Patienten mit einer Baseline Prednison Dosis von <math>&gt; 7,5</math> mg/Tag; Reduktion, wenn mittlere Dosis um mind. 25% seit Baseline auf <math>\leq 7,5</math>mg/Tag verringert. Logistisches Regressionsmodell adjustiert für Baseline Prednison Dosis, Baseline SELENA-SLEDAI Score (6-9 vs. <math>\geq 10</math>), Baseline Proteinuria Level (<math>&lt; 2\text{g}/24\text{Std}</math> vs. <math>\geq 2\text{g}/24\text{Std}</math>) und Ethnie. Die mittlere Prednison Dosis wird berechnet als die gesamte Prednison Dosis während Woche 40 -52 dividiert durch die Anzahl der Tage zwischen Woche 40 und Woche 52. Studienabbrecher oder Patienten, die unerlaubte Begleitmedikation (bzw. deren Dosierung) erhalten, werden als Nicht-Ansprecher gezählt.</p> <p>Methodik weiterer patientenrelevanter sekundären Endpunkte:</p> <p><b>SLE Responder Index (SRI) zu Woche 12 und 24:</b> s. Methodik primärer Endpunkt zu Woche 52</p> <p><b>Anteil Patienten mit mind. 4 Punkte Reduktion des SELENA-SLEDAI Sores zu Woche 12 und 24 gegenüber Baseline:</b> Methodik s. oben PGA zu Woche 52</p> <p><b>Mittlere/prozentuale Veränderung des PGA zu Woche 12 und 52 gegenüber Baseline:</b> Methodik s. oben PGA zu Woche 24</p> <p><b>Anteil Patienten ohne PGA-Verschlechterung (Erhöhung um <math>\geq 0,3</math> Punkte gegenüber Baseline) zu Woche 12, 24 und 52:</b></p>

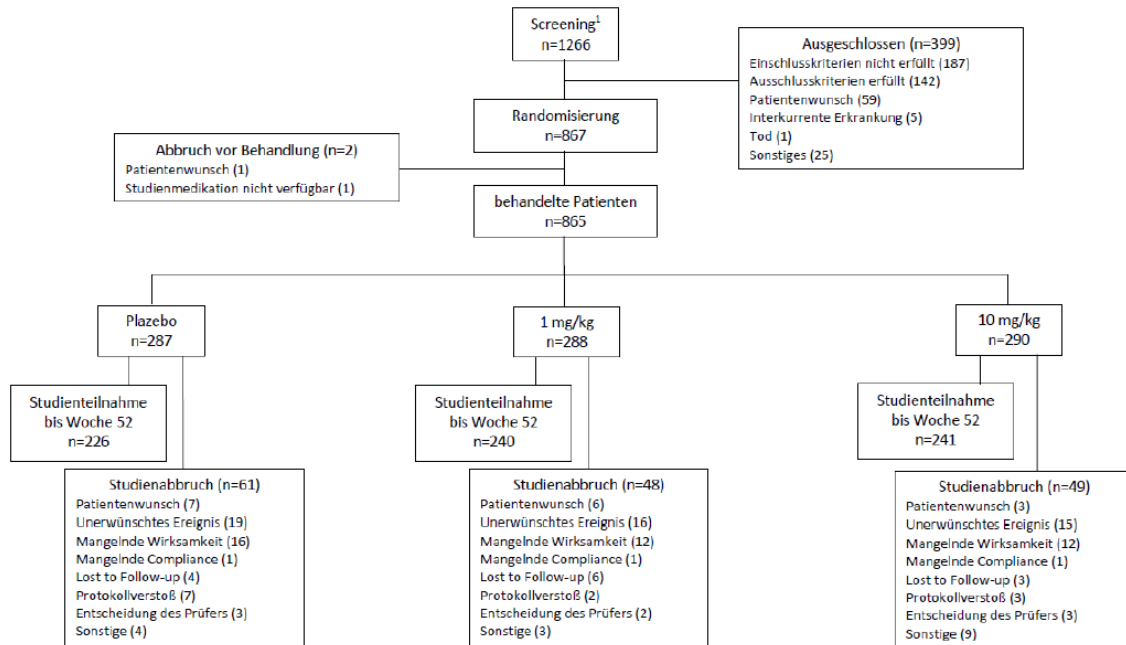


Item	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Logistisches Regressionsmodell adjustiert für Baseline PGA Score, Baseline SELENA-SLEDAI Score (6-9 vs. <math>\geq 10</math>), Baseline Proteinuria Level (<math>&lt; 2\text{g}/24\text{Std}</math> vs. <math>\geq 2\text{g}/24\text{Std}</math>) und Ethnie.</p> <p><b>Anteil Patienten ohne neue A- oder keine 2 neuen B-Bewertungen für Organbeteiligungen nach BILAG zu Woche 12, 24 und 52:</b> Logistisches Regressionsmodell adjustiert für Baseline BILAG Organbeteiligung, Baseline SELENA-SLEDAI Score (6-9 vs. <math>\geq 10</math>), Baseline Proteinuria Level (<math>&lt; 2\text{g}/24\text{Std}</math> vs. <math>\geq 2\text{g}/24\text{Std}</math>) und Ethnie.</p> <p><b>Zeit bis zum ersten Schub gemäß dem modifizierten SELENA-SLEDAI Flare (Schub) Index (SFI) bis Woche 52:</b> Cox PH Modell, adjustiert für folgende abhängige Variablen: Baseline SELENA-SLEDAI Score (6-9 vs. <math>\geq 10</math>), Baseline Proteinuria Level (<math>&lt; 2\text{g}/24\text{Std}</math> vs. <math>\geq 2\text{g}/24\text{Std}</math>) und Ethnie.</p> <p><b>Anzahl der SFI-Schübe pro Patientenjahre im Zeitraum 0-52 Wochen:</b> Kovarianzanalyse, adjustiert für folgende abhängige Variablen: Baseline SELENA-SLEDAI Score (6-9 vs. <math>\geq 10</math>), Baseline Proteinuria Level (<math>&lt; 2\text{g}/24\text{Std}</math> vs. <math>\geq 2\text{g}/24\text{Std}</math>) und Ethnie.</p> <p><b>Zeit bis zum ersten BILAG-Schub Woche 52:</b> Cox PH Modell, adjustiert für folgende abhängige Variablen: Baseline BILAG-Organbeteiligung, Baseline SELENA-SLEDAI Score (6-9 vs. <math>\geq 10</math>), Baseline Proteinuria Level (<math>&lt; 2\text{g}/24\text{Std}</math> vs. <math>\geq 2\text{g}/24\text{Std}</math>) und Ethnie.</p> <p><b>Anzahl der BILAG-Schübe pro Patientenjahre im Zeitraum 0-52 Wochen:</b> Kovarianzanalyse, adjustiert für folgende abhängige Variablen: Baseline BILAG-Organbeteiligung, Baseline SELENA-SLEDAI Score (6-9 vs. <math>\geq 10</math>), Baseline Proteinuria Level (<math>&lt; 2\text{g}/24\text{Std}</math> vs. <math>\geq 2\text{g}/24\text{Std}</math>) und Ethnie.</p> <p><b>Anteil Patienten mit Prednisolon-Reduktion auf <math>\leq 7,5</math> mg/Tag zu Woche 52:</b> Nur für Patienten mit einer Baseline Prednison Dosis von <math>&gt; 7,5</math> mg/Tag; Logistisches Regressionsmodell adjustiert für Baseline Prednison Dosis, Baseline SELENA-SLEDAI Score (6-9 vs. <math>\geq 10</math>), Baseline Proteinuria Level (<math>&lt; 2\text{g}/24\text{Std}</math> vs. <math>\geq 2\text{g}/24\text{Std}</math>) und Ethnie.</p> <p><b>Anteil Patienten mit Prednisolon-Erhöhung auf <math>&gt; 7,5</math> mg/Tag zu Woche 52:</b> Nur für Patienten mit einer Baseline Prednison Dosis von <math>\leq 7,5</math> mg/Tag; Logistisches Regressionsmodell adjustiert für Baseline Prednison Dosis, Baseline SELENA-SLEDAI Score (6-9 vs. <math>\geq 10</math>), Baseline Proteinuria Level (<math>&lt; 2\text{g}/24\text{Std}</math> vs. <math>\geq 2\text{g}/24\text{Std}</math>) und Ethnie.</p>

Item	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><b>Mittlere Veränderung des SF-36 Physikalischen Komponenten Scores (PCS, Körperliche Gesundheit) zu Woche 12 und 52 gegenüber Baseline:</b> Kovarianzanalyse, adjustiert für folgende abhängige Variablen: Baseline PCS Score, Baseline SELENA-SLEDAI Score (6-9 vs. <math>\geq 10</math>), Baseline Proteinuria Level (<math>&lt; 2\text{g}/24\text{Std}</math> vs. <math>\geq 2\text{g}/24\text{Std}</math>) und Ethnie. LOCF im Falle von fehlenden PCS Werten.</p> <p><b>Mittlere Veränderung der SF-36 Subskalen und des Psychischen Komponenten Scores (MCS) zu Woche 12, 24 und 52 gegenüber Baseline:</b> Kovarianzanalyse, adjustiert für folgende abhängige Variablen: jeweiliger Baseline SF-36-Wert, Baseline SELENA-SLEDAI Score (6-9 vs. <math>\geq 10</math>), Baseline Proteinuria Level (<math>&lt; 2\text{g}/24\text{Std}</math> vs. <math>\geq 2\text{g}/24\text{Std}</math>) und Ethnie. LOCF im Falle von fehlenden Werten der einzelnen Subskalen/MCS.</p> <p><b>Mittlere Veränderung des EQ-5D Scores zu Woche 12, 24 und 52 gegenüber Baseline:</b> Kovarianzanalyse, adjustiert für die jeweiligen EQ-5D-Werte zu Baseline. Kein Ersetzen von fehlenden Werten.</p> <p><b>Mittlere Veränderung des FACIT (Fatigue) Fragebogens zu Woche 12, 24 und 52 gegenüber Baseline</b> Kovarianzanalyse, adjustiert für folgende abhängige Variablen: jeweiliger Baseline FACIT-Wert, Baseline SELENA-SLEDAI Score (6-9 vs. <math>\geq 10</math>), Baseline Proteinuria Level (<math>&lt; 2\text{g}/24\text{Std}</math> vs. <math>\geq 2\text{g}/24\text{Std}</math>) und Ethnie. LOCF im Falle von fehlenden FACIT-Werten.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>a priori definierte Subgruppen:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Baseline SELENA-SLEDAI Score (6-9 vs. <math>\geq 10</math>)</li> <li>2) Ethnie</li> <li>3) Baseline Anti-dsDNA (<math>\geq 30\text{ IU/ml}</math> vs. <math>&gt; 30\text{ IU/ml}</math>)</li> <li>4) mittlere Steroid Dosis bei Baseline (<math>\leq 7.5\text{mg}/\text{Tag}</math> vs. <math>&gt; 7.5\text{mg}/\text{Tag}</math>)</li> <li>5) Baseline Proteinuria Level (<math>&lt; 2\text{g}/24\text{Std}</math> vs. <math>\geq 2\text{g}/24\text{Std}</math>)</li> <li>6) Baseline C3 Level (normal/hoch vs. niedrig)</li> <li>7) Baseline C4 Level (normal/hoch vs. niedrig)</li> <li>8) Region (Europa vs. Lateinamerika vs. Asien vs. Australien)</li> </ol> <p>Als Schnittmenge der oben genannten Subgruppen 3) und 6) bzw. 7) werden Patienten mit hoher Krankheitsaktivität (hohe Anti-dsDNA und niedrige C3 oder C4 Level) als eigene Subgruppe ausgewertet.</p> <p>Zusätzlich wurde post hoc eine weitere Subgruppe definiert und ausgewertet, die für das Dossier zur Nutzenbewertung dargestellt wird:</p> <p style="text-align: center;">Patienten mit hoher Krankheitsaktivität (definiert wie oben), deren Begleitmedikation sich ausschließlich aus Substanzen</p>

Item	Charakteristikum	Studieninformation																
		zusammensetzt, die in Deutschland für die SLE-Therapie zugelassenen sind.																
Resultate																		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)																	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	s. Flussdiagramm im Anschluss an Tabelle <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>PL</th> <th>Bel. 1mg/kg</th> <th>Bel. 10mg/kg</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>randomisiert</td> <td>288</td> <td>289</td> <td>290</td> </tr> <tr> <td>behandelt</td> <td>287</td> <td>288</td> <td>290</td> </tr> <tr> <td>analysiert (primäres Zielkriterium)*</td> <td>287</td> <td>288</td> <td>290</td> </tr> </tbody> </table> PL: Plazebo; Bel: Belimumab * LOCF		PL	Bel. 1mg/kg	Bel. 10mg/kg	randomisiert	288	289	290	behandelt	287	288	290	analysiert (primäres Zielkriterium)*	287	288	290
	PL	Bel. 1mg/kg	Bel. 10mg/kg															
randomisiert	288	289	290															
behandelt	287	288	290															
analysiert (primäres Zielkriterium)*	287	288	290															
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	s. Flussdiagramm im Anschluss an Tabelle																
14	Aufnahme / Rekrutierung																	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Studiendauer: 25. Mai 2007 (erster Patient randomisiert) bis 19 Mai 2009 (Abschluss der 8-wöchigen Follow-Up Phase letzter Patient)																
14b	Informationen, warum die Studie	Studie wurde planmäßig zu Ende geführt.																

Item	Charakteristikum	Studieninformation
	endete oder beendet wurde	
a: nach CONSORT 2010.		



<sup>1</sup> Einige Patienten wurden aufgrund wiederholtem Screenings mehrfach gezählt

**Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten**

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

*Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.*

**Studie: TULIP-1**

Tabelle 4-370 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie TULIP-1

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht	A
Statistischer Analyseplan	B
Studienprotokoll	C

**A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:****Einstufung als randomisierte Studie**

**ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

**nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

---

Es handelt sich um eine randomisierte Studie

1.

**für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

**ja**  **unklar**  **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

B: Abschnitt 4.2.1

---

Die Randomisierung wurde durch ein interaktives Stimm-/web-basiertes System (IVRS/IWRS) durchgeführt

---

**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen**

**ja**  **unklar**  **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

**für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)**

ja  unklar 

nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

**für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** ja  unklar 

nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**

Patient:

 ja  unklar  neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Dies ist eine doppelblinde Studien, in der Anifrolumab und Placebo identisch etikettiert wurden und ununterscheidbar vom Aussehen. Daher konnte weder der Patient noch Prüfärzte, Studienpersonal und der Sponsor Kenntnis über die verabreichte Therapie erlangen. Diese verblieben über den gesamten Studienzeitraum verblindet.

---

A, B, C

---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:** ja  unklar 

nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Dies ist eine doppelblinde Studien, in der Anifrolumab und Placebo identisch etikettiert wurden und ununterscheidbar vom Aussehen her. Daher konnte weder der Patient noch Prüfärzte, Studienpersonal und der Sponsor Kenntnis über die verabreichte Therapie erlangen. Diese verblieben über den gesamten Studienzeitraum verblindet.

---

A, B, C

---

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte** ja  unklar  neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

A, B, C

---

---

## 5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

 ja     neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

A, B, C

---

---

Im Studienbericht der Studie TULIP-1 werden eine präspezifizierte Analyse und eine Post-hoc-Analyse dargestellt. In der präspezifizierten Analyse entsprach ein Teil der Regeln zur Verwendung von eingeschränkten Medikamenten jedoch nicht der ursprünglichen Intention des Protokolls und/oder wurde für die Patientenpopulation nicht als aus klinischer Sicht angemessen beurteilt (insbesondere hinsichtlich der Verwendung von NSARs). Es wurde deshalb eine Post-hoc-Analyse mit klinisch angemesseneren Regeln zur Verwendung von eingeschränkten Medikamenten durchgeführt. Ferner wurden im Rahmen des Zulassungsverfahrens für die Studie TULIP-1 die Regeln zur Verwendung von eingeschränkten Medikamenten der Studie TULIP-2 angewendet, um eine Beurteilung auf Grundlage eines konsistenten Vorgehens zu gewährleisten. Da die Analysen *post-hoc* entsprechend der präspezifizierten TULIP-2-Methodik durchgeführt wurden, wird davon ausgegangen, dass dies keine Auswirkungen auf das Verzerrungspotenzial hat.

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

---

A, B, C

---

---

Da es keine Hinweise auf Aspekte gibt, die Ergebnisse auf Studienebene verzerren, wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig bewertet.

**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:****Endpunkt:** Gesamtüberleben

## 1. Verblindung der Endpunkterheber

 ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

A, B, C

---

---

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie

## 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips



**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

**ja**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts  
(ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

**niedrig**     **hoch**

Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

Aus den oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein erhöhtes Verzerrungspotential

**Endpunkt: BILAG-based Composite Lupus Assessment (BICLA)**

1. Verblindung der Endpunkterheber

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie

## 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

## 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

## 4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja     nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts  
(ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

Aus den oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein erhöhtes Verzerrungspotential

**Endpunkt: Systemic Lupus Erythematosus Responder Index (SRI)**

## 1. Verblindung der Endpunkterheber

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

A, B, C

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie

## 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

 **ja**     **unklar**     **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

A, B, C

## 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

 **ja**     **unklar**     **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

A, B, C

## 4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

 **ja**     **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

A, B, C**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts  
(ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** **niedrig**     **hoch**

Begründung für die Einstufung:

---

---

A, B, C

Aus den oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein erhöhtes Verzerrungspotential

**Endpunkt:** British Isles Lupus Assessment Group (BILAG)-2004-Index

## 1. Verblindung der Endpunkterheber

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja     nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts  
(ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

Aus den oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein erhöhtes Verzerrungspotential

**Endpunkt:** Systemischer Lupus Erythematoses Krankheitsaktivitäts-Index (SLEDAI)-2K

## 1. Verblindung der Endpunkterheber

 **ja**     **unklar**     **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie

## 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

 **ja**     **unklar**     **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

## 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

 **ja**     **unklar**     **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

## 4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

 **ja**     **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts  
(ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** **niedrig**     **hoch**

Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

Aus den oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein erhöhtes  
Verzerrungspotential

**Endpunkt:** Globale Einschätzung des Gesundheitszustandes durch die ÄrztIn (PGA) VAS

## 1. Verblindung der Endpunkterheber

 **ja**     **unklar**     **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie

## 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

 **ja**     **unklar**     **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

## 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

 **ja**     **unklar**     **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

## 4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

 **ja**     **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts  
(ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** **niedrig**     **hoch**

Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

Aus den oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein erhöhtes Verzerrungspotential

**Endpunkt:** Globale Einschätzung des Gesundheitszustandes durch die PatientIn (PtGA) VAS

## 1. Verblindung der Endpunkterheber

 **ja**     **unklar**     **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie

## 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

 **ja**     **unklar**     **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

## 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

 **ja**     **unklar**     **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

## 4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

 **ja**     **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts  
(ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** **niedrig**             **hoch**

Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

Aus den oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein erhöhtes Verzerrungspotential

### Endpunkt: Krankheitsschübe

#### 1. Verblindung der Endpunkterheber

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie

#### 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

#### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

#### 4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

**ja**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts  
(ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**



niedrig  hoch

Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

Aus den oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein erhöhtes Verzerrungspotential

### Endpunkt: Kortikosteroid-Dosis

#### 1. Verblindung der Endpunkterheber

ja  unklar  nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie

#### 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja  unklar  nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

#### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja  unklar  nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

#### 4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja  nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts  
(ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

Aus den oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein erhöhtes Verzerrungspotential

**Endpunkt: Gelenkstatus**

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja     nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts  
(ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

Aus den oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein erhöhtes Verzerrungspotential

**Endpunkt: Lupus Low Disease Activity State (LLDAS)**

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

## 4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

 **ja**     **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts  
(ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** **niedrig**     **hoch**

Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

Aus den oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein erhöhtes Verzerrungspotential

**Endpunkt:** Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index (CLASI)

## 1. Verblindung der Endpunkterheber

 **ja**     **unklar**     **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie

## 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

 **ja**     **unklar**     **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

## 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

 **ja**     **unklar**     **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

A, B, C

---

---

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

**ja**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

A, B, C

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts  
(ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

**niedrig**     **hoch**

Begründung für die Einstufung:

---

---

A, B, C

---

---

Aus den oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein erhöhtes  
Verzerrungspotential

**Endpunkt:** Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of  
Rheumatology Damage Index (SDI)

1. Verblindung der Endpunkterheber

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

A, B, C

---

---

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

A, B, C

---

---

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

**ja**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts  
(ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

**niedrig**     **hoch**

Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

Aus den oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein erhöhtes Verzerrungspotential

**Endpunkt: Fatigue (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue (FACIT-F))**

1. Verblindung der Endpunkterheber

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

## 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

 **ja**     **unklar**     **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

## 4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

 **ja**     **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts  
(ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** **niedrig**     **hoch**

Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

Aus den oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein erhöhtes Verzerrungspotential

**Endpunkt: Schmerz NRS**

## 1. Verblindung der Endpunkterheber

 **ja**     **unklar**     **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie

## 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

 **ja**     **unklar**     **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

## 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

## 4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

**ja**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts  
(ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

**niedrig**     **hoch**

Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

Aus den oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein erhöhtes Verzerrungspotential

**Endpunkt:** EuroQol-5-Dimensionen-Fragebogen (EQ-5D) VAS

## 1. Verblindung der Endpunkterheber

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie

## 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips



ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja     nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts  
(ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

Aus den oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein erhöhtes Verzerrungspotential

**Endpunkt: Lupus-Lebensqualität (QoL)**

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie

## 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

## 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

## 4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja     nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts  
(ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

Aus den oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein erhöhtes Verzerrungspotential

**Endpunkt: Short Form 36 (SF-36)**

## 1. Verblindung der Endpunkterheber

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

---

A, B, C

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

**ja**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

A, B, C

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts  
(ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

**niedrig**     **hoch**

Begründung für die Einstufung:

---

---

A, B, C

Aus den oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein erhöhtes Verzerrungspotential

**Endpunkt:** Unerwünschte Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

\_\_\_\_\_  
A, B, C

\_\_\_\_\_  
Es handelt sich um eine doppelblinde Studie

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

\_\_\_\_\_  
A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

\_\_\_\_\_  
A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja     nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

\_\_\_\_\_  
A, B, C

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts  
(ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

\_\_\_\_\_  
A, B, C

\_\_\_\_\_  
Aus den oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein erhöhtes  
Verzerrungspotential

**Endpunkt:** Krankheitsschübe erhoben mittels SLEDAI-2K-Flare-Index

## 1. Verblindung der Endpunkterheber

 **ja**     **unklar**     **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

A, B, C

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie

## 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

 **ja**     **unklar**     **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

A, B, C

## 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

 **ja**     **unklar**     **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

A, B, C

## 4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

 **ja**     **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

A, B, C**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts  
(ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** **niedrig**     **hoch**

Begründung für die Einstufung:

---

---

A, B, C

Aus den oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein erhöhtes Verzerrungspotential

**Endpunkt:** Columbia Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS)

## 1. Verblindung der Endpunkterheber

 **ja**     **unklar**     **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie

## 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

 **ja**     **unklar**     **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

## 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

 **ja**     **unklar**     **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

## 4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

 **ja**     **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts  
(ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** **niedrig**     **hoch**

Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

Aus den oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein erhöhtes Verzerrungspotential

**Endpunkt: Personal Health Questionnaire Depression Scale-8 (PHQ-8)**

## 1. Verblindung der Endpunkterheber

 **ja**     **unklar**     **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie

## 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

 **ja**     **unklar**     **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

## 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

 **ja**     **unklar**     **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

## 4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

 **ja**     **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** **niedrig**             **hoch**

Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

Aus den oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein erhöhtes Verzerrungspotential



**Studie: TULIP-2**

Tabelle 4-371 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie TULIP-2

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht	A
Statistischer Analyseplan	B
Studienprotokoll	C

**A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:****Einstufung als randomisierte Studie**

**ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

**nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

---

Es handelt sich um eine randomisierte Studie

2.

**für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

**ja**  **unklar**  **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

B: Abschnitt 4.2.1

---

Die Randomisierung wurde durch ein interaktives Stimm-/web-basiertes System (IVRS/IWRS) durchgeführt

---

**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen**

**ja**  **unklar**  **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

**für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)**

ja  unklar 

nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

**für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** ja  unklar 

nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**

Patient:

 ja  unklar  neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Dies ist eine doppelblinde Studien, in der Anifrolumab und Placebo identisch etikettiert wurden und ununterscheidbar vom Aussehen. Daher konnte weder der Patient noch Prüfärzte, Studienpersonal und der Sponsor Kenntnis über die verabreichte Therapie erlangen. Diese verblieben über den gesamten Studienzeitraum verblindet.

---

A, B, C

---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:** ja  unklar 

nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Dies ist eine doppelblinde Studien, in der Anifrolumab und Placebo identisch etikettiert wurden und ununterscheidbar vom Aussehen her. Daher konnte weder der Patient noch Prüfärzte, Studienpersonal und der Sponsor Kenntnis über die verabreichte Therapie erlangen. Diese verblieben über den gesamten Studienzeitraum verblindet.

---

A, B, C

---

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte** ja  unklar  neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

A, B, C

---

---

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

**ja**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

A, B, C

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene  
(ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

**niedrig**     **hoch**

Begründung für die Einstufung:

---

---

A, B, C

---

---

Da es keine Hinweise auf Aspekte gibt, die Ergebnisse auf Studienebene verzerren, wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig bewertet.

### **B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**

**Endpunkt:** Gesamtüberleben

5. Verblindung der Endpunkterheber

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

A, B, C

---

---

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

A, B, C

---

---

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

**ja**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts  
(ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

**niedrig**     **hoch**

Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

Aus den oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein erhöhtes Verzerrungspotential

**Endpunkt: BILAG-based Composite Lupus Assessment (BICLA)**

5. Verblindung der Endpunkterheber

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

## 7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

 **ja**     **unklar**     **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

## 8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

 **ja**     **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts  
(ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** **niedrig**     **hoch**

Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

Aus den oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein erhöhtes Verzerrungspotential

**Endpunkt:** Systemic Lupus Erythematosus Responder Index (SRI)

## 5. Verblindung der Endpunkterheber

 **ja**     **unklar**     **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie

## 6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

 **ja**     **unklar**     **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

**ja**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts  
(ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

**niedrig**     **hoch**

Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

Aus den oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein erhöhtes Verzerrungspotential

**Endpunkt:** British Isles Lupus Assessment Group (BILAG)-2004-Index

9. Verblindung der Endpunkterheber

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie

10. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

#### 11. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

#### 12. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

**ja**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

#### **Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

**niedrig**     **hoch**

Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

Aus den oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein erhöhtes Verzerrungspotential

#### **Endpunkt:** Systemischer Lupus Erythematoses Krankheitsaktivitäts-Index (SLEDAI)-2K

##### 5. Verblindung der Endpunkterheber

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie

## 6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

## 7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

## 8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja     nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts  
(ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

Aus den oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein erhöhtes Verzerrungspotential

**Endpunkt:** Globale Einschätzung des Gesundheitszustandes durch die ÄrztIn (PGA) VAS

## 5. Verblindung der Endpunkterheber

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

---

A, B, C

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie

## 6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

 **ja**     **unklar**     **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

A, B, C

## 7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

 **ja**     **unklar**     **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

A, B, C

## 8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

 **ja**     **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

A, B, C**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts  
(ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** **niedrig**     **hoch**

Begründung für die Einstufung:

---

---

A, B, CAus den oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein erhöhtes  
Verzerrungspotential**Endpunkt:** Globale Einschätzung des Gesundheitszustandes durch die PatientIn (PtGA) VAS

## 5. Verblindung der Endpunkterheber

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja     nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts  
(ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

Aus den oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein erhöhtes Verzerrungspotential

**Endpunkt:** Krankheitsschübe

## 5. Verblindung der Endpunkterheber

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie

## 6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

## 7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

## 8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

**ja**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts  
(ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

**niedrig**     **hoch**

Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

Aus den oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein erhöhtes Verzerrungspotential

**Endpunkt: Kortikosteroid-Reduktion**

## 5. Verblindung der Endpunkterheber

 **ja**     **unklar**     **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie

## 6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

 **ja**     **unklar**     **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

## 7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

 **ja**     **unklar**     **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

## 8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

 **ja**     **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts  
(ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** **niedrig**     **hoch**

Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

Aus den oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein erhöhtes Verzerrungspotential

**Endpunkt: Gelenkstatus**

## 5. Verblindung der Endpunkterheber

 **ja**     **unklar**     **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie

## 6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

 **ja**     **unklar**     **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

## 7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

 **ja**     **unklar**     **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

## 8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

 **ja**     **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** **niedrig**             **hoch**

Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

Aus den oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein erhöhtes Verzerrungspotential

**Endpunkt: Lupus Low Disease Activity State (LLDAS)**

5. Verblindung der Endpunkterheber

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

**ja**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts  
(ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig  hoch

Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

Aus den oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein erhöhtes Verzerrungspotential

**Endpunkt:** Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index (CLASI)

5. Verblindung der Endpunkterheber

ja  unklar  nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja  unklar  nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja  unklar  nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja  nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts  
(ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

Aus den oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein erhöhtes Verzerrungspotential

**Endpunkt:** Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index (SDI)

5. Verblindung der Endpunkterheber

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können



ja     nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts  
(ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

Aus den oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein erhöhtes Verzerrungspotential

**Endpunkt: Fatigue (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue (FACIT-F))**

5. Verblindung der Endpunkterheber

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

**ja**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts  
(ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

**niedrig**     **hoch**

Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

Aus den oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein erhöhtes Verzerrungspotential

**Endpunkt: Schmerz NRS**

1. Verblindung der Endpunkterheber

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

---

A, B, C

---

---

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja     nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

A, B, C

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts  
(ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

---

A, B, C

---

---

Aus den oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein erhöhtes  
Verzerrungspotential

**Endpunkt: EuroQol-5-Dimensionen-Fragebogen (EQ-5D) VAS**

5. Verblindung der Endpunkterheber

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

A, B, C

---

---

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

A, B, C

---

---

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

**ja**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts  
(ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

**niedrig**     **hoch**

Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

Aus den oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein erhöhtes  
Verzerrungspotential

**Endpunkt: Lupus-Lebensqualität (QoL)**

5. Verblindung der Endpunkterheber

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

## 7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

## 8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

**ja**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts  
(ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

**niedrig**     **hoch**

Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

Aus den oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein erhöhtes Verzerrungspotential

**Endpunkt: Short Form 36 (SF-36)**

## 5. Verblindung der Endpunkterheber

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie

## 6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

A, B, C

---

## 7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

## 8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

**ja**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts  
(ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

**niedrig**     **hoch**

Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

Aus den oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein erhöhtes Verzerrungspotential

**Endpunkt:** Unerwünschte Ereignisse

## 5. Verblindung der Endpunkterheber

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie

## 6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

**ja**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts  
(ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

**niedrig**     **hoch**

Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

Aus den oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein erhöhtes Verzerrungspotential

**Endpunkt:** Krankheitsschübe erhoben mittels SLEDAI-2K-Flare-Index

5. Verblindung der Endpunkterheber

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie

## 6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

## 7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

## 8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja     nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts  
(ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

Aus den oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein erhöhtes Verzerrungspotential

**Endpunkt: Columbia Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS)**

## 5. Verblindung der Endpunkterheber

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

---

A, B, C

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie

## 6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

 **ja**     **unklar**     **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

A, B, C

## 7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

 **ja**     **unklar**     **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

A, B, C

## 8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

 **ja**     **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

A, B, C**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts  
(ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** **niedrig**     **hoch**

Begründung für die Einstufung:

---

---

A, B, C

Aus den oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein erhöhtes Verzerrungspotential

**Endpunkt:** Personal Health Questionnaire Depression Scale-8 (PHQ-8)

## 5. Verblindung der Endpunkterheber

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

**ja**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts  
(ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

**niedrig**     **hoch**

Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

Aus den oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein erhöhtes Verzerrungspotential

**Studie: MUSE (NCT01438489)**

Tabelle 4-372 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie MUSE (NCT01438489)

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht	A
Statistischer Analyseplan	B
Studienprotokoll	C

**A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:****Einstufung als randomisierte Studie**

**ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

**nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (computergenerierte Liste, Beschreibung siehe unten).

Central randomization was applied in this study. An interactive voice response system (IVRS)/interactive web response system (IWRS) was used for randomization to a treatment arm and assignment of blinded investigational product kit numbers. A subject was considered randomized into the study when the investigator or delegated site personnel notifies the IVRS/IWRS that the subject meets eligibility criteria and the IVRS/IWRS provides the assignment of blinded investigational product kit numbers to the subject.

3.

**für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

**ja**  **unklar**  **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:  
B: Abschnitt 2.3.1.

Die Randomisierung wurde durch ein interaktives Stimm-/web-basiertes System (IVRS/IWRS) durchgeführt

**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen**

**ja**  **unklar**

**nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

2.

**für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)**

ja  unklar

nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

**für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**

ja  unklar

nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**

Patient:

ja  unklar  nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Dies ist eine doppelblinde Studien, in der Anifrolumab und Placebo identisch etikettiert wurden und ununterscheidbar vom Aussehen. Daher konnte weder der Patient noch Prüfer, Studienpersonal und der Sponsor Kenntnis über die verabreichte Therapie erlangen. Diese verblieben über den gesamten Studienzeitraum verblindet.

---

A, B, C

---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

ja  unklar

nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Dies ist eine doppelblinde Studien, in der Anifrolumab und Placebo identisch etikettiert wurden und ununterscheidbar vom Aussehen her. Daher konnte weder der Patient noch Prüfärzte, Studienpersonal und der Sponsor Kenntnis über die verabreichte Therapie erlangen. Diese verblieben über den gesamten Studienzeitraum verblindet.

A, B, C

#### 4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

#### 5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja     nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

#### **Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Da es keine Hinweise auf Aspekte gibt, die Ergebnisse auf Studienebene verzerren, wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig bewertet.

#### **B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**

##### **Endpunkt: Gesamtüberleben**

#### 9. Verblindung der Endpunkterheber

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie

#### 10. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

#### 11. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

#### 12. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja     nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

#### **Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

Aus den oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein erhöhtes Verzerrungspotential

#### **Endpunkt: BILAG-based Composite Lupus Assessment (BICLA)**

##### 13. Verblindung der Endpunkterheber

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie

## 14. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

 ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

## 15. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

 ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

## 16. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

 ja     neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts  
(ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

Aus den oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein erhöhtes Verzerrungspotential

**Endpunkt: Systemic Lupus Erythematosus Responder Index (SRI)**

## 9. Verblindung der Endpunkterheber

 ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

A, B, C

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie

10. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

A, B, C

11. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

A, B, C

12. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

**ja**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

A, B, C

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts  
(ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

**niedrig**     **hoch**

Begründung für die Einstufung:

---

---

A, B, C

Aus den oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein erhöhtes Verzerrungspotential

**Endpunkt:** British Isles Lupus Assessment Group (BILAG)-2004-Index

17. Verblindung der Endpunkterheber



ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie

#### 18. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

#### 19. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

#### 20. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja     nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

#### **Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

Aus den oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein erhöhtes Verzerrungspotential

**Endpunkt:** Systemischer Lupus Erythematoses Krankheitsaktivitäts-Index (SLEDAI)-2K

## 9. Verblindung der Endpunkterheber

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie

## 10. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

## 11. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

## 12. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

**ja**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts  
(ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

**niedrig**     **hoch**

Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

Aus den oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein erhöhtes Verzerrungspotential

**Endpunkt:** Globale Einschätzung des Gesundheitszustandes durch die ÄrztIn (PGA) VAS

## 9. Verblindung der Endpunkterheber

 **ja**     **unklar**     **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie

## 10. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

 **ja**     **unklar**     **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

## 11. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

 **ja**     **unklar**     **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

## 12. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

 **ja**     **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts  
(ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** **niedrig**     **hoch**

Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

Aus den oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein erhöhtes Verzerrungspotential

**Endpunkt:** Globale Einschätzung des Gesundheitszustandes durch die PatientIn (PtGA) VAS

9. Verblindung der Endpunkterheber

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie

10. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

11. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

12. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

**ja**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts  
(ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

**niedrig**             **hoch**

Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

Aus den oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein erhöhtes Verzerrungspotential

### Endpunkt: Krankheitsschübe

#### 9. Verblindung der Endpunkterheber

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie

#### 10. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

#### 11. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

#### 12. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

**ja**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts  
(ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig  hoch

Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

Aus den oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein erhöhtes Verzerrungspotential

### Endpunkt: Kortikosteroid-Reduktion

#### 9. Verblindung der Endpunkterheber

ja  unklar  nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie

#### 10. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja  unklar  nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

#### 11. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja  unklar  nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

#### 12. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja  nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts  
(ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

Aus den oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein erhöhtes Verzerrungspotential

**Endpunkt: Gelenkstatus**

9. Verblindung der Endpunkterheber

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie

10. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

11. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

12. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja     nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts  
(ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

Aus den oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein erhöhtes Verzerrungspotential

**Endpunkt: Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index (CLASI)**

9. Verblindung der Endpunkterheber

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie

10. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

11. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---



12. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja  nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts  
(ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig  hoch

Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

Aus den oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein erhöhtes Verzerrungspotential

**Endpunkt:** Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index (SDI)

9. Verblindung der Endpunkterheber

ja  unklar  nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie

10. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja  unklar  nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

11. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja  unklar  nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

12. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

**ja**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts  
(ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

**niedrig**     **hoch**

Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

Aus den oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein erhöhtes  
Verzerrungspotential

**Endpunkt: Fatigue (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue (FACIT-F))**

9. Verblindung der Endpunkterheber

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie

10. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

11. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

12. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

**ja**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts  
(ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

**niedrig**     **hoch**

Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

Aus den oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein erhöhtes  
Verzerrungspotential

**Endpunkt: Schmerz VAS**

5. Verblindung der Endpunkterheber

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

## 7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

 **ja**     **unklar**     **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

## 8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

 **ja**     **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts  
(ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** **niedrig**     **hoch**

Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

Aus den oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein erhöhtes Verzerrungspotential

**Endpunkt:** EuroQol-5-Dimensionen-Fragebogen (EQ-5D) VAS

## 9. Verblindung der Endpunkterheber

 **ja**     **unklar**     **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie

## 10. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

 **ja**     **unklar**     **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

## 11. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

## 12. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

**ja**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts  
(ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

**niedrig**     **hoch**

Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

Aus den oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein erhöhtes Verzerrungspotential

**Endpunkt: Lupus-Lebensqualität (QoL)**

## 9. Verblindung der Endpunkterheber

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie

## 10. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

#### 11. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

#### 12. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

**ja**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

#### **Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

**niedrig**     **hoch**

Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

Aus den oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein erhöhtes Verzerrungspotential

#### **Endpunkt: Short Form 36 (SF-36)**

##### 9. Verblindung der Endpunkterheber

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie

## 10. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

 ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

A, B, C

## 11. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

 ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

A, B, C

## 12. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

 ja     neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

A, B, C**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts  
(ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

---

A, B, C

Aus den oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein erhöhtes Verzerrungspotential

**Endpunkt: Health Assessment Questionnaire (HAQ)**

## 1. Verblindung der Endpunkterheber

 ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:  

---

---

---

A, B, C

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

**ja**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

A, B, C

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts  
(ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

**niedrig**     **hoch**

Begründung für die Einstufung:

---

---

A, B, C

Aus den oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein erhöhtes Verzerrungspotential

**Endpunkt:** Unerwünschte Ereignisse

9. Verblindung der Endpunkterheber



ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

\_\_\_\_\_  
A, B, C  
\_\_\_\_\_  
Es handelt sich um eine doppelblinde Studie

#### 10. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

\_\_\_\_\_  
A, B, C  
\_\_\_\_\_

#### 11. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

\_\_\_\_\_  
A, B, C  
\_\_\_\_\_

#### 12. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja     nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

\_\_\_\_\_  
A, B, C  
\_\_\_\_\_

#### **Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

\_\_\_\_\_  
A, B, C  
\_\_\_\_\_  
Aus den oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein erhöhtes  
Verzerrungspotential

**Endpunkt:** Krankheitsschübe erhoben mittels SLEDAI-2K-Flare-Index

## 9. Verblindung der Endpunkterheber

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie

## 10. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

## 11. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

## 12. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

**ja**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts  
(ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

**niedrig**     **hoch**

Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

Aus den oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein erhöhtes Verzerrungspotential

**Studie: TULIP SLE LTE**

Tabelle 4-373 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie TULIP SLE LTE

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht	A
Statistischer Analyseplan	B
Studienprotokoll	C

**A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:****Einstufung als randomisierte Studie**

**ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

**nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

A: Abschnitt 9.1 Overall study design and flow chart

Patienten, die den 52-wöchigen Behandlungszeitraum der Studie TULIP-1 oder TULIP-2 abgeschlossen hatten, bereit waren, die Behandlung fortzusetzen, und alle Zulassungskriterien erfüllten, konnten an der Studie TULIP SLE LTE teilnehmen. Die Zuweisung der Behandlung erfolgte nach einem interaktiven Sprach-/Web-Response-System-Algorithmus (IVRS/IWRS), um ein ungefähres Verhältnis von Anifrolumab 300 mg zu Placebo von 4:1 zu erhalten.

- Patienten, die zuvor mit Anifrolumab 300 mg behandelt wurden, erhielten weiterhin verblindet Anifrolumab 300 mg
- Patienten, die zuvor mit Anifrolumab 150 mg behandelt wurden, wechselten zu verblindetem Anifrolumab 300 mg
- Patienten, die zuvor auf Placebo randomisiert worden waren, wurden im Verhältnis 1:1 erneut auf verblindetes Anifrolumab 300 mg oder Placebo randomisiert.

4.

**für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

**ja**  **unklar**  **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

B: Abschnitt 4.2.1

Die Randomisierung wurde durch ein interaktives Stimm-/web-basiertes System (IVRS/IWRS) durchgeführt

**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen**

ja  unklar 

nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

2.

**für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** ja  unklar 

nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

**für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** ja  unklar 

nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**

Patient:

 ja  unklar  neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Patienten, die den 52-wöchigen Behandlungszeitraum der Studie TULIP-1 oder TULIP-2 abgeschlossen hatten, bereit waren, die Behandlung fortzusetzen, und alle Zulassungskriterien erfüllten, konnten an der Studie TULIP SLE LTE teilnehmen. Die Zuweisung der Behandlung erfolgte nach einem interaktiven Sprach-/Web-Response-System-Algorithmus (IVRS/IWRS), um ein ungefähres Verhältnis von Anifrolumab 300 mg zu Placebo von 4:1 zu erhalten.

- Patienten, die zuvor mit Anifrolumab 300 mg behandelt wurden, erhielten weiterhin verblindet Anifrolumab 300 mg
- Patienten, die zuvor mit Anifrolumab 150 mg behandelt wurden, wechselten zu verblindetem Anifrolumab 300 mg
- Patienten, die zuvor auf Placebo randomisiert worden waren, wurden im Verhältnis 1:1 erneut auf verblindetes Anifrolumab 300 mg oder Placebo randomisiert.

---

A, B, C

---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:** **ja**     **unklar**    **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Patienten, die den 52-wöchigen Behandlungszeitraum der Studie TULIP-1 oder TULIP-2 abgeschlossen hatten, bereit waren, die Behandlung fortzusetzen, und alle Zulassungskriterien erfüllten, konnten an der Studie TULIP SLE LTE teilnehmen. Die Zuweisung der Behandlung erfolgte nach einem interaktiven Sprach-/Web-Response-System-Algorithmus (IVRS/IWRS), um ein ungefähres Verhältnis von Anifrolumab 300 mg zu Placebo von 4:1 zu erhalten.

- Patienten, die zuvor mit Anifrolumab 300 mg behandelt wurden, erhielten weiterhin verblindet Anifrolumab 300 mg
- Patienten, die zuvor mit Anifrolumab 150 mg behandelt wurden, wechselten zu verblindetem Anifrolumab 300 mg
- Patienten, die zuvor auf Placebo randomisiert worden waren, wurden im Verhältnis 1:1 erneut auf verblindetes Anifrolumab 300 mg oder Placebo randomisiert.

---

A, B, C

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte** **ja**     **unklar**     **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

**5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** **ja**     **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** **niedrig**     **hoch**

Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

Da es keine Hinweise auf Aspekte gibt, die Ergebnisse auf Studienebene verzerren, wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig bewertet.

**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:****Endpunkt:** Systemischer Lupus Erythematoses Krankheitsaktivitäts-Index (SLEDAI)-2K

13. Verblindung der Endpunkterheber

 **ja**     **unklar**     **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie

14. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

 **ja**     **unklar**     **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

15. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

 **ja**     **unklar**     **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

16. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

 **ja**     **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts  
(ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** **niedrig**     **hoch**Begründung für die Einstufung:

---

---

---

A, B, C

Aus den oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein erhöhtes Verzerrungspotential

**Endpunkt:** Globale Einschätzung des Gesundheitszustandes durch die ÄrztIn (PGA) VAS

## 13. Verblindung der Endpunkterheber

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie

## 14. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

## 15. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

## 16. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

**ja**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts  
(ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

Aus den oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein erhöhtes Verzerrungspotential

**Endpunkt:** Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index (SDI)

13. Verblindung der Endpunkterheber

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie

14. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

15. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

16. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:



---

A, B, C

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts  
(ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

Aus den oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein erhöhtes Verzerrungspotential

**Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**

13. Verblindung der Endpunkterheber

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie

14. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

15. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

16. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja     nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts  
(ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

Aus den oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein erhöhtes Verzerrungspotential

**Studie: BLISS-52**

Tabelle 4-374 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie BLISS-52

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Modul 4A Belimumab Dossier	A

**A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:****Einstufung als randomisierte Studie**

**ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

**nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

---

**für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

**ja**  **unklar**  **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen**

**ja**  **unklar**  **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

**für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)**

**ja**  **unklar**  **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**

ja  unklar

**nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**

Patient:

ja  unklar  nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

ja  unklar

**nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

ja  unklar  nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja  nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene  
(ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

**niedrig**       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

---

---

**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**

**Endpunkt:** Systemic Lupus Erythematosus Responder Index (SRI)

13. Verblindung der Endpunkterheber

**ja**       **unklar**       **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

14. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

**ja**       **unklar**       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

15. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

**ja**       **unklar**       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

16. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja     nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts  
(ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

---

**Endpunkt:** British Isles Lupus Assessment Group (BILAG)-2004-Index

21. Verblindung der Endpunkterheber

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

22. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

23. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

24. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja     nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts  
(ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

**Endpunkt: Systemischer Lupus Erythematoses Krankheitsaktivitäts-Index (SLEDAI)-2K**

17. Verblindung der Endpunkterheber

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

18. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

19. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

20. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja     nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts  
(ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig       hochBegründung für die Einstufung:

---

**Endpunkt:** Globale Einschätzung des Gesundheitszustandes durch die ÄrztIn (PGA) VAS

## 17. Verblindung der Endpunkterheber

 ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

## 18. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

 ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

## 19. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

 ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

## 20. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

 ja       neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts  
(ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**



niedrig  hoch

Begründung für die Einstufung:

---

**Endpunkt: Krankheitsschübe**

13. Verblindung der Endpunkterheber

ja  unklar  nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

14. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja  unklar  nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

15. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja  unklar  nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

16. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja  nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts  
(ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig  hoch

Begründung für die Einstufung:

---

**Endpunkt: Kortikosteroid-Reduktion**

13. Verblindung der Endpunkterheber

 **ja**     **unklar**     **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

14. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

 **ja**     **unklar**     **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

15. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

 **ja**     **unklar**     **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

16. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

 **ja**     **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts  
(ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** **niedrig**     **hoch**Begründung für die Einstufung:

---

**Endpunkt: Fatigue (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue (FACIT-F))**

## 13. Verblindung der Endpunkterheber

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

## 14. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

## 15. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

## 16. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

**ja**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts  
(ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

**niedrig**     **hoch**

Begründung für die Einstufung:

---

**Endpunkt: EuroQol-5-Dimensionen-Fragebogen (EQ-5D) VAS**

## 13. Verblindung der Endpunkterheber

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

14. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

15. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

16. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

**ja**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts  
(ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

**niedrig**     **hoch**

Begründung für die Einstufung:

---

**Endpunkt:** Short Form 36 (SF-36)

13. Verblindung der Endpunkterheber

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

14. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

15. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

16. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

**ja**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts  
(ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

**niedrig**     **hoch**

Begründung für die Einstufung:

---

**Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**

17. Verblindung der Endpunkterheber

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

18. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

19. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

20. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja     nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts  
(ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

**Studie: BLISS-76**

Tabelle 4-375 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie BLISS-76

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Modul 4A Belimumab Dossier	A

**A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:****Einstufung als randomisierte Studie**

**ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

**nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

5.

**für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

**ja**  **unklar**  **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen**

**ja**  **unklar**  **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

**für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)**

**ja**  **unklar**  **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**

ja  unklar

**nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**

Patient:

ja  unklar  nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

ja  unklar

**nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

ja  unklar  nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja  nein



Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene  
(ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

**niedrig**       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

---

---

**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**

**Endpunkt:** Systemic Lupus Erythematosus Responder Index (SRI)

17. Verblindung der Endpunkterheber

**ja**       **unklar**       **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

18. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

**ja**       **unklar**       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

19. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

**ja**       **unklar**       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

20. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja     nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts  
(ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

---

**Endpunkt:** British Isles Lupus Assessment Group (BILAG)-2004-Index

25. Verblindung der Endpunkterheber

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

26. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

27. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

28. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

**ja**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts  
(ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

**Endpunkt: Systemischer Lupus Erythematoses Krankheitsaktivitäts-Index (SLEDAI)-2K**

21. Verblindung der Endpunkterheber

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

22. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

23. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

24. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

**ja**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts  
(ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig       hochBegründung für die Einstufung:

---

**Endpunkt:** Globale Einschätzung des Gesundheitszustandes durch die ÄrztIn (PGA) VAS

## 21. Verblindung der Endpunkterheber

 ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

## 22. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

 ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

## 23. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

 ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

## 24. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

 ja       neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts  
(ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig  hoch

Begründung für die Einstufung:

---

**Endpunkt: Krankheitsschübe**

17. Verblindung der Endpunkterheber

ja  unklar  nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

18. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja  unklar  nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

19. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja  unklar  nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

20. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja  nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts  
(ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig  hoch

Begründung für die Einstufung:

---

**Endpunkt:** Orale kortikosteroid (OCS)-Dosis

17. Verblindung der Endpunkterheber

 **ja**     **unklar**     **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

18. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

 **ja**     **unklar**     **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

19. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

 **ja**     **unklar**     **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

20. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

 **ja**     **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts  
(ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** **niedrig**     **hoch**Begründung für die Einstufung:

---

**Endpunkt:** Fatigue (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue (FACIT-F))

## 17. Verblindung der Endpunkterheber

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

## 18. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

## 19. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

## 20. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

**ja**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts  
(ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

**niedrig**     **hoch**

Begründung für die Einstufung:

---

**Endpunkt: EuroQol-5-Dimensionen-Fragebogen (EQ-5D) VAS**

## 17. Verblindung der Endpunkterheber

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

18. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

19. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

20. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja     nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts  
(ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

**Endpunkt: Short Form 36 (SF-36)**

17. Verblindung der Endpunkterheber

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

18. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips



**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

19. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

20. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

**ja**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts  
(ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

**niedrig**     **hoch**

Begründung für die Einstufung:

---

**Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**

21. Verblindung der Endpunkterheber

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

22. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

23. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

24. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja     nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts  
(ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

### **Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)**

*Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).*

#### **A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**

##### **Einstufung als randomisierte Studie**

**ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

**nein:** Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

---

---

1.

##### **für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

**ja:** Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

**unklar:** Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

**nein:** Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen**

**ja:** Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

**unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

**nein:** Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

2.

**für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)**

**ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierte Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

**unklar:** Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.

**nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**

**ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.

- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

**unklar:** Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

**nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

### 3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

- ja:** Die Patienten waren verblindet.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

#### **behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

**ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

**unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

**nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

#### 4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.
- Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.
- Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.
- Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.

*Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter*

- Subgruppen
- Zeitpunkte/-räume
- Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)
- Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)
- Cut-off-points bei Dichotomisierung
- statistischer Verfahren

*Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:*

- Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).
- Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.  
Zulässige Gründe sind:
  - erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung
  - Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe

- geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben
- Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.
- Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.

*Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.*

**ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

**unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

**nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
- Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).

- Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.
- Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
- Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

- ja  
 nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

*Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.*

**niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

**hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

---

---

**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**

*Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).*

**Endpunkt:** \_\_\_\_\_

1. Verblindung der Endpunkterheber



*Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.*

*In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.*

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

## 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

*Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.*

**ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).

- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

**unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

**nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

*Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!*

**ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

**unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

**nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

*z. B.*

- relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen
- unplausible Angaben
- Anwendung inadäquater statistischer Verfahren

ja

**nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

*Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.*

**niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

**hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

---

---