

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

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

Vorgang: Belimumab

Stand: September 2018

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

Belimumab zur Behandlung des Systemischen Lupus Erythematoses (SLE)

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	<i>siehe Übersicht II</i> Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	Nicht angezeigt
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	Belimumab (Beschluss nach § 35a SGB V vom 02.08.2012) Beschluss zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage VI – Off-Label-Use Mycophenolatmofetil/Mycophenolensäure bei Lupusnephritis (Beschluss vom 11.04.2017)
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	<i>Siehe systematische Literaturrecherche</i>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Belimumab Benlysta®	<p>Geplantes Anwendungsgebiet laut Beratungsanforderung: Benlysta ist angezeigt als Zusatztherapie bei Patienten ab 5 Jahren mit aktivem, Autoantikörper-positiven systemischen Lupus erythematodes (SLE), die trotz Standardtherapie eine hohe Krankheitsaktivität (z. B. positiver Test auf Anti-dsDNA-Antikörper und niedriges Komplement) aufweisen.</p> <p>(Bereits zugelassen: Benlysta ist indiziert als Zusatztherapie bei erwachsenen Patienten mit aktivem, Autoantikörper-positiven systemischen Lupus erythematodes (SLE), die trotz Standardtherapie eine hohe Krankheitsaktivität (z.B. positiver Test auf Anti-dsDNA-Antikörper und niedriges Komplement) aufweisen)</p>
Antimalariamittel	
Chloroquin Resochin®	Systemischer Lupus erythematodes.
Hydroxychloroquin Quensyl®	Systemischer Lupus erythematodes
NSAID – u.a. Indometacin; Ibuprofen	
Indometacin Indomet- ratiopharm®	Symptomatische Behandlung von Schmerz und Entzündung bei <ul style="list-style-type: none"> • akuten Arthritiden (einschließlich Gichtanfall)
Ibuprofen Ibuprofen STADA®	<p>Symptomatische Behandlung von Schmerz und Entzündung bei</p> <ul style="list-style-type: none"> • akuten Arthritiden (einschließlich Gichtanfall) <p>Sonstige Hinweise Ibuprofen STADA® sollte nur unter strenger Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses angewendet werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • bei systemischem Lupus erythematodes (SLE) [...]

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Glucocorticoide – u.a. Prednisolon, Prednison, Betametason

Prednisolon Prednisolon- ratiopharm®	Erkrankungen der Haut und Schleimhäute, die aufgrund ihres Schweregrades und/oder Ausdehnung bzw. Systembeteiligung nicht oder nicht ausreichend mit topischen Glucocorticoiden behandelt werden können. Dazu gehören: <ul style="list-style-type: none">- Autoimmunerkrankungen: z. B. [...] chronisch discoider und subakut cutaner Lupus erythematodes (DS: b –a) aktive Phasen von rheumatischen Systemerkrankungen (DS: a, b): systemischer Lupus erythematodes, [...]
Betamethason CELESTAMINE®	Orale Anfangsbehandlung von Autoimmunerkrankungen wie systemischer Lupus erythematodes (insbesondere viszerale Formen). Dosierung: Aktive Phasen von rheumatischen Systemerkrankungen: Systemischer Lupus erythematodes 6–15 mg/Tag.

Immunsuppressiva

Azathioprin Azathioprin- ratiopharm®	Azathioprin ist in Fällen der folgenden Erkrankungen bei Patienten, die Steroide nicht vertragen, die steroidabhängig sind oder bei denen trotz hochdosierter Behandlung mit Steroiden keine ausreichende oder nachhaltige therapeutische Wirkung erzielt werden kann, angezeigt: <ul style="list-style-type: none">- systemischer Lupus erythematodes.
--	---

Zytostatika

Cyclophosphamid Endoxan®	Bedrohlich verlaufende „Autoimmunkrankheiten“: Schwere, progrediente Formen von Lupus Nephritis und Wegener-Granulomatose. Eine Behandlung von Lupus Nephritis und Wegener-Granulomatose mit Endoxan® sollte nur durch Ärzte erfolgen, die über spezielle Erfahrungen zu den Krankheitsbildern und zu Endoxan® verfügen.
-----------------------------	---

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen, Stand Juli 2018



Abteilung Fachberatung Medizin

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

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

Vorgang: Belimumab

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 27. August 2018

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis 7

1 Indikation 8

2 Systematische Recherche 8

3 Ergebnisse 9

3.1 IQWiG Berichte/G-BA Beschlüsse 9

3.2 Cochrane Reviews 11

3.3 Systematische Reviews 12

3.4 Leitlinien 13

3.5 Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren 17

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie 18

Referenzen 19

Anhang 20

Abkürzungsverzeichnis

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
DAHTA	DAHTA Datenbank
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
NGC	National Guideline Clearinghouse
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Benlysta ist angezeigt als Zusatztherapie bei pädiatrischen Patienten ab 5 Jahren mit aktivem, Autoantikörper-positiven systemischen Lupus erythematoses (SLE).

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *systemischer Lupus erythematoses (SLE)* durchgeführt. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed), AWMF, G-BA, GIN, IQWiG, NICE, SIGN, TRIP, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien.

Die Erstrecherche wurde am 08.02.2018 durchgeführt, die Folgerecherche am 02.08.2018. Die Recherchestrategie der Erstrecherche wurde für die Folgerecherche übernommen und der Suchzeitraum jeweils auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt. Die letzte Suchstrategie ist am Ende der Synopse detailliert dargestellt.

Die Recherchen ergaben insgesamt 895 Quellen, die in einem zweistufigen Screening-Verfahren nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Es wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen und nur die Quellen der letzten 5 Jahre berücksichtigt. 3 Quellen wurden in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen.

3 Ergebnisse

3.1 IQWiG Berichte/G-BA Beschlüsse

G-BA, 2012 [2].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V. Geltende Fassung zum Wirkstoff Belimumab mit Beschluss vom 2. August 2012.

Anwendungsgebiet

Benlysta® ist indiziert als Zusatztherapie bei erwachsenen Patienten mit aktivem, Autoantikörper-positiven systemischen Lupus erythematoses (SLE), die trotz Standardtherapie eine hohe Krankheitsaktivität (z.B. positiver Test auf Anti-dsDNA-Antikörper und niedriges Komplement) aufweisen.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

optimierte Standardtherapie (Chloroquin/Hydroxychloroquin, nichtsteroidale Antirheumatika (NSAIDs), Glukokortikoide, Azathioprin, ggf. Cyclophosphamid) unter Berücksichtigung der zugelassenen Dosierungen und des jeweiligen Zulassungsstatus der Wirkstoffe.

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis

Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

G-BA, 2017 [1].

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage VI – Off-Label-Use: Mycophenolatmofetil/Mycophenolensäure bei Lupusnephritis.

Fazit

I. Der Anlage VI der Arzneimittel-Richtlinie wird in Teil A eine Nummer XXVIII Mycophenolatmofetil / Mycophenolensäure als Induktionstherapie / als Erhaltungstherapie bei Lupusnephritis wie folgt angefügt:

„1. Hinweise zur Anwendung von Mycophenolatmofetil/Mycophenolensäure als Induktionstherapie / als Erhaltungstherapie bei Lupusnephritis gemäß § 30 Absatz 2 AM-RL:

a) Nicht zugelassenes Anwendungsgebiet (Off-Label-Indikation): Induktionstherapie / Erhaltungstherapie des Lupusnephritis

b) Behandlungsziel: Das Behandlungsziel der Induktionstherapie ist das Erreichen einer renalen Remission, da diese langfristig mit einem günstigeren Verlauf (insbesondere einem geringeren Risiko für eine terminale Niereninsuffizienz sowie Tod) assoziiert ist.

Das Therapieziel in der Erhaltungstherapie ist die langfristige Unterdrückung der autoimmunen Entzündung (Schubreduktion) mit Erhalt der Nierenfunktion.

Neben der Effektivität ist die Vermeidung von Nebenwirkungen ein weiteres relevantes Therapieziel.

c) Folgende Wirkstoffe sind zugelassen: Eine Zulassung für „Systemischen Lupus erythematodes“ bzw. explizit für „progrediente Formen von Lupusnephritis“ besitzen:

Cyclophosphamid („zur Behandlung bedrohlich verlaufenden „Autoimmunkrankheiten“ wie [...] schwere, progrediente Formen von Lupusnephritis“)

Azathioprin

Chloroquin

Hydroxychloroquin

Prednisolon

Methylprednisolon

Betamethasonacetat / Betamethasondihydrogenphosphat-Dinatrium Dexamethason

Triamcinolon

Dapson

Belimumab

3.2 Cochrane Reviews

Es konnten keine relevanten CR im vorliegenden AWG identifiziert werden.

3.3 Systematische Reviews

Es konnten keine relevanten SR im vorliegenden AWG identifiziert werden.

3.4 Leitlinien

Groot N et al., 2017 [3].

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

Leitlinienorganisation/Fragestellung

SHARE is a European Union (EU)-funded project.

Here, the SHARE recommendations for LN are presented. These recommendations will support clinicians caring for children with or without suspected LN in carrying out a stepwise diagnostic process and guide them in treatment decision-making.

Methodik

Grundlage der Leitlinie:

A systematic literature search, based on specific research questions was performed in the electronic databases PubMed/MEDLINE, EMBASE and Cochrane in July 2013.

Recherche/Suchzeitraum:

- 06/2013

LoE/GoR:

- 1B: randomised controlled study;
 - 2A: controlled study without randomisation
 - 2B: quasi-experimental study
- and for treatment studies:
- 1A: meta-analysis of randomised controlled trial
 - B: based on level 2 or extrapolated from level 1
 - C: based on level 3 or extrapolated from level 1 or 2
 - D: based on level 4 or extrapolated from level 3 or 4 expert opinion

Agreement indicates % of experts agreeing on the recommendation during the final voting round of the consensus meeting; for diagnostic and observational studies: 1A, meta-analysis of cohort studies; L, level of evidence; S, strength of recommendation: A, based on level 1 evidence; 3, descriptive study; 4, expert opinion.

*This statement is based on the EULAR recommendations for adults with SLE.

Empfehlungen

Recommendations for LN—treatment

Treatment - general

1. Immunosuppressive treatment should be guided by a diagnostic renal biopsy*. [L: 3, S: C, Agreement (%): 100]
2. Partial renal response† should be achieved preferably by 6 months but no later than 12 months following initiation of treatment*. [L: 3, S: C, Agreement (%): 100]
3. Treatment should aim for complete renal response with UP:CR<50 mg/mmol and normal or near-normal renal function (within 10% of normal GFR)*. [L: 3, S: C, Agreement (%): 100]
4. In case of LN with proteinuria, ACE-inhibitors or ARBs should be considered as additional treatment. Combined use of ACE inhibitors and ARBs should be guided by paediatric nephrologists. [L: 3, S: C, Agreement (%): 100]

5. Where biopsy is not possible, patients with nephrotic syndrome, hypertension and impaired renal function should be treated as if it were class IV LN. [L: 3, S: C, Agreement (%): 100]

Treatment - class I LN

6. Low-dose prednisone (<0.5 mg/kg/day) could be considered in class I LN, although treatment choice should be guided mainly by other clinical features. [L: 3, S: C, Agreement (%): 100]
7. For the treatment of class I LN alone, adding a DMARD is not necessary. [L: 3, S: C, Agreement (%): 100]

Treatment - class II LN

8. First-line treatment of class II LN should be prednisone (with a starting dose of 0.25–0.5 mg/kg/day, with a maximum of 30 mg/day) tapering over a total duration of 3–6 months. [L: 3, S: C, Agreement (%): 100]
9. For the treatment of active class II LN, a DMARD is necessary in persistent proteinuria‡ and/or when failing to taper corticosteroids after 3 months of low-dose prednisone §. [L: 3, S: C, Agreement (%): 100]

Treatment—class III/IV LN with or without class V LN

10. First choice of induction treatment of class III or IV LN should be MMF or intravenous CYC, in combination with corticosteroids. [L: 3, S: C, Agreement (%): 93]
11. First choice of maintenance treatment of class III or IV LN should be MMF or AZA. [L: 3, S: C, Agreement (%): 100]
12. Although specific paediatric data are lacking, maintenance treatment for class III and IV LN should be administered for at least 3 years. [L: 4, S: D, Agreement (%): 100]
13. When poor compliance is suspected while treating class III and IV LN, treatment with intravenous CYC should be considered. [L:4, S:D, Agreement (%): 100]

Treatment—class V LN

14. In pure class V LN, MMF in combination with oral prednisone (0.5 mg/kg/day) may be used as initial treatment based on better efficacy/toxicity ratio. CYC, CNI (ciclosporin or tacrolimus) or rituximab are recommended as alternative options or for nonresponders*. [L:3, S:C, Agreement (%): 100]
15. In class V LN the first choice of maintenance treatment should be MMF or AZA*. [L: 3, S: C, Agreement (%): 100]

Treatment—flares and refractory disease

16. For a mild flare of class III/IV or V LN, the dose of prednisone should be increased, and a switch of DMARD should be considered. [L: 4, S: D, Agreement (%): 100]
17. In case of severe disease+, intravenous methylprednisolone pulses and high-dose prednisone (initially 1–2 mg/kg/day, gradually weaned) should be added to the treatment of LN. [L:3, S:C, Agreement (%): 100]
18. In refractory class III/IV with or without class V LN, either because of lack of effect or in case of a partial response‡, treatment should be changed to another therapeutic agent, for example, MMF, intravenous CYC or rituximab. However, treatment adherence must be assessed and current treatment must be optimised before this switch. [L:3, S:C, Agreement (%): 100]
19. In refractory cases of class III and IV with or without class V LN, rituximab should be considered as induction/maintenance treatment in combination with another DMARD. [L:3, S:C, Agreement (%): 100]
20. CNI (ciclosporin or tacrolimus) can be considered as a treatment option of LN in selected cases, with the consideration of potential nephrotoxicity*. [L: 3, S: C, Agreement (%): 100]

Referenzen aus Leitlinien

29 Ataei N, Haydarpour M, Madani A, et al. Outcome of lupus nephritis in Iranian children: prognostic significance of certain features. *Pediatr Nephrol* 2008;23:749–55.

- 30 Emre S, Bilge I, Sirin A, et al. Lupus nephritis in children: prognostic significance of clinicopathological findings. [Nephron](#) 2001;87:118–26.
- 31 Hobbs DJ, Barletta G-M, Rajpal JS, et al. Severe paediatric systemic lupus erythematosus nephritis--a single-centre experience. [Nephrol Dial Transplant](#) 2010;25:457–63.
- 32 Austin HA, Illei GG, Braun MJ, et al. Randomized, controlled trial of prednisone, cyclophosphamide, and cyclosporine in lupus membranous nephropathy. [J Am Soc Nephrol](#) 2009;20:901–11.
- 33 Radhakrishnan J, Moutzouris D-A, Ginzler EM, et al. Mycophenolate mofetil and intravenous cyclophosphamide are similar as induction therapy for class V lupus nephritis. [Kidney Int](#) 2010;77:152–60.
- 34 Mercadal L, et al. Factors affecting outcome and prognosis in membranous lupus nephropathy. [Nephrology Dialysis Transplantation](#) 2002;17:1771–8.
- 35 Mok CC, Ying KY, Lau CS, et al. Treatment of pure membranous lupus nephropathy with prednisone and azathioprine: an open-label trial. [American Journal of Kidney Diseases](#) 2004;43:269–76.
- 36 Sloan RP, Schwartz MM, Korbet SM, et al. Long-term outcome in systemic lupus erythematosus membranous glomerulonephritis. Lupus Nephritis Collaborative Study Group. [J Am Soc Nephrol](#) 1996;7:299–305.
- 37 Kanda H, Kubo K, Tateishi S, et al. Antiproteinuric effect of ARB in lupus nephritis patients with persistent proteinuria despite immunosuppressive therapy. [Lupus](#) 2005;14:288–92.
- 38 Tse KC, Li FK, Tang S, et al. Angiotensin inhibition or blockade for the treatment of patients with quiescent lupus nephritis and persistent proteinuria. [Lupus](#) 2005;14:947–52.
- 39 Mok CC, Cheung TT, Lo WH. Minimal mesangial lupus nephritis: a systematic review. [Scand J Rheumatol](#) 2010;39:181–9.
- 40 Marks SD, Shah V, Pilkington C, et al. Renal tubular dysfunction in children with systemic lupus erythematosus. [Pediatric Nephrology](#) 2005;20:141–8.
- 41 Han TS, Schwartz MM, Lewis EJ. Association of glomerular podocytopathy and nephrotic proteinuria in mesangial lupus nephritis. [Lupus](#) 2006;15:71–5.
- 42 Hertig A, Droz D, Lesavre P, et al. SLE and idiopathic nephrotic syndrome: Coincidence or not? [American Journal of Kidney Diseases](#) 2002;40:1179–84.
- 43 Taheri S, Beiraghdar F. Lupus nephritis in Iranian children: a review of 60 patients. [Ren Fail](#) 2011;33:499–505.
- 44 Tanaka H, Oki E, Tsuruga K, et al. Management of young patients with lupus nephritis using tacrolimus administered as a single daily dose. [Clin Nephrol](#) 2009;72:430–6.
- 45 Trachana M, Koutsonikoli A, Farmaki E, et al. Safety and efficacy of Rituximab in refractory pediatric systemic lupus erythematosus nephritis: a single-center experience of Northern Greece. [Rheumatol Int](#) 2013;33:809–13.
- 46 Ruggiero B, Vivarelli M, Gianviti A, et al. Lupus nephritis in children and adolescents: results of the Italian Collaborative Study. [Nephrol Dial Transplant](#) 2013;28:1487–96.
- 47 Bogdanović R, Nikolić V, Pašić S, et al. Lupus nephritis in childhood: a review of 53 patients followed at a single center. [Pediatr Nephrol](#) 2004;19:36–44.
- 48 Khoo JJ, Pee S, Thevarajah B, Yap YC, Chin CK. Lupus nephritis in children in Malaysia. [J Paediatr Child Health](#) 2005;41(1-2):31–5.
- 49 Lee BS, Cho HY, Kim EJ, et al. Clinical outcomes of childhood lupus nephritis: a single center's experience. [Pediatr Nephrol](#) 2006;22:222–31.
- 50 Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D, et al. Immunosuppressive therapy in lupus nephritis: The Euro-Lupus Nephritis Trial, a randomized trial of low-dose versus high-dose intravenous cyclophosphamide. [Arthritis & Rheumatism](#) 2002;46:2121–31.
- 51 Ginzler EM, Dooley MA, Aranow C, et al. Mycophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide for lupus nephritis. [N Engl J Med Overseas Ed](#) 2005;353:2219–28.
- 52 Palmer SC, Tunnicliffe DJ, Singh-Grewal D, et al. Induction and maintenance immunosuppression treatment of proliferative lupus nephritis: a network meta-analysis of randomized trials. [Am J Kidney Dis](#) 2017.
- 53 Askenazi D, Myones B, Kamdar A, et al. Outcomes of children with proliferative lupus nephritis: the role of protocol renal biopsy. [Pediatr Nephrol](#) 2007;22:981–6.
- 54 Baqi N, Moazami S, Singh A, et al. Lupus nephritis in children: a longitudinal study of prognostic factors and therapy. [J Am Soc Nephrol](#) 1996;7:924–9.
- 55 Barbano G, Gusmano R, Damasio B, et al. Childhood-onset lupus nephritis: a single-center experience of pulse intravenous cyclophosphamide therapy. [J Nephrol](#) 2002;15:123–9.
- 56 Baskin E, Ozen S, Cakar N, et al. The use of low-dose cyclophosphamide followed by AZA/MMF treatment in childhood lupus nephritis. [Pediatr Nephrol](#) 2010;25:111–7.
- 57 Benseler SM, Bargman JM, Feldman BM, et al. Acute renal failure in paediatric systemic lupus erythematosus: treatment and outcome. [Rheumatology](#) 2009;48:176–82.
- 58 Chiu S-J, Ou L-S, Tsai T-L, et al. Sequential evaluation of clinical and laboratory changes amongst children suffering from lupus nephritis during intermittent intravenous cyclophosphamide therapy. [Clin Rheumatol](#) 2006;25:515–9.
- 59 Hagelberg S, Lee Y, Bargman J, et al. Long-term follow up of childhood lupus nephritis. [J Rheumatol](#) 2002;29:2635–42.
- 60 Lau KK, Ault BH, Jones DP, et al. Induction therapy for pediatric focal proliferative lupus nephritis: cyclophosphamide versus mycophenolate mofetil. [Journal of Pediatric Health Care](#) 2008;22:282–8.
- 61 Lehman TJA, Sherry DD, Wagner-Weiner L, et al. Intermittent intravenous cyclophosphamide therapy for lupus nephritis. [J Pediatr](#) 1989;114:1055–60.
- 62 Buratti S, Szer IS, Spencer CH, et al. Mycophenolate mofetil treatment of severe renal disease in pediatric onset systemic lupus erythematosus. [J Rheumatol](#) 2001;28:2103–8.
- 63 Aragon E, Chan YH, Ng KH, Kh N, et al. Good outcomes with mycophenolatecyclosporine-based induction protocol in children with severe proliferative lupus nephritis. [Lupus](#) 2010;19:965–73.
- 64 Tamirou F, D'Cruz D, Sangle S, et al. Long-term follow-up of the MAINTAIN Nephritis Trial, comparing azathioprine and mycophenolate mofetil as maintenance therapy of lupus nephritis. [Ann Rheum Dis](#) 2016;75:526–31.
- 65 Dooley MA, Jayne D, Ginzler EM, et al. Mycophenolate versus Azathioprine as Maintenance Therapy for Lupus Nephritis. [N Engl J Med Overseas Ed](#) 2011;365:1886–95.
- 66 Appel GB, Contreras G, Dooley MA, et al. Mycophenolate versus azathioprine as maintenance therapy for lupus nephritis. [J Am Soc Nephrol](#) 2009;20:1103–12.

- 67 Vachvanichsanong P, Dissaneewate P, McNeil E. Intravenous cyclophosphamide combined with steroids in pediatric onset severe lupus nephritis. *Int Urol Nephrol* 2013;45:1301–8.
- 68 Vachvanichsanong P, Dissaneewate P, Winn T. Intravenous cyclophosphamide for lupus nephritis in Thai children. *Scand J Rheumatol* 2004;33:339–42.
- 69 Tamirou F, Husson SN, Gruson D, et al. Brief Report: The Euro-Lupus Low-Dose Intravenous Cyclophosphamide Regimen Does Not Impact the Ovarian Reserve, as Measured by Serum Levels of Anti-Müllerian Hormone. *Arthritis Rheumatol* 2017;69:1267–71.
- 70 Henderson LK, Masson P, Craig JC, et al. Induction and maintenance treatment of proliferative lupus nephritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Kidney Dis* 2013;61:74–87.
- 71 Houssiau FA, D'Cruz D, Sangle S, et al. Azathioprine versus mycophenolate mofetil for long-term immunosuppression in lupus nephritis: results from the MAINTAIN Nephritis Trial. *Ann Rheum Dis* 2010;69:2083–9.
- 72 Demircin G, Oner A, Erdoğan Ozlem, et al. Long-term efficacy and safety of quadruple therapy in childhood diffuse proliferative lupus nephritis. *Ren Fail* 2008;30:603–9.
- 73 Pereira T, Abitbol CL, Seeherunvong W, et al. Three decades of progress in treating childhood-onset lupus nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:2192–9.
- 74 Brunner HI, Bishnoi A, Barron AC, et al. Disease outcomes and ovarian function of childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2006;15:198–206.
- 75 Hahn BH, McMahon MA, Wilkinson A, et al. American College of Rheumatology guidelines for screening, treatment, and management of lupus nephritis. *Arthritis Care Res* 2012;64:797–808.
- 76 Renal Disease Subcommittee of the American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Systemic Lupus Erythematosus Response Criteria. The American College of Rheumatology response criteria for proliferative and membranous renal disease in systemic lupus erythematosus clinical trials. *Arthritis Rheum* 2006;54:421–32.
- 77 Hugle B, Silverman ED, Tyrrell PN, et al. Presentation and outcome of paediatric membranous non-proliferative lupus nephritis. *Pediatr Nephrol* 2015;30:113–21.
- 78 Koneru S, Kocharla L, Higgins GC, et al. Adherence to medications in systemic lupus erythematosus. *J Clin Rheumatol* 2008;14:195–201.
- 79 M. R. Adherence to Pediatric Medical Regimens. Handbook of Child Psychology and Developmental Science. 7 edn. New York: John Wiley & Sons Inc, 2010:596.
- 80 Rojas-Serrano J, Cardiel MH. Lupus patients in an emergency unit. Causes of consultation, hospitalization and outcome. A cohort study. *Lupus* 2000;9:601–6.
- 81 Uribe AG, Alarcon GS, Sanchez ML, et al. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups. XVIII. Factors predictive of poor compliance with study visits. *Arthritis Care Res* 2004;51:258–63.
- 82 Elmougy A, Sarhan A, Hammad A, et al. Lupus nephritis in Egyptian children: a 16-year experience. *J Nephrol* 2015;28:557–62.
- 83 Srivastava P, Abujam B, Misra R, et al. Outcome of lupus nephritis in childhood onset SLE in North and Central India: single-centre experience over 25 years. *Lupus* 2016;25:547–57.
- 84 Merrill JT, Neuwelt CM, Wallace DJ, et al. Efficacy and safety of rituximab in moderately-to-severely active systemic lupus erythematosus: The randomized, double-blind, phase iii systemic lupus erythematosus evaluation of rituximab trial. *Arthritis & Rheumatism* 2010;62:222–33.
- 85 Rovin BH, Furie R, Latinis K, et al. Efficacy and safety of rituximab in patients with active proliferative lupus nephritis: The lupus nephritis assessment with rituximab study. *Arthritis & Rheumatism* 2012;64:1215–26.
- 86 Weidenbusch M, Rommele C, Schrottler A, et al. Beyond the LUNAR trial. Efficacy of rituximab in refractory lupus nephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2013;28:106–11.
- 87 Bang S-Y, Lee CK, Kang YM, et al. Multicenter retrospective analysis of the effectiveness and safety of rituximab in Korean patients with refractory systemic lupus erythematosus. *Autoimmune Dis* 2012;2012:1–6.
- 88 Watson L, Beresford MW, Maynes C, et al. The indications, efficacy and adverse events of rituximab in a large cohort of patients with juvenile-onset SLE. *Lupus* 2015;24:10–17.
- 89 Nakamura T, Nozu K, Iijima K, et al. Association of cumulative cyclosporine dose with its irreversible nephrotoxicity in Japanese patients with pediatric-onset autoimmune diseases. *Biol Pharm Bull* 2007;30:2371–5.
- 90 Foster HE, Minden K, Clemente D, et al. EULAR/PRÉS standards and recommendations for the transitional care of young people with juvenile-onset rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2017;76:639–46.

3.5 Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren

Es konnten keine relevanten ergänzenden Dokumente anderer Organisationen im vorliegenden **AWG** identifiziert werden.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment Database) am 01.08.2018

#	Suchfrage
1	[mh "Lupus Erythematosus, Systemic"]
2	(lupus or glomerulonephriti* or (libman next sacks)):ti,ab,kw
3	#1 or #2
4	#4 Publication Year from 2013 to 2018

SR, HTAs in Medline (PubMed) am 01.08.2018

#	Suchfrage
1	lupus erythematosus, systemic[mh]
2	(lupus[ti/ab]) AND (((erythemato*[ti/ab]) OR sle[ti/ab]) OR nephriti*[ti/ab]) OR glomerulonephriti*[ti/ab])
3	libman sacks[ti/ab]
4	#1 OR #2 OR #3
5	(#4) AND ((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Technical Report[ptyp]) OR (((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab]))) OR ((((((((((HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab] OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab] OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab]))) OR (((review*[tiab] OR overview*[tiab]) AND ((evidence[tiab] AND based[tiab])))))
6	((#5) AND ("2013/08/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))

Leitlinien in Medline (PubMed) am 01.08.2018

#	Suchfrage
1	lupus erythematosus, systemic[mh]
2	(lupus[ti/ab]) AND (((erythemato*[ti/ab]) OR sle[ti/ab]) OR nephriti*[ti/ab]) OR glomerulonephriti*[ti/ab])
3	libman sacks[ti/ab]
4	#1 OR #2 OR #3
5	(#4) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
6	((#5) AND ("2013/08/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[MeSH] AND animals[MeSH:noexp])) NOT ("The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]))

Referenzen

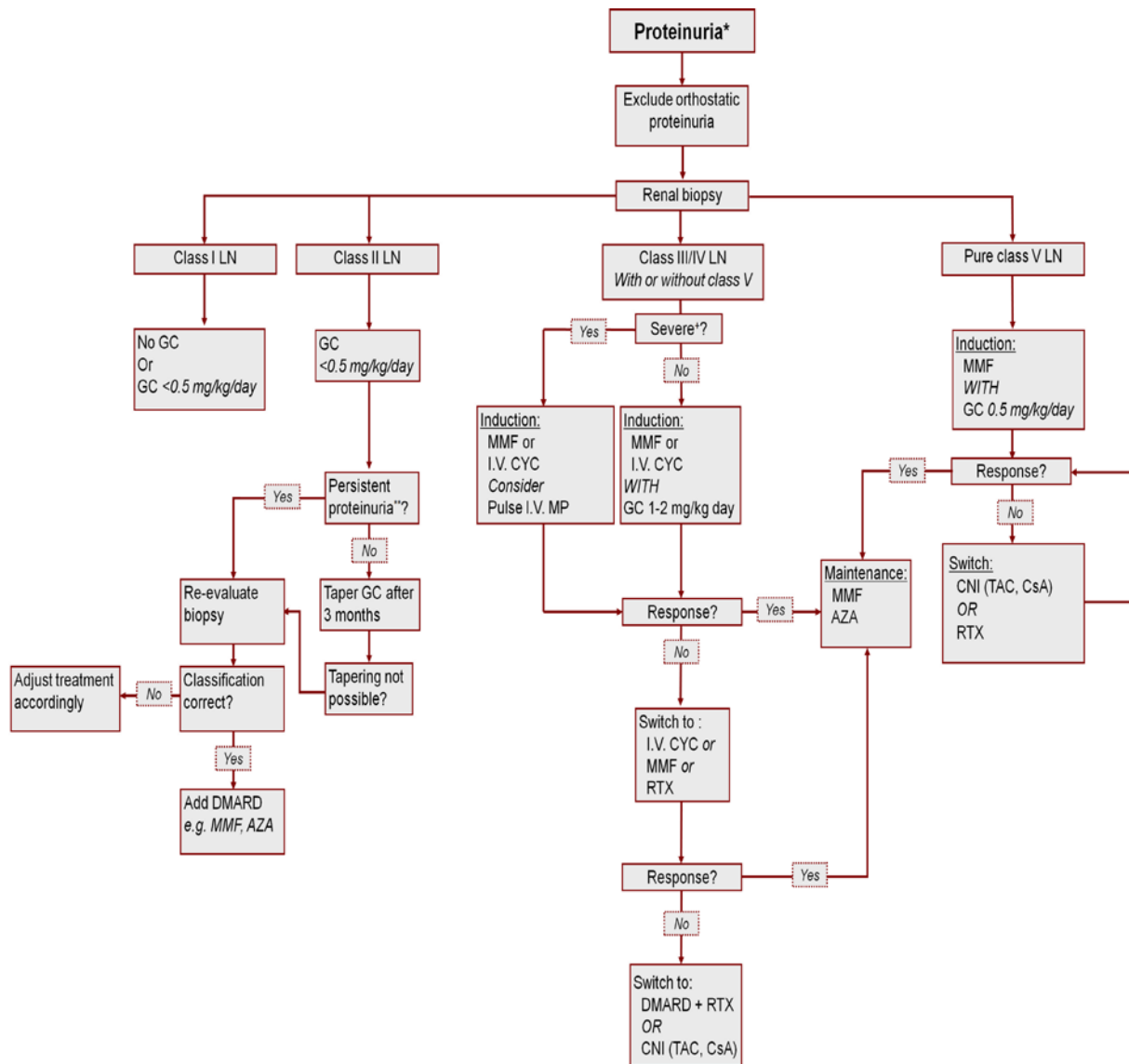
1. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage VI: Off-Label-Use. Beschluss zu Mycophenolatmofetil/Mycophenolensäure bei Lupusnephritis vom 21. September 2017 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2017. [Zugriff: 02.08.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3060/2017-09-21_AM-RL-VI_Mycophenolatmofetil-Mycophenolensaure-Lupusnephritis_BAnz.pdf.
2. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V. Geltende Fassung zum Wirkstoff Belimumab mit Beschluss vom 2. August 2012 [online]. Berlin (GER): GBA; 2012. [Zugriff: 02.08.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-7/2012-08-02_Geltende-Fassung_Belimumab_D-012.pdf.
3. **Groot N, de Graeff N, Marks SD, Brogan P, Avcin T, Bader-Meunier B, et al.** European evidence-based recommendations for the diagnosis and treatment of childhood-onset lupus nephritis: the SHARE initiative. *Ann Rheum Dis* 2017;76(12):1965-1973.

Anhang

Groot N et al., 2017 [3].

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

Abbildung 1: Treatment strategies for the different classes of LN definitions



*proteinuria: 0.5 g/24 hour or UP:CR >50 mg/mmol in a urine sample; **persistent proteinuria: presence of proteinuria for >3 months; DMARD: MMF, AZA, CNI, intravenous CYC; +severe disease, eg, impaired eGFR, estimated glomerular filtration rate (<80 mL/min/1.73 m²), nephrotic range proteinuria (>1 g/m²/day), biopsy-proven crescentic glomerulonephritis.

AZA, azathioprine; CNI, calcineurin inhibitors; CsA, ciclosporin; CYC, cyclophosphamide; DMARD, disease-modifying antirheumatic drug; GC, corticosteroids; LN, lupus nephritis as classified by the ISN/RPS 2003 classification system; MMF, mycophenolate mofetil; MP, methylprednisolone; RTX, rituximab; TAC, tacrolimus.