

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Anifrolumab (Saphnelo[®])

AstraZeneca

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 24.03.2022

Inhaltsverzeichnis

| | Seite |
|---|----------|
| Tabellenverzeichnis | 2 |
| Abbildungsverzeichnis | 3 |
| Abkürzungsverzeichnis..... | 4 |
| 1.1 Administrative Informationen..... | 7 |
| 1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel | 8 |
| 1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels..... | 9 |
| 1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie..... | 10 |
| 1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen | 12 |
| 1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht..... | 22 |
| 1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung | 25 |
| 1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung | 28 |

Tabellenverzeichnis

| | Seite |
|---|-------|
| Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen | 7 |
| Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels | 7 |
| Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel | 8 |
| Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht | 9 |
| Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels | 9 |
| Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)..... | 10 |
| Tabelle 1-7: 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 | 13 |
| Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)..... | 18 |
| Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)..... | 24 |
| Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)..... | 24 |
| Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) | 25 |
| Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie ^a – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)..... | 25 |

Abbildungsverzeichnis

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|---|
| ACR | <i>American College of Rheumatology</i> |
| ATC-Code | Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code |
| AWG | Anwendungsgebiet |
| AZA | Azathioprin |
| BICLA | <i>BILAG-based Composite Lupus Assessment</i> |
| BILAG | <i>British Isles Lupus Assessment Group of SLE Clinics</i> |
| CHMP | Ausschuss für Humanarzneimittel (<i>Committee for Human Medicinal Products</i>) |
| CLASI | <i>Cutaneous Lupus Disease Area and Severity Index</i> |
| CNI | Calcineurin-Inhibitor |
| CQ | Chloroquin |
| CYC | Cyclophosphamid |
| EU | Europäische Union |
| EULAR | <i>European League Against Rheumatism</i> |
| GKV | Gesetzliche Krankenversicherung |
| HCQ | Hydroxychloroquin |
| HR | <i>Hazard Ratio</i> |
| ICD-10 | Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (<i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>) |
| IFN | Interferon |
| IQWiG | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen |
| ITT | <i>Intention to Treat</i> |
| KI | Konfidenzintervall |
| LLDAS | <i>Lupus Low Disease Activity State</i> |
| MCR | <i>Major Clinical Response</i> |
| MedDRA | <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> |
| MMF | Mycophenolat-Mofetil |
| MTX | Methotrexat |
| NSAR | Nicht-steroidale Antirheumatika |
| OCS | Orales Kortikosteroid (<i>oral corticosteroid</i>) |
| OR | <i>Odds Ratio</i> |

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|---|
| PCR | <i>Partial Clinical Response</i> |
| PGA | <i>Physician Global Assessment</i> |
| PT | <i>Preferred Terms</i> nach MedDRA |
| PZN | Pharmazentralnummer |
| RCT | Randomisierte kontrollierte Studie (<i>Randomized Controlled Trial</i>) |
| RMP | Risikomanagement-Plan |
| RR | Relatives Risiko |
| RTX | Rituximab |
| SGB | Sozialgesetzbuch |
| SLE | Systemischer Lupus erythematodes |
| SLEDAI | Systemischer Lupus erythematodes Krankheitsaktivitäts-Index (<i>Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index</i>) |
| SOC | <i>System Organ Class</i> nach MedDRA |
| SRI | <i>Systemic Lupus Erythematosus Responder Index</i> |
| SUE | Schwerwiegendes UE |
| TBC | Tuberkulose (<i>tuberculosis</i>) |
| UE | Unerwünschtes Ereignis |
| ZN | Zusatznutzen |
| zVT | Zweckmäßige Vergleichstherapie |

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

| | |
|--|----------------------------------|
| Name des pharmazeutischen Unternehmens: | AstraZeneca GmbH |
| Anschrift: | Tinsdaler Weg 183 22880 Wedel |

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

| | |
|--|------------------------------------|
| Name des pharmazeutischen Unternehmens: | AstraZeneca AB |
| Anschrift: | SE – 151 85 Södertälje Schweden |

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

| | |
|--|---|
| Wirkstoff: | Anifrolumab |
| Handelsname: | Saphnelo® |
| ATC-Code: | L04AA51 |
| Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer | 42368 |
| Pharmazentralnummer (PZN) | 17492349 |
| ICD-10-GM-Code | M32 (M32.1, M32.8, M32.9) |
| Alpha-ID | I24394, I89791, I70833, I96223, I80147, I77577, I78817, I70112, I96222, I70113, I75752, I6665, I70114, I90569, I87862, I115793, I88015, I93424, I92317, I76296, I96434, I77831, I88194, I92445, I88195, I88018, I93449, I130679, I96177, I6663, I79068, I6662 |

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

| Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen) | Datum der Zulassungserteilung | Kodierung im Dossier ^a |
|---|-------------------------------|-----------------------------------|
| Saphnelo [®] ist indiziert als <i>Add-on</i> -Therapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit moderatem bis schwerem, aktivem Autoantikörper-positivem systemischem Lupus erythematodes (SLE), die bereits eine Standardtherapie erhalten. | 14.02.2022 | A |
| a: Angabe „A“ bis „Z“. SLE: Systemischer Lupus erythematodes | | |

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

| Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen) | Datum der Zulassungserteilung |
|--|-------------------------------|
| Nicht zutreffend. | Nicht zutreffend. |

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

| Anwendungsgebiet | | Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b |
|---|--|--|
| Kodierung ^a | Kurzbezeichnung | |
| A | Erwachsene Patienten mit moderatem bis schwerem, aktivem Autoantikörper-positivem SLE als <i>Add-on</i> zu einer Standardtherapie. | Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Organbefalls, der Vortherapie und der Krankheitsaktivität unter Auswahl der folgenden Wirkstoffe: Hydroxychloroquin, Chloroquin, Nicht-steroidale Antirheumatika, Kortikosteroide, Azathioprin und Belimumab. |
| <p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren. SLE: Systemischer Lupus erythematodes</p> | | |

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Der G-BA hat für Anifrolumab als *Add-on*-Therapie bei erwachsenen Patienten mit aktivem, Autoantikörper-positivem systemischem SLE¹, die bereits eine Standardtherapie erhalten und für erwachsene Patienten mit moderatem bis schwerem SLE, die bereits eine Standardtherapie erhalten, folgende zVT bestimmt:

¹ Für PatientInnen mit Lupusnephritis, die laut Fachinformation nicht Teil des zugelassenen Anwendungsgebiets von Anifrolumab sind, hat der G-BA eine separate zVT bestimmt.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Organbefalls, der Vortherapie und der Krankheitsaktivität unter Auswahl der folgenden Wirkstoffe: HCQ, CQ, NSAR, Kortikosteroide, AZA, Belimumab.

Somit ist davon auszugehen, dass die zVT auch für die im Rahmen der Zulassung erteilte Formulierung des Anwendungsgebiets – „Anifrolumab als *Add-on*-Therapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit moderatem bis schwerem, aktivem Autoantikörper-positivem SLE, die bereits eine Standardtherapie erhalten“ – zutreffend ist.

AstraZeneca folgt der Festlegung der zVT, insbesondere unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus (Bezeichnung der Population: „ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente“). Diese Wirkstoffe sind jedoch nach Ansicht von AstraZeneca nicht gleichermaßen für eine patientenindividuelle Therapie in der jeweiligen Behandlungssituation geeignet. Beispielsweise hat Belimumab gegenüber Anifrolumab ein restriktiveres Anwendungsgebiet und der Einsatz wird auch in den EULAR-Therapieempfehlungen auf PatientInnen mit hoher Krankheitsaktivität eingeschränkt.

Aufgrund der langjährigen Erfahrung mit der Anwendung der nicht für SLE zugelassenen Arzneimittel und der insgesamt limitierten zugelassenen Therapieoptionen haben sich auch MTX, MMF, CNI, RTX und CYC zur Behandlung des SLE etabliert. Alle genannten Wirkstoffe werden für das Therapiemanagement empfohlen und in der klinischen Praxis angewendet. Deshalb wird ergänzend, unter Berücksichtigung des tatsächlichen Versorgungsgeschehens, eine weitere Population in Modul 4 dargestellt (Bezeichnung der Population: „ITT-Population“).

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Für die Bewertung des Zusatznutzens im vorliegenden Anwendungsgebiet liegen vier Studien vor. Die Studien TULIP-1, TULIP-2 und MUSE wurden in einer Meta-Analyse zusammengefasst. Die noch laufende Studie TULIP SLE LTE ist eine Langzeitstudie als Verlängerung der Studien TULIP-1 und TULIP-2 und wird ergänzend dargestellt. Ferner wird ein indirekter Vergleich zu Belimumab als ergänzende Evidenz präsentiert.

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 PatientInnen herangezogen, die – außer der untersuchten Studienmedikation – ausschließlich mit in Deutschland zugelassenen Arzneimitteln behandelt wurden². Die Anforderungen an die zVT werden damit vollumfänglich berücksichtigt.

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. Somit können Aussagen zum Zusatznutzen von Anifrolumab im Vergleich zur zVT mit der **Aussagesicherheit eines Belegs** abgeleitet werden.

Insgesamt lässt sich für die Zielpopulation ein **Beleg** für einen **beträchtlichen Zusatznutzen** gegenüber der zVT ableiten.

Die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens sind für jeden Endpunkt in Tabelle 1-7 zusammengefasst.

² 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 Modul 4, Abschnitt 4.3.1.3 als zusätzliche Evidenz dargestellt.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-7: 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 | | |
| Mortalität | | | | |
| Gesamtüberleben ^a | 1/315 (0,3) | 1/321 (0,3) | HR: 0,92 [0,06; 14,74] 0,9624 | Zusatznutzen nicht belegt |
| Morbidität | | | | |
| BICLA: Ansprechrate | 147/315 (46,7) | 100/321 (31,2) | RR: 1,49 [1,22; 1,82], 0,0001 | Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen |
| Zeit bis zum anhaltenden BICLA- Ansprechen bis Woche 52 ^b | 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 | Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen |
| 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 | Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen |
| 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 | Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen |
| 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 | Beleg für einen geringen Zusatznutzen |

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

| 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 | Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen |
| 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 | Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen |
| Zeit bis zur Kortikosteroid- Reduktion $\leq 7,5$ mg/Tag ^b | 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 | Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen |
| 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 ^b | 61/246 (24,8) | 39/246 (15,9) | RR: 1,52 [1,06; 2,19], 0,0229 | Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen |
| Veränderung des CLASI-Aktivitäts-Scores im Vergleich zu Baseline | N=262 | N=241 | Hedges' g -0,36 [-0,52; -0,20], <0,0001 | Beleg für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen |
| Verträglichkeit | | | | |
| <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 | Beleg für einen geringen Zusatznutzen |

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

| 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 | Beleg für einen geringen Nachteil |
| <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 | Beleg für einen geringen Nachteil |
| 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 | Beleg für einen geringen Nachteil |
| SOC: Gefäßerkrankungen | 7/315 (2,2) | 23/321 (7,2) | RR: 0,37 [0,15; 0,91], 0,0300 | Vorteil, nicht klinisch relevant |
| a: Das Gesamtüberleben wurde auf Basis der erfassten UE berechnet. b: Meta-Analyse TULIP-1+TULIP-2. | | | | |

Mortalität

- Es liegt kein statistisch signifikanter Unterschied beim Gesamtüberleben vor.

Morbidität

Folgende statistisch signifikante Vorteile von Anifrolumab im Vergleich zur zVT liegen vor:

- Die BICLA Ansprechrate steigt um 49% und die Wahrscheinlichkeit eines anhaltenden BICLA-Ansprechens steigt um 63%.
- Die SRI(4)/SRI(8) Ansprechrate steigt um 34%/104%.
- Die Wahrscheinlichkeit für einen MCR (BILAG-2004) steigt um 77%, für einen PCR um 24%. Die Wahrscheinlichkeit einer 15%igen-BILAG-2004-Verbesserung steigt um 26%.
- Für den SLEDAI-2K ($\geq 4/\geq 8$ Punkte Verbesserung) steigt die Ansprechrate um 33%/105%.
- Der Anteil an PatientInnen ohne klinisch relevante PGA-Verschlechterung ($< 0,3$ Punkte Veränderung) steigt um 23%.
- Das Risiko für einen ersten BILAG-2004-Krankheitsschub wird um 34% und die annualisierte Schubrate wird um 30% reduziert.
- Die Wahrscheinlichkeit einer Kortikosteroid-Reduktion auf $\leq 7,5$ mg Prednison/Tag steigt um 94%. Die Kortikosteroid-Reduktion auf $\leq 7,5$ mg Prednison/Tag wird schneller erreicht.
- Die Wahrscheinlichkeit einer Reduktion $\geq 50\%$ bei 6/8 schmerzhaften und geschwollenen Gelenken wird um 35%/43% erhöht.
- Die Wahrscheinlichkeit, eine niedrige Krankheitsaktivität (LLDAS) zu erreichen, wird um 52% erhöht.
- Die Hautsymptome (CLASI) verbessern sich klinisch relevant.

Verträglichkeit

- Für jegliche UE zeigt sich ein klinisch nicht relevanter Nachteil von Anifrolumab.
- Bei den SUE zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Anifrolumab.
- Die Analysen der UE von speziellem Interesse und der UE nach SOC und PT ergeben statistisch signifikante Effekte sowohl zugunsten als auch zuungunsten von Anifrolumab.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- In der Gesamtbetrachtung erweist sich Anifrolumab als gut verträglich. Diese Ergebnisse zur Verträglichkeit werden in der Interimanalyse der Studie SLE LTE über einen langen Beobachtungszeitraum (Median >3 Jahre) bestätigt.

Ergänzende Evidenz: Indirekter Vergleich mit Belimumab

- Für den indirekten Vergleich mit Belimumab zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Anifrolumab für den Endpunkt Kortikosteroid-Reduktion auf $\leq 7,5$ mg Prednison/Tag (OR: 2,27 [95%-KI: 1,04; 4,96]).
- Bei den SUE zeigt sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Anifrolumab (OR: 0,46 [95%-KI: 0,23; 0,90]).

Subgruppenanalysen

- Für die dargestellten Endpunkte liegt keine relevante Effektmodifikation in den untersuchten Subgruppen vor.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

| Anwendungsgebiet | | Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b |
|--|--|---|
| Kodierung ^a | Kurzbezeichnung | |
| A | Erwachsene Patienten mit moderatem bis schwerem, aktivem Autoantikörper-positivem SLE als <i>Add-on</i> zu einer Standardtherapie. | ja |
| a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“. | | |

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Die Ableitung des Zusatznutzens gegenüber der zVT erfolgt auf Basis der Meta-Analyse der direkt vergleichenden randomisierten Studien TULIP-1, TULIP-2 und MUSE. Gemäß den Allgemeinen Methoden 6.1 des IQWiG können somit Aussagen zum Zusatznutzen von Anifrolumab im Vergleich zur zVT mit der **Aussagesicherheit eines Belegs** abgeleitet werden.

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. Die vorgelegte Evidenz bildet damit einen Vergleich mit der zVT vollumfänglich ab.

Für Anifrolumab im Vergleich zur zVT liegen statistisch signifikante Vorteile in einer ganzen Reihe von Endpunkten aus der Kategorie Morbidität vor:

- Die BICLA Ansprechrate steigt um 49% und die Wahrscheinlichkeit eines anhaltenden BICLA-Ansprechens steigt um 63%. Das häufigere Ansprechen nach BICLA unter Anifrolumab bedeutet eine Reduktion der Krankheitsaktivität in allen moderat oder

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

schwer betroffenen Organsystemen und hat unmittelbare Auswirkungen auf das gesamte Spektrum der SLE-bedingten Morbidität, einschließlich des täglichen Leidensdrucks der PatientInnen. Das Erreichen eines Ansprechens nach BICLA stellt eine bisher nicht erreichte deutliche Abschwächung schwerwiegender Symptome und Folgeerscheinungen (irreversible Organschäden) dieser einschneidenden Erkrankung dar. Es ergibt sich ein **Beleg** für einen **beträchtlichen Zusatznutzen**.

- Die SRI(4)/SRI(8) Ansprechrate steigt um 34%/104%. 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. Die vorliegenden Ergebnisse zum Ansprechen nach SRI, insbesondere des SRI(8), zeigen eine bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens. Es ergibt sich ein **Beleg** für einen **erheblichen Zusatznutzen** für Anifrolumab.
- Die Wahrscheinlichkeit für einen MCR (BILAG-2004) steigt um 77%, für einen PCR um 24%. Die Wahrscheinlichkeit einer 15%igen-BILAG-2004-Verbesserung steigt um 26%. 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. Es ergibt sich ein **Beleg** für einen **beträchtlichen Zusatznutzen** für Anifrolumab.
- Für den SLEDAI-2K ($\geq 4/\geq 8$ Punkte Verbesserung) steigt die Ansprechrate um 33%/105%. 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. Es ergibt sich ein **Beleg** für einen **beträchtlichen Zusatznutzen** für Anifrolumab.
- Der Anteil an PatientInnen ohne klinisch relevante PGA-Verschlechterung ($< 0,3$ Punkte Veränderung) steigt um 23%. Es ergibt sich ein **Beleg** für einen **geringen Zusatznutzen**.
- Das Risiko für einen ersten BILAG-2004-Krankheitsschub wird um 34% und die annualisierte Schubrate wird um 30% reduziert. Jeder Krankheitsschub ist assoziiert mit einer Exazerbation und Manifestation akuter Beschwerden sowie einer weiteren Zunahme der Krankheitsaktivität. 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). Es ergibt sich ein **Beleg** für einen **beträchtlichen Zusatznutzen**.
- Die Wahrscheinlichkeit einer Kortikosteroid-Reduktion auf $\leq 7,5$ mg Prednison/Tag steigt um 94%. Die Kortikosteroid-Reduktion auf $\leq 7,5$ mg Prednison/Tag wird schneller erreicht. Die Reduktion der OCS-Dosierung auf $\leq 7,5$ mg Prednison/Tag in der

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Erhaltungstherapie bzw. das komplette Kortikosteroid-Ausschleichen ist ein zentrales Behandlungsziel bei SLE. Kortikosteroide verursachen eine große Bandbreite an schweren Nebenwirkungen. Ein längeres Überschreiten von 7,5 mg Prednison/Tag ist die häufigste Ursache für die Entwicklung eines Cushing-Syndroms, was weitreichende Konsequenzen für den Gesamtstoffwechsel mit sich bringt. Die Reduzierung der OCS-Dosierung auf $\leq 7,5$ mg Prednison/Tag in der Erhaltungstherapie bedeutet nicht nur eine bedeutsame Vermeidung akuter Nebenwirkungen der OCS-Therapie, sondern auch die Verhinderung der schwerwiegenden langfristigen Folgen. Es ergibt sich ein **Beleg** für einen **erheblichen Zusatznutzen** für Anifrolumab.

- Die Wahrscheinlichkeit einer Reduktion $\geq 50\%$ bei 6/8 schmerzhaften und geschwollenen Gelenken wird um 35%/43% erhöht. Der Rückgang der Gelenksymptomatik stellt für die PatientInnen eine spürbare Linderung der Erkrankung dar. Es ergibt sich ein **Beleg** für einen **beträchtlichen Zusatznutzen** für Anifrolumab.
- Die Wahrscheinlichkeit, eine niedrige Krankheitsaktivität (LLDAS) zu erreichen, wird um 52% erhöht. Für die PatientInnen bedeutet ein Ansprechen nach LLDAS, dass sich ihre ursprünglich moderate bis schwere SLE-Erkrankung deutlich verbessert hat (SLEDAI-2K ≤ 4 ; PGA ≤ 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. Aufgrund einer bisher nicht erreichten deutlichen Verbesserung des therapielevanten Nutzens ergibt sich ein **Beleg** für einen **beträchtlichen Zusatznutzen**.
- Die Hautsymptome (CLASI) verbessern sich klinisch relevant. Der Rückgang der Hautsymptomatik stellt eine für die vorrangig jüngeren PatientInnen spürbare Linderung sehr belastender sichtbarer Symptome dar. Es ergibt sich ein **Beleg** für einen **nicht quantifizierbaren Zusatznutzen**.

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. Hinsichtlich der Verträglichkeit ergibt sich somit ein **Beleg** für einen **geringen Zusatznutzen**. 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.

Fazit Zusatznutzen:

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- 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.

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

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Gemäß zugelassenem AWG umfasst die Zielpopulation von Anifrolumab als *Add-on*-Therapie erwachsene Patienten mit moderatem bis schwerem, aktivem Autoantikörper-positivem SLE, die bereits eine Standardtherapie erhalten.

Der SLE ist eine schubförmig verlaufende, chronisch-entzündliche systemische Autoimmun- und Immunkomplexerkrankung des Bindegewebes (Kollagenose). Die klinischen Manifestationen des SLE sind sehr heterogen und reichen von milden Formen wie bspw. dem primären Auftreten von Hauterythemen bis hin zu schweren Organschädigungen mit einem tödlichen Verlauf. Die Einteilung der Schweregrade des SLE erfolgt, nach der EULAR/ACR-Klassifikation, in mild, moderat und schwer. Grundsätzlich können Menschen jeden Alters und Geschlechts vom SLE betroffen sein, wobei Frauen 10-mal häufiger erkranken als Männer. Das Erkrankungsalter liegt bei Frauen im Allgemeinen zwischen dem 20. und 30. Lebensjahr, Männer erhalten die Diagnose SLE häufiger in einem höheren Alter.

Die PatientInnen im vorliegenden Anwendungsgebiet leiden trotz Erhalt einer Standardtherapie an moderatem bis schwerem, aktivem Autoantikörper-positivem SLE. Aufgrund des vorliegenden Krankheitsstadiums ist die Erkrankung bereits weit fortgeschritten und durch die Beteiligung mehrerer Organsysteme und daraus resultierender sowohl stark belastender als auch täglich auftretender Symptome charakterisiert.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Die Behandlungsziele für das Therapiemanagement beim SLE umfassen das Erreichen einer Remission oder einer niedrigen Krankheitsaktivität, die Verhinderung von sekundären Organschäden sowie die Minimierung Medikamenten-induzierter Nebenwirkungen mit dem Ziel, die Lebensqualität zu verbessern. Bereits etablierte Arzneimittel (u.a. Kortikosteroide, Antimalariamittel und Immunsuppressiva) leisten einen wichtigen Beitrag zur Erreichung von Teilzielen der SLE-Therapie, wie z.B. der vorübergehenden Kontrolle der Krankheitsaktivität. Diese zumeist unspezifisch wirkenden Therapien gehen jedoch häufig mit Medikamenten-assoziierten Nebenwirkungen und damit verbundener sekundärer Organschäden einher. Es besteht deshalb ein großer therapeutischer Bedarf an zielgerichteten Arzneimitteln, die die Krankheitsaktivität schnell und dauerhaft kontrollieren, die Häufigkeit von Krankheitsschüben reduzieren und die gleichzeitig gut verträglich sind. Erste spezifisch wirkende Therapien mit Biologika (z.B. Belimumab) sind bereits verfügbar, kommen aufgrund verschiedener Limitationen im klinischen Alltag jedoch nur in begrenztem Ausmaß zur Anwendung.

Anifrolumab ist eine zielgerichtete Therapie, die an den IFN-Rezeptor bindet und somit spezifisch die, durch das IFN initiierte, Immunkaskade unterbindet. Als neue therapeutische Option zur Behandlung des moderaten bis schweren SLE ermöglicht Anifrolumab eine Reduktion der Krankheitsaktivität unter gleichzeitiger Einsparung von Kortikosteroiden, eine Reduktion von Krankheitsschüben, die Verbesserung organspezifischer Symptome sowie eine Reduzierung der Häufigkeit von SUE, bei einer insgesamt guten Verträglichkeit. Anifrolumab adressiert somit umfassend den großen therapeutischen Bedarf bei der Behandlung des SLE.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

| Anwendungsgebiet | | Anzahl der GKV-PatientInnen in der Zielpopulation |
|------------------------|--|---|
| Kodierung ^a | Kurzbezeichnung | |
| A | Erwachsene Patienten mit moderatem bis schwerem, aktivem Autoantikörper-positivem SLE als <i>Add-on</i> zu einer Standardtherapie. | 4.819-18.473 |

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

| Anwendungsgebiet | | Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen | Ausmaß des Zusatznutzens | Anzahl der PatientInnen in der GKV |
|------------------------|--|--|--|------------------------------------|
| Kodierung ^a | Kurzbezeichnung | | | |
| A | Erwachsene Patienten mit moderatem bis schwerem, aktivem Autoantikörper-positivem SLE als <i>Add-on</i> zu einer Standardtherapie. | Gesamte Zielpopulation | Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen | 4.819-18.473 |

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

| Anwendungsgebiet | | Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro |
|------------------------|---|--|
| Kodierung ^a | Kurzbezeichnung | |
| A | Erwachsene Patienten mit moderatem bis schwerem, aktivem Autoantikörperpositivem SLE als <i>Add-on</i> zu einer Standardtherapie. | 23.110,88 € |

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie^a – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

| Anwendungsgebiet | | Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population / Patientengruppe | Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro |
|-------------------------------|--|---|--|--|
| Kodierung ^b | Kurzbezeichnung | | | |
| Monoklonale Antikörper | | | | |
| A | Erwachsene Patienten mit moderatem bis schwerem, aktivem Autoantikörper- | Belimumab i.v. | Gesamte Zielpopulation | 16.606,80 € |

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

| | | | | |
|---|--|--------------------|------------------------|---------------------|
| | positivem SLE als <i>Add-on</i> zu einer Standardtherapie. | | | |
| Antimalariamittel | | | | |
| A | Erwachsene Patienten mit moderatem bis schwerem, aktivem Autoantikörper-positivem SLE als <i>Add-on</i> zu einer Standardtherapie. | Hydroxy-chloroquin | Gesamte Zielpopulation | 91,58 € - 183,16 € |
| Nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR) | | | | |
| A | Erwachsene Patienten mit moderatem bis schwerem, aktivem Autoantikörper-positivem SLE als <i>Add-on</i> zu einer Standardtherapie. | Ibuprofen | Gesamte Zielpopulation | 117,60 € - 235,21 € |
| A | Erwachsene Patienten mit moderatem bis schwerem, aktivem Autoantikörper-positivem SLE als <i>Add-on</i> zu einer Standardtherapie. | Indometacin | Gesamte Zielpopulation | 52,71 € - 158,12 € |
| Kortikosteroide | | | | |
| A | Erwachsene Patienten mit moderatem bis schwerem, aktivem Autoantikörper-positivem SLE als <i>Add-on</i> zu einer Standardtherapie. | Prednison | Gesamte Zielpopulation | 52,96 € - 901,70 € |
| A | Erwachsene Patienten mit moderatem bis schwerem, aktivem Autoantikörper-positivem SLE als <i>Add-on</i> zu einer Standardtherapie. | Prednisolon | Gesamte Zielpopulation | 48,55 € - 409,38 € |

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

| <i>Immunsuppressiva</i> | | | | |
|---|--|-------------|------------------------|---------------------|
| A | Erwachsene Patienten mit moderatem bis schwerem, aktivem Autoantikörper-positivem SLE als <i>Add-on</i> zu einer Standardtherapie. | Azathioprin | Gesamte Zielpopulation | 191,70 € - 516,80 € |
| <p>a: Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist eine Standardtherapie, bei der patientenindividuell mehrere der aufgeführten Wirkstoffe eingesetzt werden können. In der Versorgungsrealität kommen darüber hinaus noch weitere Substanzen zum Einsatz.</p> <p>b: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> | | | | |

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

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

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

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

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

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

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

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

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

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

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

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

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

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

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