

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Anifrolumab (Saphnelo[®])

AstraZeneca

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 24.03.2022

Inhaltsverzeichnis

| | Seite |
|--|----------|
| Inhaltsverzeichnis | 1 |
| Tabellenverzeichnis | 2 |
| Abbildungsverzeichnis | 3 |
| Abkürzungsverzeichnis | 4 |
| 2 Modul 2 – allgemeine Informationen | 6 |
| 2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel | 6 |
| 2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel | 6 |
| 2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels..... | 7 |
| 2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete | 17 |
| 2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht..... | 17 |
| 2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete | 17 |
| 2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2..... | 18 |
| 2.4 Referenzliste für Modul 2 | 18 |

Tabellenverzeichnis

| | Seite |
|--|--------------|
| Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel | 6 |
| Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel..... | 7 |
| Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht | 17 |
| Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels | 18 |

Abbildungsverzeichnis

| | Seite |
|---|--------------|
| Abbildung 2-1: Auswirkungen von Typ I IFN auf verschiedene Immunzellen | 10 |
| Abbildung 2-2: Mechanismus der chronischen Immun- und Entzündungsreaktion bei SLE.. | 12 |

Abkürzungsverzeichnis

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|---|
| ANA | Anti-nukleäre Antikörper |
| ATC-Code | Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code |
| BAFF | B-Zellen-aktivierender Faktor (<i>B cell Activating Factor</i>) |
| BAFFR | BAFF-Rezeptor |
| BLyS | B-Lymphozyten-Stimulator |
| CD | Unterscheidungsgruppen (<i>Cluster of Differentiation</i>) |
| CTL | Zytotoxische T-Lymphozyten (<i>Cytotoxic T lymphocytes</i>) |
| DC | Dendritische Zellen (<i>Dendritic Cells</i>) |
| DNA | Desoxyribonukleinsäure (<i>Deoxyribonucleic Acid</i>) |
| EULAR | <i>European League Against Rheumatism</i> |
| HLA | Humanes Leukozytenantigen |
| IFN | Interferon |
| IFNAR | Interferon- α Rezeptor |
| IFNAR1 | Interferon- α Rezeptor Untereinheit 1 |
| IgG1 | Immunglobulin-Klasse G1 |
| IL | Interleukin |
| mDC | Myeloide dendritische Zellen (<i>Dendritic Cells</i>) |
| NET | Neutrophile Extrazelluläre Fallen (<i>Neutrophil Extracellular Traps</i>) |
| NK-Zellen | Natürliche Killerzellen |
| NSAR | Nicht-steroidale Antirheumatika |
| pDC | Plasmazytoide dendritische Zellen (<i>Dendritic Cells</i>) |
| PZN | Pharmazentralnummer |
| RNA | Ribonukleinsäure (<i>Ribonucleic Acid</i>) |
| SGB | Sozialgesetzbuch |
| SLE | Systemischer Lupus erythematodes |
| SLEDAI | Systemischer Lupus Erythematodes Krankheitsaktivitäts-Index (<i>Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index</i>) |
| TCR | T-Zell-Rezeptor |
| TLR | <i>Toll-like-Rezeptoren</i> |
| TNF | Tumornekrosefaktor |
| T _{reg} | Regulatorische T-Zellen |

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|----------------------|
| UV-Licht | Ultraviolettes Licht |

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

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

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

| | |
|--|--------------------|
| Wirkstoff: | Anifrolumab |
| Handelsname: | Saphnelo® |
| ATC-Code: | L04AA51 |
| ATC: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code. | |

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

| Pharmazentralnummer (PZN) | Zulassungsnummer | Wirkstärke | Packungsgröße |
|---------------------------|------------------|------------|---------------|
| 17492349 | EU/1/21/1623/001 | 300 mg | 1 |
| PZN: Pharmazentralnummer. | | | |

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Anifrolumab ist ein humaner, monoklonaler Antikörper der Immunglobulin-Klasse G1 (IgG1) kappa, der gegen die Untereinheit 1 des Interferon- α Rezeptors (IFNAR1) gerichtet ist. Anifrolumab ist zugelassen 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 [1].

Zum einen blockiert Anifrolumab den Zugang von Typ I Interferonen (IFN) zur IFNAR1, wodurch deren Dimerisierung mit der Untereinheit 2 verhindert wird. Die Bindung von Anifrolumab an den IFNAR1 hemmt die Typ-I-IFN-Signaltransduktion und blockiert so die biologische Aktivität von Typ-I-Interferonen. Zum anderen wird durch seine Bindung an die IFNAR1 deren Internalisierung induziert, wodurch sich die Anzahl der IFNAR1 u.a. auch auf der Zelloberfläche der Immunzellen verringert und damit weniger Dimerisierungen mit der Untereinheit 2 stattfinden können. Dies resultiert schlussendlich in einer geringeren Dichte der Interferon- α Rezeptoren (IFNAR). Die Folge der inhibierten Wechselwirkung zwischen Typ I IFN und IFNAR1 sind eine Hemmung der intrazellulären Signalwege der Immunzellen und eine verminderte Expression von Typ I IFN sowie verschiedener, an angeborener und adaptiver Immunantwort beteiligter Gene [2, 3].

Rolle von Typ I IFN bei der Immunabwehr

Die Familie der Typ I IFN umfasst IFN- α (13 Subtypen), - β , - ϵ , - κ und - ω , die alle an den ubiquitär auf den Zelloberflächen exprimierten IFNAR binden. In einem gesunden Organismus spielt Typ I IFN eine zentrale Rolle bei der Immunabwehr: Gelangen freie Nukleinsäure bzw. Nukleoproteinkomplexe von Pathogenen von außen in eine immunkompetente Zelle, binden sie zunächst an zytoplasmatische Rezeptoren wie z.B. intrazelluläre *Toll-like*-Rezeptoren (TLR), die spezifisch für einzelsträngige Ribonukleinsäure (RNA) bzw. doppelsträngige Desoxyribonukleinsäure (DNA) sind [4, 5]. TLR sind Transmembranrezeptoren, die von Immunzellen exprimiert werden und eine essentielle Rolle bei der Erkennung von unterschiedlichen Pathogen-assoziierten molekularen Mustern spielen [6]. Die Aktivierung der TLR führt zur intrazellulären Signalweiterleitung, welche die Produktion von Typ I IFN aber auch Typ-III-IFN initiiert. Dieses wiederum stimuliert B-Zellen zur Differenzierung in Plasmazellen und zur Produktion von Antikörpern in Abhängigkeit von T-Helferzellen. Neben

der Interaktion zwischen T- und B-Zellen werden neutrophile Granulozyten an den Entzündungsort rekrutiert, um die Phagozytose zu unterstützen. Gleichzeitig werden dendritische Zellen (DC) aktiviert und zur Differenzierung angeregt. Plasmazytoide DC stellen dabei die Hauptquelle für Typ I IFN dar [4, 7]. Das Wirkungsspektrum von Typ I IFN ist somit multivalent und stimuliert unterschiedlichste Zellen des angeborenen aber auch des adaptiven Immunsystems, die ihrerseits selbst Typ I IFN produzieren und freisetzen. Typ I IFN regt außerdem die Expression von verschiedenen Genen an, die in infizierten Zellen die Apoptose oder eine gedrosselte Synthese viraler Proteine einleitet [4]. Durch die Aktivierung zahlreicher verschiedener immunkompetenter Zellen wird die Ausschüttung multipler pro-inflammatorischer Zytokine initiiert, welche die Immunreaktion weiter verstärken [7]. Regulatorische T-Zellen und verschiedene anti-inflammatorische Zytokine sorgen wiederum nach Beseitigung der Infektion für die Wiederherstellung des immunologischen Gleichgewichts und das Abklingen der Entzündung [5].

Darüber hinaus spielt das Komplementsystem als Teil des angeborenen Immunsystems in vielerlei Hinsicht eine bedeutende Rolle: Als Bindeglied zwischen angeborenem und erworbenem Immunsystem vermittelt es die Beseitigung von Immunkomplexen und apoptotischen Zellen, ist im Zusammenspiel mit T- und B-Zellen an der Eliminierung von Pathogenen beteiligt und trägt zur Aufrechterhaltung des immunologischen Gedächtnisses bei [8-10]. Es besteht aus über 30 hitzeempfindlichen Plasmaproteinen, die primär in der Leber, aber auch lokal von ansässigen oder infiltrierenden Zellen synthetisiert werden [8, 9]. Die Komplementaktivierung kann entweder direkt durch Pathogene initiiert werden oder aber indirekt über Antikörper, die auf Zelloberflächen gebunden sind. Die Opsonisierung der Pathogene mit den Komplementfaktoren erleichtert einerseits die Phagozytose durch Antigen-präsentierende Zellen wie z.B. Makrophagen, wodurch die Präsentation der Pathogen-Antigene für T-Zellen verbessert wird. Andererseits kommt es zur Komplement-vermittelten Porenbildung in der Membran der Pathogene, was zur Zellyse führt. Des Weiteren können Komplementfaktoren an Antigen-Antikörper-Komplexe binden, um deren Eliminierung mittels Phagozytose zu erleichtern [7].

Die Initialisierung der IFN-Freisetzung und die daraus resultierende immunologische Kaskade kann durch verschiedene Faktoren ausgelöst werden. Dazu gehören u.a. ultraviolette (UV) Strahlen, die Zellschäden verursachen, wodurch endogene Nukleinsäure durch absterbende Zellen freigesetzt wird [11]. Die Signalkaskade kann hierbei auch unabhängig von TLR initiiert werden und zur Typ I IFN-Bildung führen. Des Weiteren kann die bei einer Virusinfektion infiltrierende exogene (virale) Nukleinsäure die beschriebene Immunabwehr auslösen [12].

Anders als beim gesunden Menschen werden bei PatientInnen mit SLE Zellrückstände nicht ausreichend eliminiert und die Wiederherstellung des immunologischen Gleichgewichts ist gestört. Dadurch kommt es unabhängig von den beschriebenen Auslösern (z.B. Pathogene oder UV-Licht) zu einer gesteigerten und unkontrollierten IFN-Produktion, die eine Aktivierung von B-Zellen zur Folge hat, welche durch Fehlregulation und Verlust der Immuntoleranz autoreaktiv reagieren und vermehrt Antikörper freisetzen [12-14]. Diese sind z.B. gegen Zellkernstrukturen (anti-nukleäre und/oder anti-doppelsträngige-DNA-Antikörper) gerichtet

und durch Blutuntersuchungen nachweisbar [13]. Im Rahmen der Immunreaktion werden mit dem Anstieg der Antikörperproduktion zunehmend Komplementfaktoren verbraucht, was im Blut der PatientInnen mit SLE zu erniedrigten Konzentrationen führt [13, 15].

Rolle von Typ I IFN beim Systemischen Lupus erythematodes

Zahlreiche Untersuchungen von PatientInnen mit SLE haben gezeigt, dass die unterschiedlichen Wirkungsweisen von Typ I IFN eine zentrale Rolle in der Pathogenese von SLE spielen und wesentlich zur Chronifizierung der Entzündung beitragen (siehe Abbildung 2-1): Typ I IFN unterhält die Autoimmunreaktion, indem es die Reifung von Monozyten zu DC vermittelt und den vermehrten Zelltod von Neutrophilen einleitet [16]. Aktivierte DC und Makrophagen führen zu einer Hochregulierung von u.a. co-stimulatorischen Molekülen, wodurch die Präsentation von Auto-/Antigenen gesteigert und die Aktivierung autoreaktiver T-Zellen vermittelt wird [11, 17, 18]. Darüber hinaus unterstützt Typ I IFN die B-Zellantwort nach der Aktivierung des TLR7-Signalwegs, den Immunglobulin-Klassenwechsel, die Entwicklung zu Antikörper-produzierenden Plasmazellen und führt zur Bildung von langlebigen Gedächtnis-B-Zellen [16, 19]. IFN- α stimuliert T-Helferzellen, die die Antigen-spezifische B-Zellreaktion verstärken [11], während gleichzeitig regulatorische T-Zellen supprimiert werden, welche die Entzündungsreaktionen hemmen würden [19].

Die vielfältigen Wirkungsweisen von Typ I IFN in Entzündungsprozessen spiegeln sich in den IFN-induzierten Genen und der Krankheitsaktivität in PatientInnen mit SLE wider. Bisherige Untersuchungen zeigen jedoch, dass PatientInnen mit moderatem oder schwerem SLE eine im Vergleich zu gesunden Menschen hohe Typ I IFN-Gensignatur aufweisen [20-22]. Allerdings gibt es keinen Konsens über den Zusammenhang zwischen der IFN-Gensignatur und der Aktivität der SLE-Erkrankung. Obwohl einige serologische und klinische Parameter in kleinen Studien mit der IFN-Gensignatur in Verbindung gebracht wurden, haben Längsschnittstudien keine Korrelation zwischen der IFN-Gensignatur und der Krankheitsaktivität gezeigt [23].

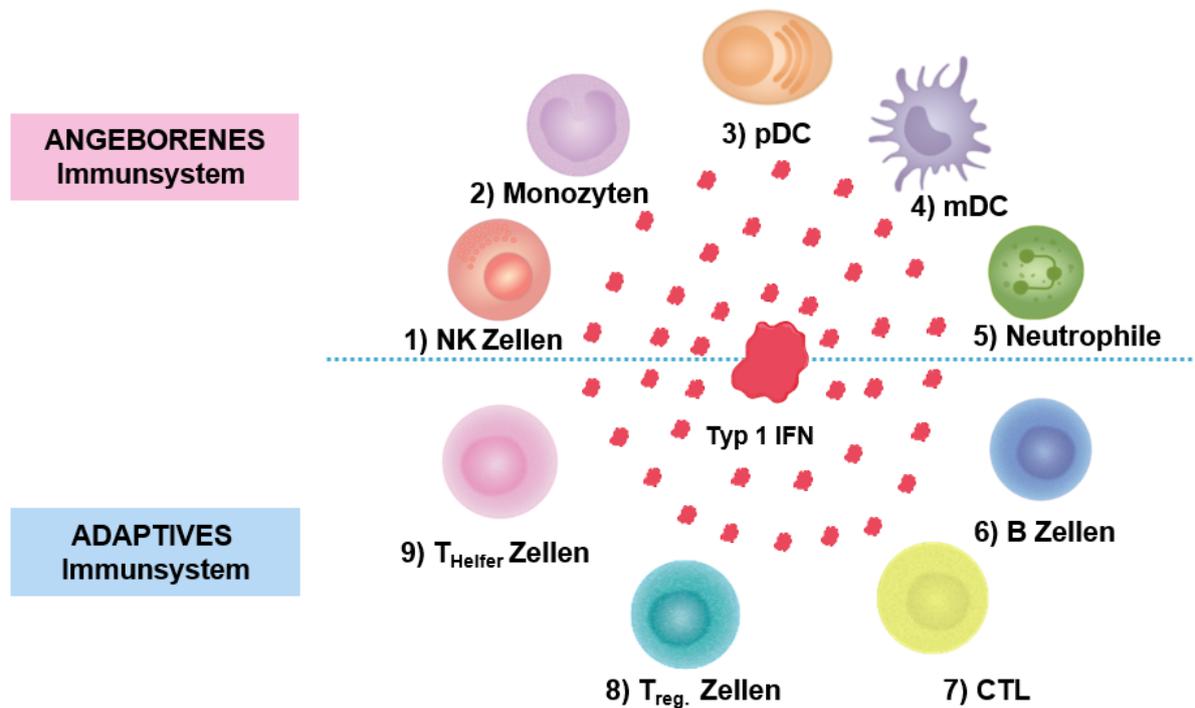


Abbildung 2-1: Auswirkungen von Typ I IFN auf verschiedene Immunzellen

Typ I IFN wirkt auf unterschiedliche Zellen des angeborenen Immunsystems, in dem es 1) die Zytotoxizität und Zytokinproduktion der NK-Zellen verstärkt, 2) die Differenzierung von Monozyten zu reifen DC vermittelt, 3) die Typ I IFN-Produktion durch pDC erhöht, 4) zur gesteigerten Antigenpräsentation von mDC und damit zur Stimulierung autoreaktiver T-Zellen führt, sowie das B-Zellüberleben vermittelt, indem mDC als Antwort auf Typ I IFN BAFF sezernieren und 5) den vermehrten Zelltod von Neutrophilen zur Folge hat, wodurch verstärkt Nukleinsäure freigesetzt wird. Die Auswirkungen von Typ I IFN auf Zellen des adaptiven Immunsystems zeigen sich durch 6) die verstärkte Antikörperproduktion von B-Zellen (Plasmazellen), 7) das gesteigerte Überleben und die erhöhte Aktivität von zytotoxischen T-Zellen, 8) die Inhibition supprimierender regulatorischer T-Zellen und 9) das Überleben von T-Helferzellen und deren Differenzierung zu pro-inflammatorischen T-Helfersubtypen.

BAFF: B-Zellen-aktivierender Faktor, CTL: zytotoxische T-Lymphozyten, DC: Dendritische Zellen, IFN: Interferon, mDC: Myeloide DC, NK-Zellen: Natürliche Killerzellen, pDC: Plasmazytoide DC, T_{reg}: regulatorische T-Zellen.

Quellen: Erstellt nach [14, 17, 24-29].

Toleranzverlust des Immunsystems als Auslöser von SLE

Das hoch komplexe menschliche Immunsystem erkennt und eliminiert als effiziente Abwehrmaschinerie fremde Antigene zum Schutz vor potenziellen Pathogenen. Um die Toleranz gegenüber körpereigenen Strukturen und die Schädigung der involvierten Zellen zu verhindern, verfügt das Immunsystem über verschiedene Kontrollmechanismen: Autoreaktive T- und B-Zellen werden entweder bereits während des Heranreifens eliminiert (zentrale Toleranz), in der Peripherie in einen inaktivierten Zustand (Anergie) versetzt oder durch regulatorische Zellen supprimiert [30]. Bei SLE ist bekannt, dass diese Kontrollmechanismen an bestimmten Stellen (Checkpoints) sowohl bei der Reifung der B-Zellen im Knochenmark als auch bei naiven B-Zellen in der Peripherie versagen. Auch eine gestörte periphere T-Zelltoleranz ist beobachtet worden [16].

Die Gründe für den Toleranzverlust des Immunsystems sind vielfältig. Zu den endogenen Auslösern bei SLE gehören eine genetische Prädisposition oder immunologische Faktoren. In Zwillingsstudien wurde herausgefunden, dass der Beitrag der genetischen Prädisposition bei SLE sehr hoch ist. Bislang wurden etwa 100 Genloci identifiziert, die mit der Pathogenese von SLE in Zusammenhang stehen, wie bspw. bestimmte Allele des humanen Leukozytenantigens (HLA) der Klasse I und II [31]. In der europäischen Bevölkerung wurde eine Assoziation zwischen HLA-B (*08:01 und *18:01), HLA-DRB1(*03:01, *18:01, *01:02),-DRB3 (*02:00) -DQA1 (*01:02), -DQB1 (*02:01) und SLE aufgedeckt [31]. Eine genomweite Assoziationsstudie zeigte, dass zahlreiche Gene, die sich auf die Lymphozytenaktivierung (z.B. *Cluster of Differentiation* (CD44), Interleukin (IL)-10, CIITA), IFN- oder sog. *Toll-like-Rezeptoren* (TLR) (IRF7, SOCS1, IRAK1), Entzündungsreaktionen (TNIP1), die Bildung von Immunkomplexen bzw. die Eliminierung von (Zell-)Überresten (FCGR2A, -2B, -3B, ATG5) auswirken oder im Typ I IFN-Signalweg (z.B. IFIH1, DDX58, TMEM173) eine Rolle spielen, an der Entstehung von SLE beteiligt sind [10].

Zu den immunologischen Faktoren zählt z.B. der vermehrte Zelltod von Neutrophilen, der eine bedeutende Quelle zugänglicher nukleärer Proteine darstellt [32]. Auch exogene Auslöser aus der Umwelt, wie z.B. UV-Licht können dazu führen, dass die Toleranz des Immunsystems durchbrochen wird und sich ein autoimmunes Krankheitsbild manifestiert [11].

Jeden Tag sterben Milliarden von Körperzellen ab. Werden die Überreste der apoptotischen Zellen nicht ausreichend eliminiert, führt dies zur sekundären Nekrose. Daraufhin werden Zellbestandteile, wie doppelsträngige DNA, RNA oder DNA/RNA-assoziierte Proteine (Ribonukleoproteine), gegenüber dem Immunsystem exponiert [33]. Dies hat die Aktivierung pro-inflammatorischer Signalwege in Zellen des angeborenen Immunsystems zur Folge [14]. Involvierte plasmazytoide Dendritische Zellen (pDC) setzen dabei große Mengen an Typ I IFN frei, welches die Entzündung weiter vorantreibt, indem nicht nur Zellen des angeborenen, sondern auch des adaptiven Immunsystems aktiviert werden, zu dem auch autoreaktive T- und B-Zellen zählen [14, 25]. Die Bildung von Antikörpern gegen nukleäre Bestandteile (anti-nukleäre Antikörper, ANA), die von aktivierten B-Zellen sezerniert werden, gilt als erster wesentlicher Schritt bei der Entwicklung von SLE. Eine deutlich erhöhte Konzentration an ANA in Kombination mit beim SLE spezifisch auftretenden anti-doppelsträngigen DNA-Antikörpern können häufig bereits Jahre vor der Diagnosestellung in den meisten PatientInnen mit SLE nachgewiesen werden [16, 34, 35].

Ein alternativer Mechanismus zur Entstehung von ANA ist die molekulare Mimikry: Während einer Infektion sezernieren Plasmazellen Antikörper, die spezifisch gegen die Erreger-Antigene gerichtet sind, aber gleichzeitig mit Autoantigenen kreuzreagieren können. Ähnlich dazu können sich bei einer Verletzung von Gewebe während der Bekämpfung einer Infektion Antikörper gegen Gewebeanigene (*epitope spreading*) bilden [16]. Mit Hilfe dieser Antikörper kommt es zur Bildung von Immunkomplexen, die zum einen zusammen mit pro-inflammatorischen Zytokinen die Entzündungsreaktion verstärken und zum anderen durch den Verschluss von kleinen Gefäßen Organschäden verursachen. Dadurch sterben weitere

Zellen ab und der Kreislauf beginnt von neuem, sodass sich eine chronische Entzündung etabliert (siehe Abbildung 2-2) [11, 34].

Die unzureichende Beseitigung von Nukleinsäure- und/oder Zellkern-haltigen Überresten, die anormale Aktivierung von T- und B-Zellen, die übermäßige Bildung von Antikörpern gerichtet gegen o.g. Strukturen und der daraus resultierenden Bildung von Immunkomplexen sowie eine übermäßige Aktivierung des angeborenen Immunsystems über TLR und Typ I IFN gelten als Hauptursachen für SLE [14].

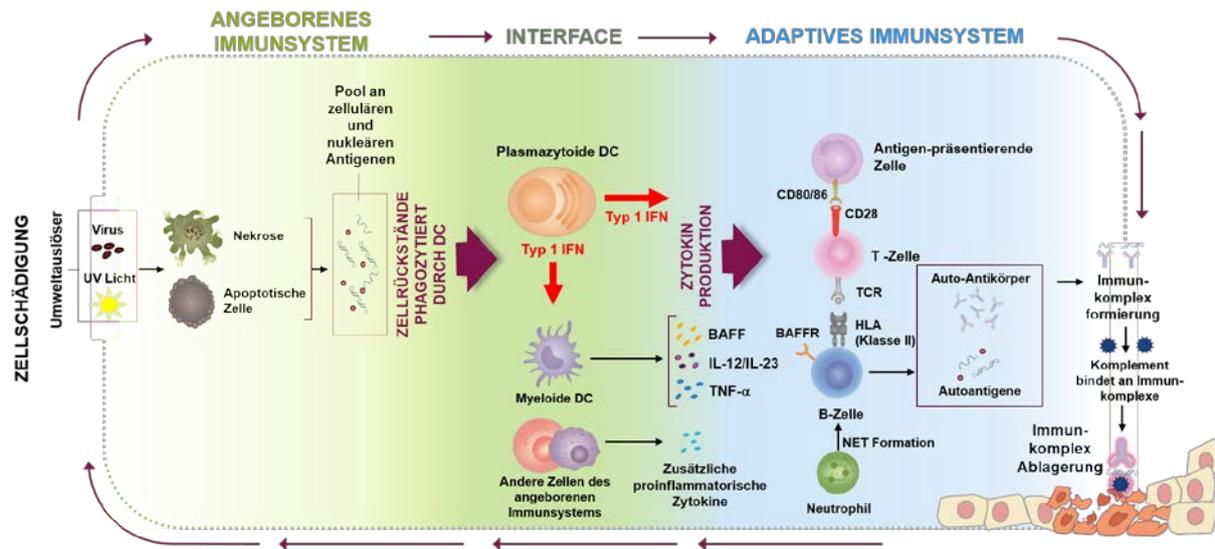


Abbildung 2-2: Mechanismus der chronischen Immun- und Entzündungsreaktion bei SLE

Exogene Auslöser führen zur Apoptose und Nekrose von Körperzellen. Dadurch wird zelluläre Nukleinsäure freigesetzt und die Zellen des angeborenen Immunsystems wie plasmazytoide DC aktiviert, wodurch diese Typ I IFN sezernieren. Typ I IFN wiederum induziert die Differenzierung weiterer Immunzellen zu pro-inflammatorischen und Antigen-präsentierenden Zellen und induziert die Freisetzung von entzündungsfördernden Zytokinen. Dadurch werden T- und B-Zellen des adaptiven Immunsystems rekrutiert. B-Zellen produzieren daraufhin Auto-Antikörper, die an Auto-Antigene binden und zusammen mit Komplementfaktoren Immunkomplexe bilden. Diese Immunkomplexe führen zu weiteren Zellschädigungen und der Entzündungskreislauf beginnt von neuem.

BAFF: B-Zellen-aktivierender Faktor, BAFFR: BAFF-Rezeptor; CD: *Cluster of Differentiation*; DC: Dendritische Zellen, IFN: Interferon, IL: Interleukin, HLA: Humanes Leukozytenantigen, NET: Neutrophile Extrazelluläre Fallen, SLE: Systemischer Lupus erythematoses, TCR: T-Zell-Rezeptor, TNF- α : Tumor Nekrose Faktor alpha, UV-Licht: Ultraviolettes Licht.

Quellen: Erstellt nach [11, 19, 25, 27, 34].

Wirkmechanismus von Anifrolumab

Anifrolumab ist ein humaner, monoklonaler IgG1-Antikörper, der spezifisch an die Untereinheit 1 des IFNAR bindet. Dadurch wird dessen schnelle Internalisierung auf der Zelloberfläche induziert und somit die für die Bildung eines IFN-Signalkomplexes notwendige Heterodimerisierung der Untereinheiten 1 und 2 des IFNAR gehemmt [3]. Die blockierende Wirkung von Anifrolumab beschränkt sich damit nicht auf einzelne Mitglieder der Typ I IFN-Gruppe, wie bspw. IFN- α , sondern erstreckt sich auf alle Mitglieder der Familie und erzielt damit einen weitreichenden inhibitorischen Effekt auf alle IFNAR-abhängigen Signalwege [36].

Im Gegensatz zu anderen therapeutischen Ansätzen, die entweder direkt auf die Antikörperproduzierenden B-Zellen (z.B. Antikörper gerichtet gegen die Unterscheidungsgruppen (CD)19, CD20 oder CD22) oder deren überlebenswichtigen Stimulatoren (z.B. B-Lymphozyten-Stimulator-Protein (BLyS)) abzielen, hat Anifrolumab nicht nur eine hemmende Wirkung auf die Produktion von Typ I IFN, sondern auch auf die Produktion von pro-inflammatorischen Zytokinen und auf die Aktivierung verschiedener Zellen des angeborenen und adaptiven Immunsystems [37]. Das durch Anifrolumab vermittelte geringere Vorkommen an Typ I IFN hat zur Folge, dass Monozyten nicht zu myeloiden DC differenzieren, welche in hohem Maße das BLyS-Protein freisetzen würden. Dadurch fehlt den B-Zellen das überlebenswichtige Signal. Außerdem wird durch die Blockierung der IFNAR1 die DC vermittelte Differenzierung der B-Zellen in Antikörper-produzierende Plasmazellen verhindert [2, 3, 38]. Anifrolumab verringert darüber hinaus die Expression co-stimulatorischer Moleküle (CD80 und CD83) auf DC um 30-50% [3].

SLE ist eine hoch komplexe Autoimmunerkrankung, bei der sich eine Überexpression im Typ I IFN-Signalweg zeigt und insbesondere eine Erhöhung des IFN- α mit einer erhöhten Krankheitsaktivität und einem erhöhten Schubrisiko assoziiert ist. Daher stellt die Blockade des IFNAR einen geeigneten Wirkansatz einer zielgerichteten Therapie dar, um die übersteigerte oder übermäßige Immunantwort beim SLE günstig zu beeinflussen [18, 37].

Genomweite Expressionsstudien haben gezeigt, dass bei etwa 50-70% der PatientInnen mit SLE eine fehlregulierte Expression von Genen, die am IFN-Signalweg beteiligt sind, vorliegt. Damit stellt sich der Typ I IFN-Signalweg als der am stärksten aktivierte Signalweg in den untersuchten Blutzellen von PatientInnen mit SLE heraus [3]. Eine Behandlung mit Anifrolumab (300 mg) alle 4 Wochen über einen Zeitraum von 48 Wochen erreichte in der Phase-II-Studie MUSE eine 85-90%ige Neutralisierung der IFN-Gensignatur [3]. Bei PatientInnen der randomisierten Placebo-kontrollierten Phase-IIb-Studie mit schwerem SLE (Systemischer Lupus Erythematodes Krankheitsaktivitäts-Index (SLEDAI)-2K \geq 10) führte die Behandlung mit Anifrolumab zu einer signifikant geringeren Expression von elf der 27 zu Studienbeginn erhöhten Proteine. Die betroffenen Proteine wirken sich auf verschiedene Bereiche des Immunsystems aus; mitunter auf Chemokine für T- und B-Zellen, T- und B-Zellaktivatoren, HLA der Klasse I und löslichen Co-faktoren für den TLR9-Signalweg. Darüber hinaus wurde die Synthese von Proteinen gehemmt, die zu Studienbeginn mit hohen IFN-Gensignaturwerten assoziiert waren, während anfänglich in geringeren Konzentrationen vorkommende Proteine durch die Anifrolumab-Therapie verstärkt exprimiert wurden. Dies weist auf einen regulierenden Effekt auf das Immunsystem durch die Therapie mit Anifrolumab hin [38]. Darüber hinaus hat sich Anifrolumab in den Studien auch auf die Anzahl verschiedenster Immunzellen, wie Gedächtnis-B- und T-Zellen sowie T-Helferzellen, ausgewirkt [38]. Der ubiquitäre, auch in Organsystemen exprimierte IFNAR ist möglicherweise auch ein zentraler Ansatzpunkt, um die beim SLE häufig auftretenden Organbeteiligungen zu verringern.

Angesichts des hohen therapeutischen Bedarfs ist SLE Gegenstand intensiver Forschung. Von 74 zielgerichteten Therapien, die in der Indikation SLE in den letzten 60 Jahren untersucht

wurden, wurden nur Anifrolumab und Belimumab zugelassen [3]. Belimumab ist ein Antikörper, der durch seine spezifische Bindung an das lösliche BLYS-Protein höchst selektiv die Ausdifferenzierung von B-Zellen zu Plasmazellen hemmt [39]. Im Gegensatz dazu zielt Anifrolumab durch seinen weitreichenden Wirkmechanismus im angeborenen und adaptiven Immunsystem, der durch die Blockierung des Typ I IFN-Rezeptors vermittelt ist, auf eine breit gefächerte Regulierung fehlgerichteter Immunreaktionen ab und bietet einen neuen Therapieansatz zur Behandlung von erwachsenen PatientInnen mit moderatem bis schwerem, aktivem Autoantikörper-positivem SLE.

Wirkmechanismen weiterer in Deutschland eingesetzter Arzneimittel

Die in Deutschland zur Verfügung stehenden und zur Therapie des SLE eingesetzten Arzneimittel dienen überwiegend einer unspezifischen, immunsuppressiven Behandlung (z.B. Azathioprin, Methotrexat, Mycophenolat-Mofetil). Sie werden zur Kontrolle der Krankheitsaktivität eingesetzt, haben aber aufgrund der starken Heterogenität der SLE-Erkrankung therapieassoziierte Limitationen (z.B. begrenzte Wirkung, eingeschränktes Ansprechen, ungünstige Verträglichkeit oder Kontraindikationen). Darüber hinaus verursachen sie z.T. schwere Nebenwirkungen (z.B. Pancytopenie, Leber- und Nierenfunktionsstörungen, schwerwiegende Infektionen), insbesondere bei Langzeitanwendung [40]. Daher besteht noch immer ein hoher medizinischer Bedarf für eine *Add-on*-Therapie, die spezifisch auf die Behandlung von SLE ausgerichtet ist und das Repertoire der Therapiemöglichkeiten erweitert.

Nachstehend werden die Wirkungsweisen und Probleme sowie die daraus resultierenden Limitationen der bislang eingesetzten Therapeutika zur Behandlung von SLE dargestellt:

Nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR) haben eine entzündungshemmende Wirkung, indem sie den Entzündungsmediator Prostaglandin hemmen. Allerdings blockieren NSAR die Entzündungsreaktion damit nicht vollständig, da die Bildung von Leukotrienen (ein weiterer entzündungsfördernder Botenstoff) unbeeinträchtigt bleibt [41, 42]. Zu den NSAR zählen bspw. Diclofenac, Naproxen und Ibuprofen. Sie werden zur Behandlung von Muskel- und Skelettschmerzen, Rippenfellentzündung (Pleuritis), Herzbeutelentzündung (Perikarditis), Entzündung der Serosa (Serositis), Fieber und Kopfschmerzen eingesetzt [41, 43]. Bei PatientInnen mit Nieren- oder Herz-Kreislauf-Problemen sollten NSAR nur mit Vorsicht angewendet werden, da sie die Nieren beeinträchtigen können. Ebenso können Haut- und allergische Reaktionen sowie Lebertoxizitäten durch NSAR, insbesondere in Kombination mit hochdosierter Acetylsalicylsäure, induziert werden [41].

Hydroxy-/Chloroquin ist bislang das einzige Arzneimittel zur Behandlung des SLE, das nachweislich die Lebenserwartung der PatientInnen verbessert [44]. Es verringert Krankheitsschübe, die Entstehung von Organschäden und verbessert Hauterscheinungen [45]. Hydroxy-/Chloroquin hemmt die B-Zellen, beeinträchtigt die Antigenpräsentation auf Körperzellen, interferiert mit der Zytokinproduktion und hemmt die Induktion der entzündungsfördernden Typ I IFN-Produktion. Eine irreversible Netzhautschädigung kann bei einer Langzeitanwendung auftreten. Risikofaktoren für eine Retinopathie sind dabei die Behandlungsdauer, die Dosierung, das Vorliegen einer chronischen Nierenerkrankung oder

einer Erkrankung der Netzhaut oder Makula. Um die Gefahr für Toxizitäten zu minimieren, wird eine möglichst niedrige Tagesdosis empfohlen [46, 47]. Daneben gibt es eine Reihe an weiteren Nebenwirkungen, die aber zumeist reversibel sind. Sehr häufig treten Übelkeit und Bauchschmerzen auf. Zudem kommen Appetitlosigkeit (Anorexie), starke Stimmungsschwankungen (Affektlabilität), Kopfschmerzen, Durchfall (Diarrhoe), Flatulenzen, Erbrechen, Hautausschlag, Juckreiz (Pruritus), sensomotorische Störungen sowie verschwommenes Sehen aufgrund von Störungen der Fokusfunktion des Auges (Akkomodationsstörungen) häufig vor [47]. Bei Unverträglichkeit von Hydroxychloroquin kann alternativ Chloroquin angewandt werden. Die maximale Wirkung tritt bei Hydroxy-/Chloroquin erst nach etwa drei bis sechs Monaten ein [15].

Für eine schnelle Symptombehandlung bei mildem, moderatem oder schwerem SLE werden Kortikosteroide wie Prednison bzw. Prednisolon (per os, intramuskulär oder intravenös appliziert) eingesetzt [46]. Die Vermeidung von Nebenwirkungen durch die Behandlung mit Kortikosteroiden ist eine der zentralen Herausforderungen im Therapiemanagement bei PatientInnen mit SLE. Etwa 80% der Organschäden sind entweder direkt oder indirekt der Behandlung mit Prednison bzw. Prednisolon zuzuschreiben [48]. Im Laufe der Zeit können selbst niedrigere Dosen an Kortikosteroiden zu grauem Star, Osteoporose, Frakturen und Erkrankungen der Herzkranzgefäße führen [49, 50]. Dennoch werden Kortikosteroide in der Erhaltungstherapie auch weiterhin, insbesondere aufgrund ihrer guten Effektivität zum Erhalt der Krankheitskontrolle eingesetzt. Dabei sollte die Dosierung jedoch so niedrig wie möglich gehalten werden ($\leq 7,5$ mg/Tag) [51, 52].

Falls sich die Kortikosteroide nicht auf eine möglichst niedrige Dosierung senken oder absetzen lassen, empfiehlt die *European League Against Rheumatism* (EULAR)-Leitlinie den Einsatz von Immunsuppressiva wie z.B. Azathioprin, um die Kortikosteroiddosis reduzieren zu können. Die Wahl eines Immunsuppressivums folgt patientenindividuellen Aspekten, wie z.B. der vorherrschenden Krankheitsmanifestation, dem Alter der PatientIn und der Verträglichkeit. Bei PatientInnen mit ausgeprägten Organ-gefährdenden Manifestationen kann der Einsatz von Mycophenolat-Mofetil und auch Calcineurininhibitoren oder Cyclophosphamid erwogen werden [46].

Azathioprin ist eines der ältesten Immunsuppressiva, das in den letzten 60 Jahren erfolgreich zur Behandlung von Multipler Sklerose, entzündlich rheumatischen Erkrankungen und bei Organtransplantationen eingesetzt wird [53]. Vorteilhaft ist v.a. dass es auch bei schwangeren PatientInnen angewendet werden kann. Häufig treten als Nebenwirkungen eine verringerte Anzahl an Leukozyten (Leukozytopenie) und Thrombozyten (Thrombozytopenie) sowie Übelkeit und Erbrechen auf [54]. Aufgrund seiner Pharmakodynamik dauert es mehrere Wochen (4-8 Wochen) oder Monate (teilweise bis zu 6 Monate) bis zum therapeutischen Effekt [49, 54-56].

Mycophenolat-Mofetil wird seit über 20 Jahren aufgrund seines gut handhabbaren Nebenwirkungsprofils als Immunsuppressivum nach Transplantationen eingesetzt [57]. Die EULAR empfiehlt die zusätzliche Gabe von Mycophenolat-Mofetil bei PatientInnen, die nicht auf Hydroxy-/Chloroquin (allein oder in Kombination mit Kortikosteroiden) ansprechen, bei

PatientInnen, die keine für eine chronische Anwendung akzeptable Dosis Hydroxy-/Chloroquin erhalten können oder bei Vorliegen einer Lupusnephritis. In Deutschland besitzt Mycophenolat-Mofetil zwar keine Zulassung zur Behandlung des SLE, ist seit dem Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschuss vom 21.07.2017 als *off-label*-Medikament aber zur Behandlung von Lupusnephritis verordnungsfähig [58]. In der Versorgungsrealität von PatientInnen mit SLE in Deutschland hat Mycophenolat-Mofetil auch bei der Behandlung von PatientInnen ohne Nierenbeteiligung einen hohen Stellenwert, da es, insbesondere wenn Kortikosteroide bei PatientInnen nicht mehr ansprechen oder zu hohe Dosierungen zur Krankheitskontrolle erforderlich sind, eine medizinisch notwendige Alternative zu Methotrexat oder Azathioprin bietet. Darüber hinaus wurde für Mycophenolat-Mofetil in einer randomisierten kontrollierten Studie sogar eine Überlegenheit gegenüber Azathioprin in seiner Wirksamkeit hinsichtlich des Erreichens einer Remission als auch in der Verhinderung von Krankheitsschüben bei PatientInnen mit SLE demonstriert [59, 60].

Cyclophosphamid ist ein Zytostatikum, das seit Ende der 1950er-Jahre für die Tumorthherapie und mittlerweile auch in niedrigerer Dosierung als Immunsuppressivum eingesetzt wird und eine vergleichbare Effektivität wie Mycophenolat-Mofetil bei PatientInnen mit Lupusnephritis aufweist [15, 61-63].

Belimumab ist ein humaner monoklonaler IgG1 λ -Antikörper mit Spezifität für das lösliche humane B-Lymphozyten-Stimulatorprotein (BLyS, auch BAFF oder TNFSF13B genannt). Belimumab blockiert die Bindung von löslichem BLyS, einem B-Zell-Überlebensfaktor, an seinen Rezeptor auf den B-Zellen. Belimumab bindet nicht direkt an B-Zellen, sondern hemmt durch Bindung an BLyS das Überleben dieser Zellen, einschließlich der autoreaktiven B-Zellen, und reduziert die Ausdifferenzierung von B-Zellen zu Immunglobulin-bildenden Plasmazellen. Patienten mit SLE oder anderen Autoimmunerkrankungen weisen erhöhte BLyS-Spiegel auf. Es besteht ein Zusammenhang zwischen den BLyS-Plasmaspiegeln und der Krankheitsaktivität des SLE. Der relative Beitrag der BLyS-Spiegel zur Pathophysiologie des SLE ist nicht vollständig bekannt [64]. Trotz langjähriger Marktverfügbarkeit, seit mehr als 10 Jahren, wird Belimumab in der Versorgungsrealität begrenzt eingesetzt.

Weitere Arzneimittel, wie Methotrexat, Rituximab (anti-CD20-Antikörper) oder Calcineurin-Inhibitoren, die zur Behandlung des SLE eingesetzt werden, sind in Deutschland nicht zugelassen, werden jedoch im klinischen Alltag unter Abwägung patientenindividueller Aspekte eingesetzt und sind in den EULAR-Empfehlungen zur Therapie von SLE fest verankert [46]. Wenn Hydroxy-/Chloroquin alleine oder zusammen mit Kortikosteroiden bei nicht-renalen Manifestationen wie Gelenkentzündung (Arthritis) oder Hautausschlag versagen, zeigt sich Methotrexat wirksam und weist generell eine stärkere Evidenz bei SLE auf als Azathioprin [59, 65]. Es tritt allerdings auch eine Vielzahl an Nebenwirkungen bei der Behandlung mit Methotrexat auf. Sehr häufig kommt es hierbei zu einer verringerten Anzahl an Leukozyten (Leukozytopenie) und Thrombozyten (Thrombozytopenie), Kopfschmerzen, Schwindel, Husten, diversen Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (z.B. Durchfall und Übelkeit), erhöhte Leberenzym- und Bilirubinwerte, Haarausfall (Alopezie), erniedrigte Kreatinin-Clearance sowie zu Erschöpfung und Unwohlsein [65].

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Rituximab ist in Deutschland zur Behandlung des SLE ebenfalls nicht zugelassen. Beobachtungsstudien weisen jedoch darauf hin, dass Rituximab vor allem bei schwer zu behandelndem SLE einschließlich bspw. schwerer Beteiligung der Gelenke, Haut und Niere sowie fortgeschrittenen hämatologischen und neuropsychiatrischen Manifestationen wirksam sein kann. Die Anwendung von Rituximab wird von der EULAR bei refraktärem schwerem Krankheitsverlauf empfohlen [46, 66].

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. 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, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

| Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen) | orphan (ja / nein) | 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 erythematoses (SLE), die bereits eine Standardtherapie erhalten. | Nein | 14.02.2022 | A |
| a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“. | | | |

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

Die Angaben in Tabelle 2-3 wurden der Fachinformation von Saphnelo[®] (Anifrolumab) entnommen (Stand Februar 2022) [1].

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 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

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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.

Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Nicht zutreffend.

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die administrativen Angaben zum Arzneimittel Anifrolumab wurden der deutschen Fachinformation von Saphnelo[®] (Anifrolumab) (Stand Februar 2022) und den Zulassungsunterlagen von AstraZeneca entnommen.

Angaben zum Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels basieren auf der deutschen Fachinformation, den Zulassungsunterlagen von AstraZeneca und auf Informationen aus publizierter Fachliteratur.

Informationen zum zugelassenen Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht, stammen aus der deutschen Fachinformation Saphnelo[®] (Anifrolumab) (Stand Februar 2022) [1].

2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten 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.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

2. Riggs JM, Hanna RN, Rajan B, Zerrouki K, Karnell JL, Sagar D, et al. Characterisation of anifrolumab, a fully human anti-interferon receptor antagonist antibody for the treatment of systemic lupus erythematosus. *Lupus Sci Med*. 2018;5(1):e000261.
3. Felten R, Scher F, Sagez F, Chasset F, Arnaud L. Spotlight on anifrolumab and its potential for the treatment of moderate-to-severe systemic lupus erythematosus: evidence to date. *Drug Des Devel Ther*. 2019;13:1535-43.
4. B. R. Lauwery JD, F. A. Houssiau,. Type I interferon blockade in systemic lupus erythematosus: where do we stand? *Rheumatology* 2013;53:1369-76.
5. Theofilopoulos AN, Kono DH, Baccala R. The multiple pathways to autoimmunity. *Nat Immunol*. 2017;18(7):716-24.
6. Uematsu S, Akira S. Toll-Like Receptors (TLRs) and Their Ligands. In: Bauer S, Hartmann G, (Hrsg.). *Toll-Like Receptors (TLRs) and Innate Immunity*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2008. S. 1-20.
7. Murphy K, Weaver C. Die induzierten Reaktionen der angeborenen Immunität. In: *Janeway Immunologie: Springer-Verlag GmbH Deutschland*; 2018. S. 95-174.
8. Hajishengallis G, Reis ES, Mastellos DC, Ricklin D, Lambris JD. Novel mechanisms and functions of complement. *Nat Immunol*. 2017;18(12):1288-98.
9. Sarma JV, Ward PA. The complement system. *Cell Tissue Res*. 2011;343(1):227-35.
10. Tsokos GC, Lo MS, Costa Reis P, Sullivan KE. New insights into the immunopathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Rheumatol*. 2016;12(12):716-30.
11. Wahren-Herlenius M, Dorner T. Immunopathogenic mechanisms of systemic autoimmune disease. *Lancet*. 2013;382(9894):819-31.
12. Crow MK. Type I interferon in the pathogenesis of lupus. *J Immunol*. 2014;192(12):5459-68.
13. Justiz Vaillant AA, Goyal A, Bansal P, Varacallo M. *Systemic Lupus Erythematosus StatPearls*. Treasure Island (FL)2021.
14. Liu Z, Davidson A. Taming lupus-a new understanding of pathogenesis is leading to clinical advances. *Nat Med*. 2012;18(6):871-82.
15. Kuhn A, Bonsmann G, Anders HJ, Herzer P, Tenbrock K, Schneider M. Diagnostik und Therapie des systemischen Lupus erythematosus. *Dtsch Arztebl Int*. 2015;112(25):423-32.
16. Zharkova O, Celhar T, Cravens PD, Satterthwaite AB, Fairhurst AM, Davis LS. Pathways leading to an immunological disease: systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56(suppl_1):i55-i66.
17. Bezalel S, Guri KM, Elbirt D, Asher I, Stoeber ZM. Type I interferon signature in systemic lupus erythematosus. *Isr Med Assoc J*. 2014;16(4):246-9.
18. Salmon JE, Niewold TB. A Successful Trial for Lupus - How Good Is Good Enough? *N Engl J Med*. 2020;382(3):287-8.
19. Ronnblom L. The type I interferon system in the etiopathogenesis of autoimmune diseases. *Ups J Med Sci*. 2011;116(4):227-37.
20. Hoffman RW, Merrill JT, Alarcon-Riquelme MM, Petri M, Dow ER, Nantz E, et al. Gene Expression and Pharmacodynamic Changes in 1,760 Systemic Lupus Erythematosus Patients From Two Phase III Trials of BAFF Blockade With Tavalumab. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69(3):643-54.
21. Kennedy WP, Maciuga R, Wolslegel K, Tew W, Abbas AR, Chaivorapol C, et al. Association of the interferon signature metric with serological disease manifestations

- but not global activity scores in multiple cohorts of patients with SLE. *Lupus Sci Med*. 2015;2(1):e000080.
22. Yao Y, Higgs BW, Richman L, White B, Jallal B. Use of type I interferon-inducible mRNAs as pharmacodynamic markers and potential diagnostic markers in trials with sifalimumab, an anti-IFN α antibody, in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther*. 2010;12 Suppl 1:S6.
 23. Catalina MD, Bachali P, Geraci NS, Grammer AC, Lipsky PE. Gene expression analysis delineates the potential roles of multiple interferons in systemic lupus erythematosus. *Communications Biology*. 2019;2(1):140.
 24. Chan VS, Nie YJ, Shen N, Yan S, Mok MY, Lau CS. Distinct roles of myeloid and plasmacytoid dendritic cells in systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev*. 2012;11(12):890-7.
 25. Kim JM, Park SH, Kim HY, Kwok SK. A Plasmacytoid Dendritic Cells-Type I Interferon Axis Is Critically Implicated in the Pathogenesis of Systemic Lupus Erythematosus. *Int J Mol Sci*. 2015;16(6):14158-70.
 26. Lichtman EI, Helfgott SM, Kriegel MA. Emerging therapies for systemic lupus erythematosus--focus on targeting interferon-alpha. *Clin Immunol*. 2012;143(3):210-21.
 27. Ronnblom L, Elkon KB. Cytokines as therapeutic targets in SLE. *Nat Rev Rheumatol*. 2010;6(6):339-47.
 28. Ronnblom L, Leonard D. Interferon pathway in SLE: one key to unlocking the mystery of the disease. *Lupus Sci Med*. 2019;6(1):e000270.
 29. Vincent FB, Morand EF, Schneider P, Mackay F. The BAFF/APRIL system in SLE pathogenesis. *Nat Rev Rheumatol*. 2014;10(6):365-73.
 30. Perl A. Pathogenesis and Spectrum of Autoimmunity. In: Perl A., (Hrsg.). *Autoimmunity Methods in Molecular Biology (Methods and Protocols)*. Totowa: Humana Press; 2012.
 31. Kwon YC, Chun S, Kim K, Mak A. Update on the Genetics of Systemic Lupus Erythematosus: Genome-Wide Association Studies and Beyond. *Cells*. 2019;8(10).
 32. Tsai CY, Shen CY, Liao HT, Li KJ, Lee HT, Lu CS, et al. Molecular and Cellular Bases of Immunosenescence, Inflammation, and Cardiovascular Complications Mimicking "Inflammaging" in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Int J Mol Sci*. 2019;20(16).
 33. Reijm S, Kissel T, Toes REM. Checkpoints controlling the induction of B cell mediated autoimmunity in human autoimmune diseases. *Eur J Immunol*. 2020;5(12):1885-94.
 34. Dennis GJ. Belimumab: a BLYS-specific inhibitor for the treatment of systemic lupus erythematosus. *Clin Pharmacol Ther*. 2012;91(1):143-9.
 35. Arbuckle MR, McClain MT, Rubertone MV, Scofield RH, Dennis GJ, James JA, et al. Development of autoantibodies before the clinical onset of systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*. 2003;349(16):1526-33.
 36. 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.
 37. Parodis I, Stockfelt M, Sjowall C. B Cell Therapy in Systemic Lupus Erythematosus: From Rationale to Clinical Practice. *Front Med (Lausanne)*. 2020;7:316.
 38. Casey KA, Guo X, Smith MA, Wang S, Sinibaldi D, Sanjuan MA, et al. Type I interferon receptor blockade with anifrolumab corrects innate and adaptive immune perturbations of SLE. *Lupus Sci Med*. 2018;5(1):e000286.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

39. GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V - Modul 2 - Belimumab (Benlysta). 2019. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3398/2019-11-14_Modul2_Belimumab.pdf. [Zugriff am: 10.02.2022]
40. Pan L, Lu MP, Wang JH, Xu M, Yang SR. Immunological pathogenesis and treatment of systemic lupus erythematosus. *World J Pediatr*. 2020;16(1):19-30.
41. Ostensen M, Villiger PM. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2000;9(8):566-72.
42. Pardutz A, Schoenen J. NSAIDs in the Acute Treatment of Migraine: A Review of Clinical and Experimental Data. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2010;3(6):1966-87.
43. Madhok R, Wu O. Systemic lupus erythematosus. *BMJ Clin Evid*. 2009;2009.
44. Kuhn A, Landmann A, Wenzel J. Advances in the treatment of cutaneous lupus erythematosus. *Lupus*. 2016;25(8):830-7.
45. van Vollenhoven RF, Mosca M, Bertias 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.
46. 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.
47. Aristo Pharma GmbH. Fachinformation Hydroxychloroquin Aristo® 200 mg Filmtabletten. Stand: Februar 2021.
48. Robert Koch-Institut. Entzündliche-rheumatische Erkrankungen. 2010. Heft 49. Verfügbar unter: https://www.gbe-bund.de/pdf/rheumatische_erkrankungen.pdf. [Zugriff am: 01.02.2022]
49. Fava A, Petri M. Systemic lupus erythematosus: Diagnosis and clinical management. *J Autoimmun*. 2019;96:1-13.
50. Thamer M, Hernan MA, Zhang Y, Cotter D, Petri M. Prednisone, lupus activity, and permanent organ damage. *J Rheumatol*. 2009;36(3):560-4.
51. 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.
52. Koneru S, Shishov M, Ware A, Farhey Y, Mongey AB, Graham TB, et al. Effectively measuring adherence to medications for systemic lupus erythematosus in a clinical setting. *Arthritis Rheum*. 2007;57(6):1000-6.
53. Maltzman JS, Koretzky GA. Azathioprine: old drug, new actions. *J Clin Invest*. 2003;111(8):1122-4.
54. HEUMANN PHARMA GmbH & Co. Generica KG. Fachinformation Azathioprin Heumann 25 mg / 75 mg / 100 mg Filmtabletten. Stand: Mai 2021.
55. Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e.V. (DGRh). Behandlung mit Azathioprin - Eine Information für den Patienten. Stand: April 2014. Verfügbar unter: https://dgrh.de/dam/jcr:bcf3b8a3-add0-4ea5-b623-2fef7c3c7aa9/azathioprin_pat_2014_04.pdf. [Zugriff am: 24.02.2022]
56. Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e.V. (DGRh). Therapie mit Azathioprin - Eine praxisorientierte Information für den behandelnden Arzt, ersetzt nicht die Fachinformation. Stand: April 2014. Verfügbar unter: https://dgrh.de/dam/jcr:a3405c8a-38ff-4a68-9e76-4a4eb8b2e3ab/azathioprin_arzt_2014_04.pdf. [Zugriff am: 24.02.2022]

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

57. van Gelder T, Hesselink DA. Mycophenolate revisited. *Transpl Int.* 2015;28(5):508-15.
58. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage VI – Off-Label-Use Mycophenolatmofetil/Mycophenolensäure bei Lupusnephritis. 2017. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3060/2017-09-21_AM-RL-VI_Mycophenolatmofetil-Mycophenolensaure-Lupusnephritis_BAnz.pdf. [Zugriff am: 10.02.2022]
59. McKeon KP, Jiang SH. Treatment of systemic lupus erythematosus. *Aust Prescr.* 2020;43(3):85-90.
60. 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.
61. Yap DYH, Chan TM. B Cell Abnormalities in Systemic Lupus Erythematosus and Lupus Nephritis-Role in Pathogenesis and Effect of Immunosuppressive Treatments. *Int J Mol Sci.* 2019;20(24).
62. Colvin OM. An overview of cyclophosphamide development and clinical applications. *Curr Pharm Des.* 1999;5(8):555-60.
63. Emadi A, Jones RJ, Brodsky RA. Cyclophosphamide and cancer: golden anniversary. *Nat Rev Clin Oncol.* 2009;6(11):638-47.
64. GlaxoSmithKline (Ireland) Limited. Fachinformation Benlysta 120 mg/400 mg - Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats. Stand: April 2021.
65. medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH. Fachinformation Methotrexat 15 Injektionslösung medac. Stand: November 2021.
66. 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.