

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Anifrolumab (Saphnelo[®])

AstraZeneca

Modul 3A

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung

Stand: 24.03.2022

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	5
Abkürzungsverzeichnis	6
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	9
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	12
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	16
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	16
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	18
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	18
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	39
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	45
3.2.4 Anzahl der PatientInnen in der Zielpopulation.....	56
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	57
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	57
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	59
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	67
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	67
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	75
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	79
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	82
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	88
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	91
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	93
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	93
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	95
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation.....	95
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	103
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	104
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	104
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	106
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	106
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	106
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V.....	107

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5..... 108

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Exogene und Endogene Faktoren zur Entstehung von SLE	22
Tabelle 3-2: Klinische Symptomatik beim SLE	22
Tabelle 3-3: Übersicht der diagnostisch relevanten serologischen Parameter bei SLE	25
Tabelle 3-4: Diagnostische Verfahren abhängig von der Organbeteiligung	27
Tabelle 3-5: EULAR/ACR-Klassifikationskriterien für SLE	29
Tabelle 3-6: Einteilung der SLE-Schweregrade nach EULAR/ACR	30
Tabelle 3-7: Niedrige Krankheitsaktivität gemäß des LLDAS	34
Tabelle 3-8: SASKIA-Basismaßnahmen	34
Tabelle 3-9: Empfehlungen für das Therapiemanagement von PatientInnen mit SLE gemäß EULAR	36
Tabelle 3-10: Prävalenz von SLE in Deutschland nach Altersgruppen und Geschlecht 2002	47
Tabelle 3-11: Übersicht der Studien zur Prävalenz von SLE in Deutschland	48
Tabelle 3-12: Anzahl der PatientInnen mit SLE in Deutschland (Schritt 1)	49
Tabelle 3-13: Erwachsene PatientInnen mit SLE in Deutschland (Schritt 2)	50
Tabelle 3-14: Übersicht der Studien zur Krankheitsaktivität bei PatientInnen mit SLE	52
Tabelle 3-15: Anzahl der erwachsenen PatientInnen mit aktivem SLE in Deutschland (Schritt 3)	52
Tabelle 3-16: Übersicht der Studien zur Krankheitsschwere bei PatientInnen mit SLE	54
Tabelle 3-17: Anzahl der PatientInnen mit moderatem oder schwerem SLE (Schritt 4)	54
Tabelle 3-18: Übersicht zur Herleitung der Anzahl der PatientInnen im vorliegenden Anwendungsgebiet	55
Tabelle 3-19: Anzahl der GKV-PatientInnen in der Zielpopulation	56
Tabelle 3-20: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)	57
Tabelle 3-21: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie ^a)	68
Tabelle 3-22: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie ^a)	73
Tabelle 3-23: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie ^a)	76
Tabelle 3-24: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^a	80
Tabelle 3-25: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	83

Tabelle 3-26: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	85
Tabelle 3-27: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	86
Tabelle 3-28: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie ^a (pro Patient).....	89
Tabelle 3-29: Nebenwirkungen	100
Tabelle 3-30: Maßnahmen zur Risikominimierung	105
Tabelle 3-31: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	107

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Die Einflussfaktoren und die Entstehung von SLE	20
Abbildung 3-2: Spannungsfeld zwischen Krankheitsaktivität, Organschäden und Medikamenten-assoziierten Nebenwirkungen (in Anlehnung an Doria et al. [68])	32
Abbildung 3-3: Behandlungsempfehlung der EULAR für SLE unterschiedlichen Schweregrades.....	37

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACE	Angiotensin umwandelndes Enzym (<i>Angiotensin Converting Enzyme</i>)
ACR	<i>American College of Rheumatology</i>
Ak	Antikörper
ANA	Anti-nukleäre Antikörper
aPL	Anti-Phospholipid-Antikörper
AVP	Apothekenverkaufspreis
AZA	Azathioprin
BAL	Bronchoalveoläre Lavage
BILAG	<i>British Isles Lupus Assessment Group Index</i>
BKK	Betriebskrankenkasse
BSA	Körperoberfläche (<i>Body Surface Area</i>)
CLASI	<i>Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index</i>
CLE	Kutaner Lupus erythematosus (<i>Cutaneous Lupus Erythematosus</i>)
CNI	Calcineurininhibitor
CQ	Chloroquin
CT	Computertomografie
CYC	Cyclophosphamid
DESTATIS	Statistisches Bundesamt
DNA	Desoxyribonukleinsäure (<i>Deoxyribonucleic Acid</i>)
dsDNA	Doppelsträngige DNA
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EBV	Epstein-Barr-Virus
ELISA	<i>Enzyme-linked Immunosorbent Assay</i>
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i>
EU	Europäische Union
EULAR	<i>European League Against Rheumatism</i>
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GWAS	Genomweite Assoziationsstudie
HCQ	Hydroxychloroquin

Abkürzung	Bedeutung
HLA	Humanes Leukozytenantigen
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
IM	Intramuskulär
ISN	<i>International Society of Nephrology</i>
IU	<i>International Unit</i>
i.v./IV	Intravenös
k.A.	Keine Angabe
KI	Konfidenzintervall
LLDAS	<i>Lupus Low Disease Activity State</i>
MAH	Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (<i>Marketing Authorisation Holder</i>)
MMF	Mycophenolat-Mofetil
MRT	Magnetresonanztomografie
M-SLEDAI	Modifizierter Systemischer Lupus Erythematoses Krankheitsaktivitäts-Index
MTX	Methotrexat
NRS	<i>Numeric Rating Scale</i>
NSAR	Nicht-steroidale Antirheumatika
PGA	Gesamtbeurteilung des Arztes (<i>Physician's Global Assessment</i>)
PO	Per os
Pre	Prednison
RA	Rheumatoide Arthritis
RMP	Risikomanagement-Plan
RNP	Ribonukleoprotein
RPS	<i>Renal Pathology Society</i>
RTX	Rituximab
SDI	<i>Systemic Lupus International Collaborative Clinics/American College of Rheumatology Damage Index</i>
SGB	Sozialgesetzbuch
SLE	Systemischer Lupus erythematoses

Abkürzung	Bedeutung
SLEDAI	Systemischer Lupus Erythematosus Krankheitsaktivitäts-Index (<i>Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index</i>)
SLEDAI-2K	SLEDAI – <i>Revised Version</i>
SLICC	<i>Systemic Lupus International Collaborating Clinics</i>
Sm	<i>Smith</i>
SRI	<i>Systemic Lupus Erythematosus Responder Index</i>
TBC	Tuberkulose (<i>tuberculosis</i>)
TTP	Thrombotisch-thrombozytopenische Purpura
UV	Ultraviolett
WBC	<i>White Blood Count</i>
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die 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.

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Saphnelo[®] (Anifrolumab) ist indiziert 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].

Die medikamentöse Standardtherapie bei der Behandlung von PatientInnen mit SLE ist aufgrund des sehr komplexen und heterogenen Charakters der Erkrankung sehr variabel. Die Auswahl geeigneter Dauertherapien erfolgt daher anhand patientenindividueller Gesichtspunkte (z.B. Alter, Komorbiditäten, Sicherheitsaspekte, Lebenssituation, Kinderwunsch, Krankheitsschwere, Krankheitsverlauf, Organbeteiligung) und vor dem Hintergrund eines individuell abzuwägenden Nutzen-Risiko-Profiles.

Grundsätzlich als sehr wirksam hat sich eine Behandlung mit Antimalariamitteln (Hydroxychloroquin/Chloroquin, HCQ/CQ) erwiesen. Auch der Einsatz von Kortikosteroiden ist weitreichend etabliert, sollte aber auf eine möglichst niedrige Dosis eingestellt werden. Bei unzureichendem Ansprechen oder um Kortikosteroide zu reduzieren bzw. auszuschleichen, werden unter Berücksichtigung patientenindividueller Aspekte u.U. Immunsuppressiva eingesetzt [2, 3]. Auch besteht patientenindividuell die Möglichkeit, zusätzlich zur Basistherapie, ein Biologikum zu initiieren. Neben patientenindividuellen Dauertherapien kommen bedarfsweise nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR) zur Anwendung, die jedoch aufgrund ihres primär anti-inflammatorischen Charakters keinen Einfluss auf den Verlauf der Erkrankung haben und somit nicht direkt auf die krankheitsmodifizierenden Therapieziele in der Behandlung von SLE (sog. *Treat-to-Target*-Konzept) einzahlen.

Insbesondere vor dem Hintergrund des patientenindividuellen Charakters des medikamentösen Therapiemanagements hat auch der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Organbefalls, der Vortherapie und der Krankheitsaktivität als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) bestimmt.

Das Anwendungsgebiet von Anifrolumab umfasst PatientInnen, die trotz einer leitliniengerechten, patientenindividuellen Standardtherapie einen moderaten bis schweren, aktiven, Autoantikörper-positiven SLE aufweisen.

Der G-BA konkretisiert die zVT insofern, als dass folgende Wirkstoffe im Rahmen der patientenindividuellen Therapie zu berücksichtigen sind: HCQ, CQ, NSAR, Kortikosteroide, Azathioprin (AZA) und Belimumab.

Grundsätzlich folgt AstraZeneca dem G-BA bei der Definition der zVT. Zusätzlich zu den als zVT definierten zugelassenen Wirkstoffen spielen – nach Einschätzung führender Experten – weitere immunsuppressive Wirkstoffe (z.B. Methotrexat (MTX), Mycophenolat-Mofetil (MMF), Cyclophosphamid (CYC) und Calcineurin-Inhibitoren (CNI) sowie Rituximab (RTX)), ungeachtet ihres *off-label*-Status, eine patientenindividuell bedeutende Rolle in der deutschen Versorgungsrealität und sind in den europäischen Leitlinien fester Bestandteil des SLE-Therapiemanagements [2].

Im vorliegenden Dossier werden die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT dargestellt (Bezeichnung der Population in Modul 4: „ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente“):

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

Ergänzend wird, unter Berücksichtigung des tatsächlichen Versorgungsgeschehens, eine weitere Population ausgewertet (Bezeichnung der Population in Modul 4: „ITT-Population“).

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Ein Beratungsgespräch mit dem G-BA zur Festlegung der zVT für Anifrolumab fand am 28.05.2021 statt (Beratungsanforderung 2021-B-082). Das Ergebnis des Beratungsgesprächs wurde in der finalen Niederschrift vom 10.08.2021 festgehalten [4]. Für das gleiche Anwendungsgebiet hatte bereits 2013 ein Beratungsgespräch mit dem G-BA stattgefunden [5].

Der G-BA hat für Anifrolumab als *Add-on*-Therapie bei „erwachsenen Patienten mit aktivem, Autoantikörper-positivem systemischem SLE¹, die bereits eine Standardtherapie erhalten“, folgende zVT bestimmt:

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

Als alternatives Anwendungsgebiet für Anifrolumab legte AstraZeneca dem G-BA auch die folgende Formulierung vor: „Anifrolumab ist angezeigt als *Add-on*-Therapie bei erwachsenen Patienten mit moderatem bis schwerem SLE, die bereits eine Standardtherapie erhalten.“ Die zVT trifft nach Ansicht des G-BA für diese Formulierung gleichermaßen zu [4]. 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.

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

¹ Lupusnephritis ausgenommen

AstraZeneca folgt der Festlegung der zVT, sieht darüber hinaus jedoch auch weitere Wirkstoffe als versorgungsrelevante Behandlungsoptionen im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie bei PatientInnen mit SLE an.

Zur Bestimmung der zVT ist zunächst für die Wirkstoffe bzw. Wirkstoffklassen HCQ, CQ, NSAR, Kortikosteroide, AZA und Belimumab eine Zulassung im vorliegenden Anwendungsgebiet festzuhalten:

- HCQ/(CQ) sind explizit zur Behandlung des SLE indiziert [3, 6, 7].
- Kortikosteroide (z.B.: Prednison, Prednisolon) sind indiziert zur Behandlung in „aktiven Phasen von rheumatischen Systemerkrankungen“ wie u.a. SLE, die einer systemischen Therapie bedürfen. Die Höhe der Dosierung ist abhängig von der Art und Schwere der Erkrankung und vom individuellen Ansprechen der PatientIn [8, 9].
- AZA ist bei PatientInnen mit SLE angezeigt in Kombination mit Kortikosteroiden bei mäßig bis schweren Verlaufsformen. In der Regel hat AZA eine Kortikosteroid-einsparende Wirkung. Darüber hinaus ist AZA beim SLE indiziert, wenn Kortikosteroide nicht vertragen werden bzw. wenn mit hohen Dosen von Kortikosteroiden keine ausreichende therapeutische Wirkung erzielt werden kann“ [10].
- Belimumab ist indiziert als Zusatztherapie bei erwachsenen Patienten mit aktivem, Autoantikörper-positivem SLE, die trotz Standardtherapie eine hohe Krankheitsaktivität (z.B. positiver Test auf Antikörper gegen doppelsträngige Desoxyribonukleinsäure (Anti-dsDNA) und niedriges Komplement) aufweisen [11].
- NSAR wie bspw. Indometacin oder Ibuprofen sind zugelassen zur „symptomatischen Behandlung von Schmerzen und Entzündungen bei akuten Arthritiden“ [12, 13].

Grundsätzlich besitzen somit sowohl HCQ, CQ als auch Kortikosteroide, AZA und Belimumab eine Zulassung im vorliegenden Anwendungsgebiet von Anifrolumab. Auch NSAR sind zur symptomatischen Therapie rheumatischer Beschwerden grundsätzlich zugelassen. Dennoch sind die Substanzen nicht gleichermaßen für eine patientenindividuelle Therapie in der jeweiligen Behandlungssituation geeignet. Eine Therapieentscheidung muss immer auf Basis verschiedener patientenindividueller Aspekte getroffen werden.

Belimumab – als *Add-on*-Therapie – stellt für einen Teil der PatientInnen eine sinnvolle Ergänzung des medikamentösen Therapiemanagements dar. Neben patientenindividuellen Aspekten, die für eine Therapieentscheidung maßgeblich zu berücksichtigen sind, hat Belimumab ein, gegenüber Anifrolumab, restriktiveres Anwendungsgebiet (hohe Krankheitsaktivität mit Nachweis auf anti-dsDNA-Antikörper und niedriges Komplement). Außerdem wird in den *European League Against Rheumatism* (EULAR)-Therapieempfehlungen die Anwendung von Belimumab auf PatientInnen mit hoher Krankheitsaktivität (Systemischer Lupus Erythematoses Krankheitsaktivitäts-Index (SLEDAI)>10) eingeschränkt [11]. Somit kann Belimumab nicht für alle SLE-PatientInnen mit

moderater bis schwerer Krankheitsaktivität – entsprechend dem Anwendungsgebiet von Anifrolumab – in Erwägung gezogen werden.

Aufgrund der langjährigen Erfahrung mit der Anwendung der nicht für SLE zugelassenen Arzneimittel haben sich auch weitere Arzneimittel zur Behandlung des SLE etabliert, werden für das Therapiemanagement empfohlen und in der klinischen Praxis – unter Abwägung patientenindividueller Gesichtspunkte – angewendet [2]:

- Wird ein nicht-selektives Immunsuppressivum patientenindividuell als indiziert erachtet, erfolgt dessen Auswahl unter Beachtung verschiedener Aspekte, die neben der jeweiligen Zulassung weitere Parameter, wie z.B. die vorliegende Evidenz, die geltenden Leitlinien-Empfehlungen sowie patientenindividuelle Aspekte umfasst. Neben Azathioprin gelten auch Methotrexat und Mycophenolat Mofetil als versorgungsrelevante Therapien im vorliegenden Anwendungsgebiet. Nach den Empfehlungen der EULAR sollten MTX und AZA gleichermaßen aufgrund der umfangreichen Erfahrungen mit diesen Arzneimitteln und dem vergleichsweise guten Verträglichkeitsprofil in Betracht gezogen werden [14]. Die Evidenz zur Wirksamkeit und Sicherheit wird für MTX sogar als stärker bewertet als für AZA [2]. MTX ist als Entzündungshemmer besser geeignet, AZA hingegen besser als Immunsuppressivum [15]. Für das Immunsuppressivum MMF liegt ebenfalls gesicherte Evidenz für die Wirksamkeit bei nicht-renalem Lupus vor [16, 17]. In einer randomisierten, offenen Studie war magensaftresistentes Mycophenolat-Natrium dem Wirkstoff AZA hinsichtlich der Erreichens einer Remission und der Reduzierung von Schüben sogar überlegen [18].
- CNI werden z.B. bei hämatologischen Veränderungen eingesetzt [2].
- RTX – als *Add-on*-Therapie – kommt vor allem bei schweren therapierefraktären Verläufen mit hämatologischen und neuropsychiatrischen Manifestationen zum Einsatz, die nicht auf eine Therapie mit Immunsuppressiva bzw. Belimumab ansprechen oder Kontraindikationen aufweisen [2].
- CYC kann bei organbedrohenden Erkrankungen und bei refraktären, nicht die Hauptorgane betreffenden Manifestationen, in Betracht gezogen werden [2].

In Einklang mit den Therapieempfehlungen werden diese Wirkstoffe bzw. Wirkstoffklassen in der Versorgungsrealität patientenindividuell erwogen bzw. eingesetzt, insbesondere wenn die zugelassenen Therapien nicht zum Therapieerfolg (Kontrolle der Krankheitsaktivität bzw. niedrige Krankheitsaktivität) geführt haben. Diese Wirkstoffe bzw. Wirkstoffklassen sind somit ein weiterer Bestandteil des „*Standard of Care*“ im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie.

Der individuellen Therapieentscheidung kommt in der Behandlung von PatientInnen mit SLE eine besondere und elementare Bedeutung zu. Diese wird unter Berücksichtigung patientenindividueller Gesichtspunkte (z.B. Alter, Komorbiditäten, Sicherheitsaspekte,

Lebenssituation, Kinderwunsch, Krankheitsschwere, Krankheitsverlauf, Organbeteiligung) von PatientIn zu PatientIn unterschiedlich getroffen. Des Weiteren spielen auch die Variabilität und Heterogenität der Erkrankung eine entscheidende Rolle, sodass die Definition eines festen Therapiealgorithmus im vorliegenden Anwendungsgebiet weniger zielführend ist. Maßgeblich für die Therapieentscheidung ist, mit welchen Wirkstoffen das Therapieziel einer Kontrolle der Krankheitsaktivität bei möglichst niedriger Kortikosteroid-Dosis am ehesten erreicht und möglichst langfristig ohne weitere Krankheitsschübe aufrechterhalten werden kann. Dafür ist bei einem lebenslangen Behandlungsbedarf der zugrunde liegenden heterogenen Erkrankung ein möglichst breites, flexibles und gut verträgliches therapeutisches Spektrum erforderlich. Daher ist es erforderlich, dass sich die behandelnden Ärzte in der deutschen Versorgungsrealität aller verfügbarer und etablierter Behandlungsoptionen bedienen, um die patientenindividuellen Therapieziele, insbesondere die Aufrechterhaltung der Krankheitskontrolle, erreichen zu können.

Als *Add-on*-Therapie „zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit moderatem bis schwerem, aktivem Autoantikörper-positivem systemischem SLE, die bereits eine Standardtherapie erhalten“, ergibt sich – insbesondere unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus – folgende zVT (Bezeichnung der Population in Modul 4: „ITT-Population, nur in Deutschland zugelassene Medikamente“):

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

Ergänzend wird, unter Berücksichtigung des tatsächlichen Versorgungsgeschehens, eine weitere Population ausgewertet (Bezeichnung der Population in Modul 4: „ITT-Population“).

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 4. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Angaben in Abschnitt 3.1 beruhen auf der finalen Niederschrift zum G-BA-Beratungsgespräch und der aktuellen Fachinformation zu Anifrolumab. Darüber hinaus wurden fachspezifische Publikationen, die Behandlungsempfehlungen der EULAR, entsprechende Fachinformationen der aufgeführten Arzneimittel, sowie die Nutzenbewertung des G-BA zu Belimumab herangezogen. Zur Identifizierung relevanter Publikationen wurde eine orientierende Literaturrecherche durchgeführt.

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. AstraZeneca. Fachinformation Saphnelo® 300 mg - Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Februar 2022.
2. 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.
3. 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.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß §8 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2021-B-082 - Anifrolumab zur Behandlung der moderaten bis schweren systemischen Lupus erythematosus. 2021.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß §8 Abs. 1 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2013-B-061. 2013.
6. Bayer Vital GmbH. Fachinformation Resochin® Tabletten 250 mg; Resochin® junior Tabletten 81 mg. Stand: Februar 2021.
7. Aristo Pharma GmbH. Fachinformation Hydroxychloroquin Aristo® 200 mg Filmtabletten. Stand: Februar 2021.
8. acis Arzneimittel GmbH. Fachinformation Prednison acis®. Stand: März 2021.
9. acis Arzneimittel GmbH. Fachinformation Prednisolon acis®. Stand: Oktober 2021.
10. HEUMANN PHARMA GmbH & Co. Generica KG. Fachinformation Azathioprin Heumann 25 mg / 75 mg / 100 mg Filmtabletten. Stand: Mai 2021.
11. GlaxoSmithKline (Ireland) Limited. Fachinformation Benlysta 120 mg/400 mg - Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats. Stand: April 2021.
12. ALIUD PHARMA® GmbH. Fachinformation Indometacin AL 50. Stand: April. 2016.

13. AbZ-Pharma GmbH. Fachinformation Ibuprofen AbZ 600 mg/800 mg Filmtabletten. Stand: Februar 2021.
14. Sakthiswary R, Suresh E. Methotrexate in systemic lupus erythematosus: a systematic review of its efficacy. *Lupus*. 2014;23(3):225-35.
15. Aringer M, Schneider M. Systemischer Lupus erythematosus. *Der Internist*. 2021;62(4):385-96.
16. Tselios K, Gladman DD, Su J, Urowitz MB. Mycophenolate Mofetil in Nonrenal Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus: An Observational Cohort Study. *J Rheumatol*. 2016;43(3):552-8.
17. Mok CC. Mycophenolate mofetil for non-renal manifestations of systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Scand J Rheumatol*. 2007;36(5):329-37.
18. 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.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Überblick über den Systemischen Lupus erythematoses (SLE)

Der SLE ist eine schubförmig verlaufende, chronisch-entzündliche systemische Autoimmun- und Immunkomplexerkrankung des Bindegewebes (Kollagenose), die verschiedenste Organschäden verursachen kann. Kaum eine Erkrankung verläuft klinisch so variabel wie der SLE. Der Krankheitsverlauf kann in chronisch aktiven, schubförmig remittierenden oder langfristig ruhenden bzw. symptomarmen Phasen beschrieben werden [1]. Charakteristisch ist das Auftreten zirkulierender Autoantikörper [2-4]. Die klinischen Manifestationen sind sehr heterogen und reichen von milden Formen wie bspw. dem primären Auftreten von Hauterythemen bis hin zu schweren Organschädigungen mit einem tödlichen Verlauf für die PatientInnen [5]. Gemäß der aktuellen internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (ICD-10) wird dem SLE folgende Kodierung zugeordnet: M32 „Systemischer Lupus erythematoses“.

Generell wird zwischen dem Systemischen und dem Kutanen Lupus erythematoses (SLE vs. CLE) unterschieden, wobei beide Formen auch nebeneinander auftreten und sich ein CLE systemisch in einen SLE weiterentwickeln kann. Bei jeder dritten PatientIn mit CLE-Diagnose wird auch ein SLE diagnostiziert [4, 6-8]. Der CLE ist ein rein dermatologisches Krankheitsbild, bei dem in der Regel nur die Haut betroffen ist. Spezifische kutane Symptome, wie bspw. scheibenförmige, erythematöse Ablagerungen oder knotige, derbe Infiltrate mit verbackener Haut und Hautgeschwüren oder verhärtete Nesselsucht-ähnliche Hauterscheinungen sind, basierend auf klinischen, histopathologischen, serologischen und genetischen Befunden, häufiger dem akuten CLE zuzuordnen [3]. Insgesamt sind aber auch circa 75% der PatientInnen mit SLE von sichtbaren Hautveränderungen betroffen [4]. Zusätzlich zu Hautsymptomen wie bspw. dem Schmetterlingserythem treten beim SLE unspezifische Symptome und systemische Manifestationen wie Fieber, schwere Erschöpfung (Fatigue) und Gelenksbeschwerden (Arthralgien/Arthritis) sowie Gefäßentzündung (Vaskulitis) in den Vordergrund [3, 4, 9]. Gelenksbeschwerden zählen zu den häufigsten Symptomen bei PatientInnen mit SLE. 85 - 90 % der PatientInnen mit SLE können im Verlauf der Erkrankung muskuloskelettale Manifestationen aufweisen [10, 11].

Grundsätzlich können Menschen jeden Alters und Geschlechts von SLE betroffen sein. Juveniler SLE (SLE im Kindesalter) kommt jedoch vergleichsweise selten vor. Laut einer Studie von Pelkonen *et al.* (1994) betrug die Inzidenz 0,4 Fälle pro 100.000 Kinder pro Jahr in Finnland [12]. Im Gegensatz dazu tritt SLE im Erwachsenenalter deutlich häufiger auf [2, 13]. In Deutschland liegt die Prävalenz bei etwa 37 Fällen pro 100.000 Einwohnern, wobei Frauen 10-mal häufiger erkranken als Männer [4, 14]. Außerdem erhalten Männer die Diagnose SLE häufiger in einem höheren Alter als Frauen [15]. Das Erkrankungsalter liegt bei Frauen im Allgemeinen zwischen dem 20. und 30. Lebensjahr. Für die Inzidenz ist ein starker Anstieg ab der dritten Lebensdekade mit den höchsten Werten für Frauen zwischen 20 und 25 Jahren zu beobachten [4, 14, 16]. Im Gegensatz zu PatientInnen mit rheumatoider Arthritis (RA), deren mittleres Erkrankungsalter bei 55 Jahren liegt, trifft die Diagnose SLE die PatientInnen in einem sehr frühen Erwachsenenalter, in dem die Familienplanung und berufliche Orientierung eine zentrale Rolle spielen. Mit der Diagnose SLE werden die PatientInnen in einer entscheidenden Lebensphase unerwartet mit existenziellen Fragen und krankheitsbedingten Einschränkungen, die sich auf alle Lebensbereiche auswirken, konfrontiert: So besteht bspw. ein erhöhtes Gesundheitsrisiko bei einer Schwangerschaft für Mutter und Kind, da diese sowohl Krankheitsschübe begünstigt als auch krankheitsbedingt mit einem erhöhten Risiko für Fehl-, Früh- oder Totgeburten einhergeht [17, 18]. Auch die zusätzliche Belastung der Erkrankung für den beruflichen sowie familiären Alltag führt bei vielen betroffenen PatientInnen dazu, die Familiengründung grundlegend in Frage zu stellen, aus Sorge unter diesen Voraussetzungen die Kindererziehung nicht bewerkstelligen zu können. Auch Karriere und berufliche Pläne müssen durch die eingeschränkte psychische und physische Leistungsfähigkeit häufig aufgegeben werden. Somit sehen sich die PatientInnen oftmals gezwungen, ihre Zukunftspläne fundamental zu überdenken [17, 18].

Pathogenese und Ätiologie

SLE ist eine höchst komplexe Autoimmunerkrankung, deren Pathophysiologie die Grundlagenforschung lange vor Rätsel gestellt hat und die noch immer nicht vollständig geklärt ist [19]. In den vergangenen Jahren wurden allerdings große Fortschritte im Verständnis der Erkrankung erzielt und die wichtigsten Mechanismen der Pathogenese entschlüsselt [19]. Die Entstehung eines SLE beruht letztlich auf der fehlenden Toleranz des Immunsystems gegenüber körpereigenen Strukturen. Als Hauptursachen gelten genetische Prädisposition, bestimmte auslösende Umweltfaktoren, Defekte und übermäßige Aktivierung des angeborenen Immunsystems (siehe Tabelle 3-1). Zahlreiche Untersuchungen von PatientInnen mit SLE haben gezeigt, dass die unterschiedlichen Wirkungsweisen von Typ I Interferonen (IFN) eine zentrale Rolle in der Pathogenese des SLE spielen und wesentlich zur chronischen Entzündung beitragen, indem sie die Autoimmunreaktion unterhalten (siehe Modul 2). Die Freisetzung von Typ I IFN löst eine Kaskade aus, die über die Freisetzung weiterer Zytokine das Überleben und die Ausreifung autoreaktiver B-Zellen ermöglicht und zur T-Zellaktivierung beiträgt. Dieser Kreislauf kann sich im Rahmen einer längeren präklinischen Phase mehrfach wiederholen, bevor es zur Ausprägung einer klinisch sichtbaren Erkrankung kommt. Zu diesem Zeitpunkt hat sich die SLE-Erkrankung bereits durch Amplifikationsmechanismen verselbstständigt und ausgebreitet. Das führt zu einer Entwicklung von Organschäden als auch zu vermehrten Therapieresistenzen (siehe Abbildung 3-1) [20].

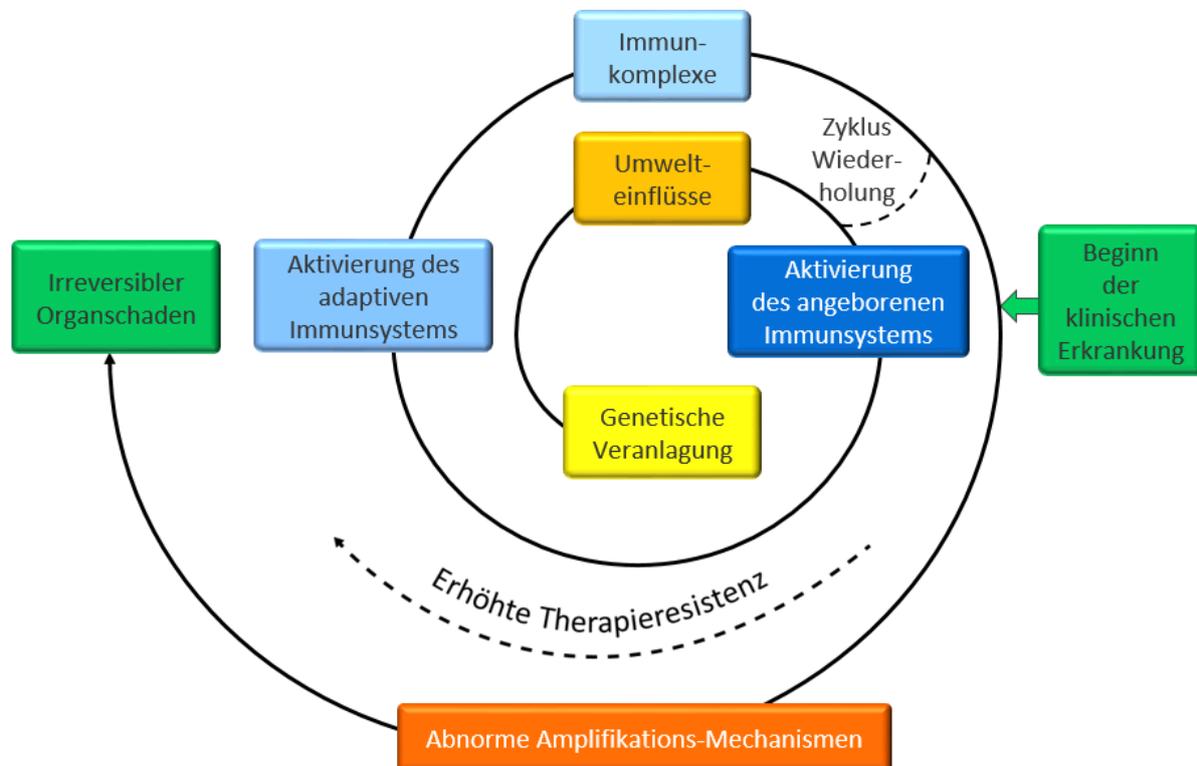


Abbildung 3-1: Die Einflussfaktoren und die Entstehung von SLE

Bei der Entstehung von SLE spielen genetische, exogene (Umwelt) und immunologische Faktoren zusammen. Autoreaktive Immunzellen unterhalten die Entzündung und führen über Rückkopplungsschleifen zur klinischen Manifestation von SLE durch die Schädigung von verschiedenen Zielorganen. Dadurch werden weitere Selbstantigene freigesetzt, welche die Aktivierung des Immunsystems aufrechterhalten. Im Laufe der Therapie können PatientInnen mit SLE behandlungsresistent werden und es etablieren sich irreversible Gewebeschäden.

SLE: Systemischer Lupus erythematoses.

Quelle: Adaptiert nach [20].

Genetische Prädisposition

Bei Menschen mit einer genetischen Prädisposition können Umweltfaktoren zur Aktivierung und zum Toleranzverlust des angeborenen und adaptiven Immunsystems gegen körpereigene Strukturen und Zellen führen. Dies wurde durch Studien an Zwillingen (24%ige Erkrankungswahrscheinlichkeit für Geschwister ebenfalls zu erkranken) und beobachtete familiäre Häufungen (6-fach erhöhtes Erkrankungsrisiko bei Verwandten ersten Grades von PatientInnen mit SLE) bestätigt [15, 21, 22].

Es sind auch Unterschiede in Abhängigkeit der Ethnie festzustellen, die sich im unterschiedlichen genetischen Hintergrund (z.B. unterschiedliche humane Leukozytenantigen (HLA)-Allele) begründen [23]. In den USA erkranken afroamerikanische Frauen 3-mal häufiger als weiße Frauen [2]. Untersuchungen in den USA zeigen außerdem, dass die höchste Erkrankungsrate bei der afroamerikanischen Bevölkerung liegt; gefolgt von Personengruppen

asiatischer und hispanischer Herkunft, die häufiger erkranken als Kaukasier. Des Weiteren tritt SLE bei Afroamerikanern im früheren Lebensalter auf und zeigt schwerere Verläufe [5].

Umfangreiche genomweite Assoziationsstudien (GWAS) konnten zeigen, dass in PatientInnen mit SLE zahlreiche Gene bei der Krankheitsentstehung involviert sind. Sie lieferten überzeugende genetische Beweise für die Beteiligung von Typ I IFN in frühen Stadien der SLE-Pathophysiologie. Eine Überrepräsentation von Allelen, die ein assoziatives SLE-Risiko bergen, steuern die Typ I IFN-Produktion oder die nachgeschaltete Signalübertragung [24, 25]. Gendefekte im Komplementsystem (C3, C4) sind indes mit unterschiedlichen Symptomen beim SLE, wie der Entwicklung von Nephritis, Photosensitivität, Schmetterlingserythem usw., assoziiert [26].

Studien wie die von Souyris et al. (2018) beleuchten das deutlich häufigere Auftreten von SLE bei Frauen und zeigen, dass Östrogen oder das auf dem X-Chromosom lokalisierte Gen für *Toll-like-Rezeptor 7* eine Rolle bei der Entstehung von SLE spielen [9, 27, 28]. Beispielsweise nehmen auch Anzahl und Schwere der Krankheitsschübe nach der Menopause ab, was auf einen sinkenden Östrogenspiegel zurückzuführen sein könnte. Dieses Phänomen könnte aber auch eher aus dem voranschreitenden Alter der PatientInnen und dem damit verbundenen schwächer werdenden Immunsystem resultieren [28]. Prinzipiell scheinen jedenfalls das Alter und ein hormoneller Umschwung eine Rolle zu spielen. Die Untersuchungen von Shah et al. (2020) zeigen, dass ein früher Eintritt der Menopause, die Verwendung von oralen Kontrazeptiva, ein junges Alter der Mutter bei der Geburt, eine chirurgisch eingeleitete Menopause oder die Einnahme von Hormonen nach der Menopause zu einem erhöhten Risiko für die Entwicklung von SLE führen [28].

Exogene Faktoren

Im Zusammenhang mit den genetischen Prädispositionen können exogene Auslöser aus der Umwelt, wie z.B. ultraviolettes Licht oder Rauchen, dazu führen, dass die Toleranz des Immunsystems durchbrochen wird und sich ein autoimmunes Krankheitsbild manifestiert [29].

Auch Arzneimittel, wie bspw. Antibiotika (z.B. Sulfamethoxazol und Tetracykline), Antimykotika (z.B. Terbinafin) oder ACE (*Angiotensin Converting Enzyme*)-Hemmer, können SLE auslösen [30]. Weiterhin kann u.a. Hydralazin zu einer verstärkten Expression von IFN-Genen führen und SLE induzieren [24, 31, 32].

Virusinfektionen wie bspw. das Epstein-Barr-Virus (EBV), das humane Cytomegalovirus oder das humane T-Lymphotrophe Virus-1 stehen ebenfalls unter Verdacht, SLE auszulösen [33]. Dem zugrunde liegt die sog. molekulare Mimikry: Während einer Infektion sezernieren Lymphozyten Antikörper, die spezifisch gegen die Erreger-Antigene sind, aber gleichzeitig mit Autoantigenen kreuzreagieren können [34]. Ähnlich dazu können sich bei der Verletzung von Gewebe, während der Bekämpfung einer Infektion, Antikörper gegen Gewebeantigene (*epitope spreading*) bilden [34]. Darüber hinaus können auch Umweltfaktoren wie bspw. kristalline Kieselsäure (Quarz) oder Quecksilber das Risiko einer SLE-Erkrankung erhöhen [9].

Tabelle 3-1: Exogene und Endogene Faktoren zur Entstehung von SLE

Endogene Faktoren	Exogene Faktoren
Genetische Prädisposition (z.B. HLA-Allele)	Umweltfaktoren (z.B. ultraviolettes Licht, Rauchen, Kieselsäure, Quecksilber)
Ethnie	Arzneimittel (z.B. Antibiotika, Hydralazin)
Gendefekte (z.B. im Komplementsystem)	Virus-/Infektionen (z.B. EBV)
Geschlecht bzw. Östrogenspiegel	
Alter	
EBV: Epstein-Barr-Virus, HLA: Humanes Leukozytenantigen, SLE: Systemischer Lupus erythematoses.	

Klinische Symptomatik

Der SLE ist eine sehr komplexe Autoimmunerkrankung mit sehr unterschiedlichen Ausprägungen und klinischen Manifestationen. Das Ausmaß reicht von einem leichten kutanen Phänotyp bis hin zu schweren Auswirkungen auf das zentrale Nervensystem und lebensbedrohlichen Multiorganbeteiligungen [5]. Zu den am häufigsten vorkommenden konstitutionellen Symptomen gehören schwere Erschöpfung (Fatigue), Unwohlsein, Fieber, Appetitlosigkeit und Gewichtsverlust. Je nach Organbeteiligung leiden die PatientInnen mit SLE außerdem unter z.B. Muskel- und Gelenkschmerzen (Myalgie und Arthralgie), Krampfanfällen, Übelkeit und Erbrechen (siehe Tabelle 3-2). Da die Angaben zum Auftreten der einzelnen Symptome in der Literatur variieren und auch Unterschiede in der Zuordnung zu den Organsystemen vorkommen, sind in der zusammenfassenden Tabelle 3-2 entsprechende Spannen aufgeführt [5].

Tabelle 3-2: Klinische Symptomatik beim SLE

Betroffenes Organsystem	Anteil betroffener PatientInnen mit SLE	Manifestationen und Symptome
Allgemeine körperliche Verfassung	50-100%	Schwere Erschöpfung (Fatigue), Unwohlsein, Fieber, Appetitlosigkeit und Gewichtsverlust
Haut und Schleimhäute	>80%	Hautrötungen, Raynaud-Syndrom, Gefäßentzündung (Vaskulitis), Lichtempfindlichkeits-Erythem
Muskulatur und Skelett	62-90%	Entzündung der Skelettmuskulatur, Muskel- und Gelenkschmerzen (Myositis, Myalgie und Arthralgie), Gelenkentzündung (Arthritis), Jaccoud-Arthropathie

Betroffenes Organsystem	Anteil betroffener PatientInnen mit SLE	Manifestationen und Symptome
Lunge	≤60%	Trockene oder feuchte Rippenfellentzündung (Pleuritis), erhöhter Lungenblutdruck, Erkrankungen des Lungengewebes
Blut	36-50%	Blutarmut (Anämie), verminderte Anzahl an Thrombozyten und Leukozyten
Nieren	16-50%	Blut oder Protein im Urin (Hämaturie, Proteinurie), Zellzylinder (dysmorphe Erythrozyten, Akanthozyten), nephrotisches Syndrom, beidseitige Nierenentzündung
Gehirn und Nervensystem	12-50%	Psychose, Krampfanfälle, hirnorganisches Syndrom, Entzündung des Rückenmarks (Myelitis transversalis), kraniale und periphere Erkrankung der Nerven (Neuropathie)
Leber, Milz, Lymphknoten	7-23%	Schwellung der Lymphknoten, Vergrößerung der Milz und Leber
Verdauungstrakt	18%	Übelkeit, Erbrechen, abdominelle Schmerzen
Herz	15%	Erkrankung der Herzkranzgefäße, Entzündung des Herzbeutels (Perikarditis), Herzzinnenhautentzündung (Endokarditis), Herzmuskelentzündung (Myokarditis)
SLE: Systemischer Lupus erythematoses. Quellen: [4, 5, 35].		

Bei einer Befragung von 339 PatientInnen mit SLE berichteten rund 82% von Gelenkbeschwerden, 66% von Hautveränderungen und 33% von einer Nierenbeteiligung. Am häufigsten litten diese PatientInnen unter schwerer Erschöpfung (Fatigue; 89% der PatientInnen), Gelenkschmerzen (Arthralgie; 87% der PatientInnen), Lichtempfindlichkeit (79% der PatientInnen), Muskelschmerzen (Myalgie; 76% der PatientInnen) und Fieber (54% der PatientInnen) [36].

Hinsichtlich der klinischen Symptomatik bestehen Unterschiede zwischen den Geschlechtern: Männer weisen häufiger kardiovaskuläre Komorbiditäten, Gewichtsverlust, geschwollene Lymphknoten, eine vergrößerte Milz und Lungenfibrose auf. Frauen hingegen leiden vermehrt unter entzündlichem Hautausschlag, Haarausfall (Alopezie), der Raynaud-Erkrankung, Lichtempfindlichkeit und Gelenkentzündung (Arthritis) [15, 28, 37].

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 stark belastender täglicher Symptome charakterisiert.

Diagnosestellung beim SLE

Die Diagnosestellung eines SLE ist bis heute schwierig und erfolgt häufig erst lange nach den ersten klinischen Symptomen, zumeist an Haut, Gelenken, Nieren und Zentralnervensystem [38]. Dies ist begründet im meist schleichenden Krankheitsbeginn bzw. dem variablen Krankheitsverlauf mit wechselnder Krankheitsaktivität, dem vergleichsweise seltenen Auftreten der Erkrankung und vor allem in der vielfältigen und oft unspezifischen Manifestation. Aufgrund der Komplexität der Erkrankung sind einzelne Symptome oder Abweichungen einzelner Laborwerte nicht aussagekräftig genug, um eine fundierte SLE-Diagnose stellen zu können. Vielmehr werden verschiedene Anzeichen und Beschwerden gemeinsam mit einer vollständigen Anamnese, Laborwerten, bildgebenden Verfahren und histopathologischen Untersuchungen zu einem Gesamtbild zusammengesetzt. Nur dadurch kann auch eine Abgrenzung zu anderen Autoimmunerkrankungen (z.B. RA) vorgenommen werden [5, 39].

Klinisches Erscheinungsbild

In den frühen Phasen des SLE erhalten PatientInnen je nach Beschwerden häufig vielfältige Differenzialdiagnosen von Ärzten verschiedener Fachdisziplinen, ohne dass die komplexe Symptomatik im Zusammenhang eingeordnet und eine SLE-Erkrankung diagnostiziert wird [38]. So können die zu Beginn auftretenden Hautauffälligkeiten mit anderen Hauterkrankungen, wie z.B. Nesselsucht oder lichtempfindlicher Schuppenflechte, verwechselt werden. Die Abgrenzung zu anderen Hauterkrankungen wie einer Pilzinfektion oder Mundfäule gestaltet sich ebenfalls schwierig. Erschwerend kann SLE aufgrund der auftretenden Gelenkschmerzen (Arthralgie) mit weiteren rheumatischen Erkrankungen wie bspw. der RA in Verbindung gebracht werden. Andere Autoimmunerkrankungen, die symptomatische Überschneidungen mit SLE haben, wie bspw. Gefäßentzündungen (Vaskulitis) bei Morbus Behcet, erschweren die Diagnosestellung zusätzlich [40-42].

Aufgrund dieser Komplexität bei der Differentialdiagnose vergehen zwischen dem Auftreten der ersten Symptome und der Diagnosestellung von SLE durchschnittlich zwei Jahre, in denen die PatientInnen mehrmals bei verschiedenen Ärzten vorstellig werden und erst spät zu einem auf SLE spezialisierten Arzt gelangen [17, 43, 44]. Bedingt durch die schwierige Diagnosestellung verzögert sich die Therapieinitiierung mit schwerwiegenden Konsequenzen für die betroffenen PatientInnen. In der Zeit bis zur Diagnose kann die Erkrankung ungehindert voranschreiten, die klinischen Symptome verschlimmern sich und es kommt zu irreversiblen ersten Organschäden. In einer Studie von Segura *et al.* (2020) wurden bereits ein Jahr nach der Diagnosestellung bei etwa 13% und nach fünf Jahren bei 40% der PatientInnen Organschäden (gemessen mittels *Systemic Lupus International Collaborative Clinics Damage Index (SDI)-Score*) beobachtet [45]. PatientInnen, die frühe Organschäden aufweisen, haben darüber hinaus ein deutlich erhöhtes Mortalitätsrisiko. Beispielsweise verstarben nach einer Studie von Rahmann *et al.* (2001) 25% der PatientInnen innerhalb von zehn Jahren, wenn sie bei der erstmaligen Untersuchung Organschäden (gemessen mittels Schadensindex der *Systemic Lupus*

International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology (SLICC/ACR)) aufwiesen; bei den PatientInnen ohne frühe Organbeteiligung hingegen waren es 7%, die verstarben [46].

Labordiagnostik

Bei Verdacht auf SLE werden zunächst verschiedene Laborparameter betrachtet: Untersucht wird die Blutsenkungsgeschwindigkeit (Erythrozytensedimentationsrate), welche zwar nicht spezifisch für SLE ist, aber typischerweise bei PatientInnen mit SLE erhöht ist. Von Bedeutung sind hier jedoch hämatologische Veränderungen (u.a. Blutarmut und Abfall der Blutplättchenzahl). Da bei SLE häufig schon frühzeitig die Nieren zunehmend geschädigt werden, sind Verlaufskontrollen verschiedener Nierenparameter wie Serumkreatinin, Harnstoff einschließlich der Bestimmung der Nierenfunktion und des Urinstatus mit Untersuchung auf das Vorliegen von deformierten Erythrozyten und vermehrter Proteinausscheidung im Urin (Proteinurie) angezeigt [4, 5]. Zur Labordiagnostik bei Verdacht auf SLE gehört auch die Bestimmung der Konzentration des in der Leber produzierten C-reaktiven Proteins im Blut [47].

Serologische Parameter in der Diagnostik

Bei auffälligem Laborbefund v.a. des Blutbildes und klinischem Verdacht auf SLE können verschiedene immunserologische Parameter (v.a. verschiedene Autoantikörper oder Komplementfaktoren) eine diagnostisch richtungsweisende Ergänzung sein. PatientInnen mit serologischen Auffälligkeiten und klinischen Merkmalen, die allerdings die Kriterien für einen SLE noch nicht erfüllen (siehe Tabelle 3-5), entwickeln z.T. in den Folgejahren einen symptomatischen SLE. Vor allem bei diesen PatientInnen kann die Erhebung verschiedener serologischer Parameter hilfreich sein. Dazu gehören anti-nukleäre Antikörper (ANA), anti-dsDNA-, anti-Smith (Sm)-, anti-Ribonukleoprotein (RNP)- und anti-Phospholipid-Antikörper (siehe Tabelle 3-3) [5].

Tabelle 3-3: Übersicht der diagnostisch relevanten serologischen Parameter bei SLE

Serologische Parameter	Bedeutung in der Diagnostik von SLE	Limitationen
Anti-nukleäre Antikörper (ANA) [5, 48]	<ul style="list-style-type: none"> • Häufige Assoziation von SLE mit ANA • Als Eingangskriterium für die Klassifikation von SLE nach EULAR/ACR als Entscheidungsbasis für die Frequenz von Kontrolluntersuchungen: engmaschige Kontrolltermine bei hohem/konstant hohem anti-ANA-Titer 	<p>Geringe Antikörper-Spezifität:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vorkommen von ANA auch bei anderen Autoimmunerkrankungen (u.a. RA, Raynaud-Syndrom, Multiple Sklerose, Hashimoto Thyreoiditis). • Positiver Befund auf ANA bei 20% der gesunden Bevölkerung

Serologische Parameter	Bedeutung in der Diagnostik von SLE	Limitationen
Anti-dsDNA [4, 5, 49-53]	<ul style="list-style-type: none"> Vorkommen in 60-70% der PatientInnen mit SLE Hohe Spezifität für SLE (95%) Eignung für spätere Kontrolluntersuchungen: Korrelation mit der Entwicklung von Lupus Nephritis und Hinweis auf einen bevorstehenden Krankheitsschub 	<p>Nachweismethoden verfügen über unterschiedlich hohe Sensitivität und Spezifität:</p> <ul style="list-style-type: none"> ELISA: niedrige Spezifität mit hoher falsch-positiv Rate Crithidia luciliae: hohe Spezifität, geringe Sensitivität Radioimmun-Assay (nach Farr): hohe Spezifität, und Sensitivität; keine standardmäßig durchführbare Methode
Anti-Sm-Antikörper [4, 5, 54]	Hohe Spezifität für SLE (99%)	Vorkommen in nur 30% der PatientInnen mit SLE
Antikörper gegen RNP-Komplexe [5, 49]	<ul style="list-style-type: none"> Hinweis auf verschiedene assoziierte Komorbiditäten (z.B. Sjögren Syndrom, subakuter kutaner Lupus, Lichtempfindlichkeit) Prognostisch für bestimmte Organmanifestationen (z.B. Hautbeteiligungen und Nierenerkrankung) 	Vorkommen bei 20-50% der PatientInnen mit SLE
Anti-Phospholipid-Antikörper [55-57]	<ul style="list-style-type: none"> Korrelation mit der Krankheitsaktivität und dem Auftreten schwerer Nierenerkrankung Assoziation (der Antikörper gegen Cardiolipin) mit Fehlgeburten bei schwangeren Patientinnen mit SLE 	Vorkommen bei etwa 50% der PatientInnen mit SLE
<p>ACR: American College of Rheumatology, ANA: Anti-nukleäre Antikörper, dsDNA: Doppelsträngige Desoxyribonukleinsäure, ELISA: Enzyme-linked Immunosorbent Assay, EULAR: European League Against Rheumatism, RA: Rheumatoide Arthritis, RNP: Ribonukleoprotein, SLE: Systemischer Lupus erythematodes, Sm: Smith.</p> <p>Quellen: [4, 5, 48-50, 54-57]</p>		

Die Untersuchung auf das Vorliegen von bestimmten Autoantikörpern (z.B. dsDNA) bringt das Problem mit sich, dass diese zwar eine hohe Spezifität für SLE aufweisen, dafür aber nicht bei allen PatientInnen vorkommen. Eine konkretere Aussage für die Diagnose SLE ergibt sich daher aus der Kombination der Ergebnisse verschiedener serologischer Parameter wie Antikörper gegen ANA, dsDNA und weiterer nukleärer Proteine (anti-Sm). Darauf basierend

sind Prognosen hinsichtlich bestimmter möglicher Organmanifestationen bzw. des weiteren Krankheitsverlaufs möglich, welche als Entscheidungsgrundlage für die therapeutische Vorgehensweise und den zeitlichen Abstand von Kontrolluntersuchungen dienen [42].

Da aufgrund der Komplexität der SLE-Erkrankung nicht nur das adaptive Immunsystem, bspw. über Antikörper-produzierende B-Zellen, beteiligt ist, spielt auch das Komplementsystem bei SLE eine wichtige Rolle. Die Untersuchung des Verbrauchs der beiden Komplementfaktoren C3 und C4 kann somit ebenfalls Aufschluss über die Krankheitsaktivität geben. Bei sinkenden Werten steigt die Aktivität der Erkrankung [4, 5].

Grundsätzlich werden bis zu 10% der Gene über Typ I IFN kontrolliert. Genomweite Expressionsanalysen bei PatientInnen mit SLE zeigen, dass eine Vielzahl an überexprimierten Genen unter der Kontrolle von Typ I IFN stehen. Zusammen mit der bereits in den 1980er Jahren entdeckten direkten Korrelation zwischen Krankheitsaktivität und IFN- α wird angenommen, dass Typ I IFN eine tragende Rolle in der Expressionsregulation in PatientInnen mit SLE einnimmt [19, 58, 59]. Bislang gibt es jedoch noch keinen standardisierten und im klinischen Alltag einsetzbaren Test für die Konzentrationsbestimmung von Typ I IFN als Biomarker [59]. Alternativ kann die hoch-sensitive und spezifische Polymerasekettenreaktion als Methode zur Bestimmung der Typ I IFN-Genexpression herangezogen werden, wie sie auch in Studien zum Einsatz kommt [60].

Einige der hier beschriebenen serologischen Marker können neben der Diagnosestellung auch als prognostische Faktoren für die Krankheitsaktivität herangezogen werden. So können sie die individuelle Auswahl geeigneter Arzneimittel z.B. zur Prävention von Krankheitsschüben unterstützen.

Bildgebende und weitere Verfahren in der Diagnostik

Zur diagnostischen Unterstützung werden auch bildgebende Verfahren herangezogen. Gelenkschmerzen (Arthralgien) und -entzündungen (Arthritis) gehören bei nahezu 90% der meist noch jungen PatientInnen zu den schon im Anfangsstadium auftretenden Symptomen [36]. Verfahren wie die Ultraschall-Untersuchung, können hierbei Aufschluss über eine aktuelle bzw. frühe Gelenkbeteiligung geben. Bei PatientInnen mit Gelenkbeteiligung wiesen in einer Untersuchung von Matteo *et al.* (2018) 35% der untersuchten Gelenke Veränderungen im Ultraschallbild auf [18, 61]. Um mögliche Organschäden zu verifizieren, kommen in Abhängigkeit von der Organbeteiligung auch zusätzliche diagnostische Maßnahmen wie bspw. Herzkatheter- oder neuropsychiatrische Untersuchungen zum Einsatz. Eine Übersicht der diagnostischen Verfahren in Abhängigkeit von der Organbeteiligung ist in Tabelle 3-4 dargestellt [4].

Tabelle 3-4: Diagnostische Verfahren abhängig von der Organbeteiligung

Organsystem	Untersuchungsmethode
Haut-/Mundschleimhaut	Biopsie: Histologie, ggf. Immunfluoreszenz
Gelenke	• Konventionelles Röntgen

Organsystem	Untersuchungsmethode
	<ul style="list-style-type: none"> • Arthrosonografie • Magnetresonanztomografie (MRT)
Muskel	<ul style="list-style-type: none"> • Kreatinkinase • Elektromyografie • MRT • Muskelbiopsie
Niere	<ul style="list-style-type: none"> • Sonografie • Nierenbiopsie
Auge	Funduskopie/spezielle Untersuchungen unter Antimalariamittel
Lunge/Herz	<ul style="list-style-type: none"> • Röntgenthorax • Hochauflösende Computertomografie (CT) des Thorax • Lungenfunktionsdiagnostik mit Messung der Diffusionskapazität • Bronchoalveoläre Lavage (BAL) • (Transösophageale) Echokardiografie • Herzkatheteruntersuchung • Kardiale MRT • Myokardszintigrafie • Koronarangiografie
Zentrales und peripheres Nervensystem	<ul style="list-style-type: none"> • Elektroenzephalografie • MRT des Schädels, ggf. spezielle MRT-Techniken • CT • Liquordiagnostik • Transkranieller Doppler/Angiografie • Neuropsychiatrische Untersuchung • Messung der Nervenleitgeschwindigkeit
BAL: Bronchoalveoläre Lavage, CT: Computertomografie, MRT: Magnetresonanztomografie. Quelle: [4]	

Histologische Verfahren in der Diagnostik

Zusammen mit serologischen Analysen und bildgebenden Verfahren dient die histologische Evaluierung vorrangig zur Bestätigung des reinen kutanen Lupus und zur Klassifizierung der Lupusnephritis [47, 62].

Klassifikation

Für die Klassifizierung von PatientInnen mit SLE inklusive derer im frühen Stadium, hat 2019 die EULAR zusammen mit dem ACR entsprechende Kriterien validiert. Die insgesamt 23 Kriterien wurden in sieben klinische und drei immunologische Kategorien eingeteilt (siehe Tabelle 3-5). Ein positiver ANA-Test gilt als Eingangskriterium. Für eine SLE-Klassifizierung müssen mindestens ein klinisches Kriterium und mindestens zehn Punkte der gewichteten Skala erreicht werden [48]. Dabei wurde auch die speziell für Lupusnephritis entwickelte Klassifizierung (Klasse I-VI) nach der *International Society of Nephrology (ISN)/Renal Pathology Society (RPS)* zur Bewertung mit aufgenommen [48, 63].

Die Klassen III und IV zählen neben erhöhtem initialem Serumkreatininwert, nephrotischem Syndrom, renaler Hypertonie und erniedrigtem C3-Komplement zu den prognostisch ungünstigen Faktoren bei Lupusnephritis. Von einer fortgeschrittenen Sklerose kann bei der Einteilung in Klasse V ausgegangen werden [47].

Tabelle 3-5: EULAR/ACR-Klassifikationskriterien für SLE

Kategorie	Klinische Kriterien	Gewichtete Punkteverteilung
Eingangskriterium	Anti-nukleäre Antikörper (Titer $\geq 1:80$)	
Konstitution	Fieber ($>38,3^{\circ}\text{C}$)	2
Blut	Leukopenie (Leukozyten bzw. WBC $<4.000/\text{mm}^3$)	3
	Thrombozytopenie (Thrombozyten $<100.000/\text{mm}^3$)	4
	Autoimmunhämolyse	4
Gehirn und Nervensystem	Delirium	2
	Psychose	3
	Anfall (generalisiert oder partiell/fokal)	5
Haut und Schleimhäute	Nicht-vernarbender Haarausfall (Alopezie)	2
	Orale Ulzera	2
	Subakuter kutaner oder diskoider Lupus	4
	Akuter kutaner Lupus	6
Herz (Serosa)	Pleuraler oder perikardialer Erguss	5
	Akute Herzbeutelentzündung (Perikarditis)	6
Muskulatur und Skelett	Gelenkbeteiligung	6
Niere	Protein im Urin (Proteinurie, $>0,5 \text{ g}/24 \text{ Stunden}$)	4

Kategorie	Klinische Kriterien	Gewichtete Punkteverteilung
	Klasse II oder V Lupusnephritis* (Biopsiebeurteilung nach ISN/RPS 2003)	8
	Klasse III oder IV Lupusnephritis** (Biopsiebeurteilung nach ISN/RPS 2003)	10
Anti-Phospholipid-Antikörper	Anti-Phospholipid-Antikörper	2
Komplement	C3- oder C4-Level unterhalb des unteren Limits	3
	C3- und C4-Level unterhalb des unteren Limits	4
SLE-spezifische Antikörper	Anti-dsDNA oder anti-Sm-Antikörper	6
<p>*Klasse II Lupusnephritis: mesangiale proliferative Lupusnephritis; Klasse V Lupusnephritis: membranöse Lupusnephritis. **Klasse III Lupusnephritis: fokale Lupusnephritis; Klasse IV Lupusnephritis: diffuse Lupusnephritis. ACR: <i>American College of Rheumatology</i>, dsDNA: Doppelsträngige Desoxyribonukleinsäure, EULAR: <i>European League Against Rheumatism</i>, ISN: <i>International Society of Nephrology</i>, RPS: <i>Renal Pathology Society</i>, SLE: Systemischer Lupus erythematodes, Sm: <i>Smith</i>, WBC: <i>White Blood Count</i>. Quelle: Adaptiert nach [48, 63].</p>		

Die Kriterien zur SLE-Klassifizierung können bei einer Verdachtsdiagnose unterstützend eingesetzt werden, eignen sich jedoch nicht als alleinige Grundlage für eine Diagnosestellung. Diese sollte primär auf dem zur Verfügung stehenden diagnostischen Instrumentarium basieren [5].

Die Einteilung der Schweregrade des SLE erfolgt, nach der EULAR/ACR-Klassifikation, in mild, moderat und schwer (siehe Tabelle 3-6) [48].

Tabelle 3-6: Einteilung der SLE-Schweregrade nach EULAR/ACR

Mild	Moderat	Schwer
Konstitutionelle Symptome	Kutane Gefäßentzündung ≤18% BSA	Erheblich organschädigende Erkrankung (Entzündung der Niere, des Gehirns, der Muskulatur, der Lunge und mesenteriale Gefäßentzündung)
Milde Gelenkentzündung	RA-ähnliche Gelenkentzündung	TTP-ähnliche Erkrankung oder hämophagozytisches Syndrom
Ausschlag ≤9% BSA	Ausschlag 9-18% BSA	
Thrombozytenzahl	Thrombozytenzahl	Thrombozytenzahl

Mild	Moderat	Schwer
50.000-100.000/mm ³	20.000-50.000/mm ³	<20.000/mm ³
SLEDAI ≤6	SLEDAI 7-12	SLEDAI >12
BILAG-C oder ≤1 BILAG-B- Manifestation	≥2 BILAG-B- Manifestation	≥1 BILAG-A-Manifestation
	Entzündung der Serosa (Serositis)	
ACR: American College of Rheumatology, BILAG: British Isles Lupus Assessment Group Index, BSA: Körperoberfläche, EULAR: European League Against Rheumatism, RA: Rheumatoide Arthritis, SLE: Systemischer Lupus erythematoses, SLEDAI: Systemischer Lupus Erythematoses Krankheitsaktivitäts-Index, TTP: Thrombotisch-thrombozytopenische Purpura. Quelle: [48].		

Krankheitsaktivität und Krankheitsverlauf

Ein wesentliches Merkmal des SLE ist, dass PatientInnen nicht immer einen gleichbleibend fortschreitenden Krankheitsverlauf aufweisen, sondern sich vielmehr Phasen mit hoher und niedriger Krankheitsaktivität abwechseln. Barr et al. (1999) identifizierten im Rahmen einer prospektiven Kohortenstudie mit 204 PatientInnen drei charakteristische Muster für den Krankheitsverlauf anhand der Krankheitsaktivität: chronisch aktiv, schubförmig remittierend mit Krankheitsschub-Phasen und langfristig ruhend bzw. symptomarm [1, 64].

Der Krankheitsverlauf kann über längere Zeit unverändert bleiben, ohne dass unmittelbar eine Therapieanpassung erforderlich ist. Bei einer darauffolgenden Zunahme der Krankheitsaktivität in eine schubförmige Episode wird im klinischen Alltag häufig die medikamentöse Basistherapie mit Antimalariamitteln und/oder Immunsuppressiva weitergeführt und eine Kortikosteroid-Stoßtherapie initiiert.

Aufgrund des individuellen Krankheitsverlaufs sind regelmäßige (alle drei bis sechs Monate) Krankheitsverlaufskontrollen essentiell [4]. Bei einem chronisch aktiven Verlauf mit hoher Krankheitsaktivität ist die Vermeidung von Krankheitsschüben (engl. *flare*) das oberste Ziel. Zum einen kann ein Anstieg von anti-dsDNA-Antikörpern zusammen mit einem Abfall der Komplementfaktoren prognostisch für einen Krankheitsschub herangezogen werden [4]. Allerdings kann ein Krankheitsschub auch ohne ansteigende serologische Parameter vorliegen [65]. Die Variabilität des Krankheitsbildes, der Krankheitsverlauf mit seiner wechselnden Krankheitsaktivität sowie die ungewisse Prognose stellen eine große Herausforderung für den behandelnden Arzt in Bezug auf das Therapiemanagement und die Diagnose dar [66]. Ein Krankheitsschub als messbare, temporäre Zunahme der Krankheitsaktivität in einem oder mehreren Organsystemen kann zu jeder Zeit auftreten und bedarf einer Therapieanpassung, um einen ggf. mit dem Schub assoziierten Organschaden abzuwenden. Daher ist das frühzeitige Erkennen erster Anzeichen eines Schubs, unabhängig von der Krankheitsaktivität, essentiell für die zeitnahe therapeutische Anpassung [67]. Das Ende eines Krankheitsschubs ist dann erreicht, wenn die Krankheitsaktivität auf das Niveau vor dem Schub zurückgekehrt ist oder für eine

bestimmte Zeit stabil ist. Ob ein Krankheitsschub schwere Organschäden hervorruft oder sogar lebensgefährlich ist, lässt sich nur schwer definieren, da dies auch abhängig von den betroffenen Organsystemen ist [65].

Standardisierte Indizes sind in der Versorgungsrealität bei SLE dementsprechend etabliert worden (z.B. Systemischer Lupus Erythematoses Krankheitsaktivitäts-Index – *Revised Version* (SLEDAI-2K), *British Isles Lupus Assessment Group Index* (BILAG), *Systemic Lupus Erythematosus Responder Index* (SRI), *Physician's Global Assessment* (PGA), *Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index* (CLASI), SDI) (für nähere Beschreibung, vgl. Modul 4).

Therapieziele bei SLE

Eine Heilung des SLE ist bislang nicht möglich. Auch eine Remission stellt insbesondere für die Patientenpopulation im vorliegenden Anwendungsgebiet ein schwer zu erreichendes Ziel dar. Daher zielt die Therapie darauf ab, klinische Parameter positiv zu beeinflussen, Organschäden zu verhindern und die Lebensqualität der PatientInnen zu verbessern. Dazu zählen die Kontrolle der Krankheitsaktivität in allen Organsystemen, wodurch die Symptome des SLE abgemildert werden können und die Reduktion leichter, mittelschwerer und schwerer Schübe. Dies bremst langfristig die Progression von Organschäden, insbesondere dann, wenn gleichzeitig auch die tägliche Kortikosteroid-Gabe dauerhaft auf die minimal wirksame Dosis gesenkt werden kann. Der Einsatz von Arzneimitteln zur Krankheitskontrolle ist immer gegenüber den Medikamenten-induzierten Nebenwirkungen abzuwägen, die langfristig ebenfalls zu Organschäden führen können. Therapieziel ist eine positive Balance zwischen der Reduktion der Krankheitsaktivität und der Verhinderung von Krankheitsschüben einerseits und den Therapie-assoziierten Nebenwirkungen und Toxizitäten andererseits. Die Behandlungsziele nach den Empfehlungen der EULAR für das Therapiemanagement beim SLE umfassen dementsprechend das Erreichen einer Remission oder einer niedrigen Krankheitsaktivität, die Verhinderung von sekundären Organschäden sowie die Minimierung Medikamenten-induzierter Nebenwirkungen mit dem Ziel, die Lebensqualität der PatientInnen zu verbessern, wie es in Abbildung 3-2 dargestellt ist [66].

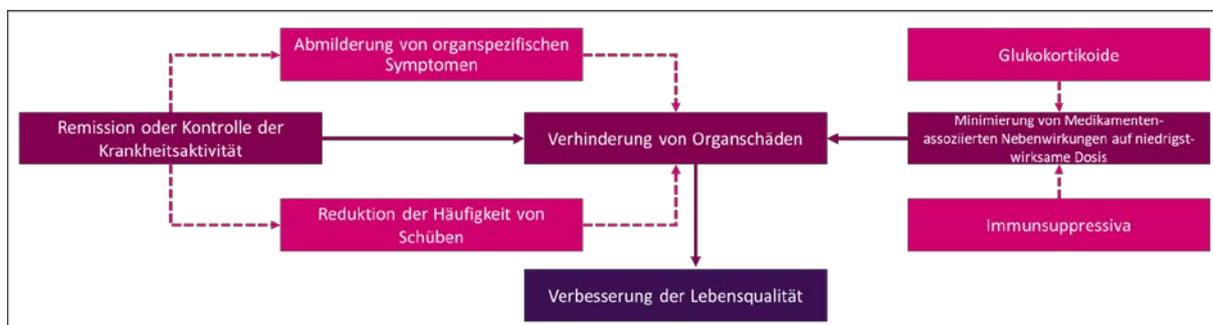


Abbildung 3-2: Spannungsfeld zwischen Krankheitsaktivität, Organschäden und Medikamenten-assoziierten Nebenwirkungen (in Anlehnung an Doria et al. [68])

Management und Therapiemöglichkeiten bei SLE

Die große Vielfalt der klinischen Manifestationen in der Gesamtpopulation der PatientInnen mit SLE spiegelt sich im komplexen und individuell auf die PatientInnen abgestimmten Behandlungsschema wider. Ein frühzeitiges und auf die Krankheitsentwicklung abgestimmtes Therapiekonzept ist von großer Bedeutung. Die konsequente und regelmäßige Therapieüberwachung und -anpassung zur Erreichung festgelegter Zielwerte (*Treat-to-Target*-Konzept) und eines kombinierten Einsatzes von Arzneimitteln (*Multitargets*) ist essentiell für ein individuell ausgerichtetes Therapiemanagement. Das Idealziel der kompletten Remission, also die Abwesenheit jeglicher Krankheitsaktivität ohne begleitende Kortikosteroid-Gabe und ohne Immunsuppressiva, ist für die meisten PatientInnen mit aktivem Autoantikörperpositivem SLE schwer zu erreichen [69, 70].

Da bei einem Großteil der PatientInnen mit SLE eine komplette Remission nicht erreicht werden kann, wird eine möglichst niedrige Krankheitsaktivität angestrebt, um die Prognose und Lebensqualität zu verbessern. Die niedrige Krankheitsaktivität ist gemäß EULAR-Leitlinien (2019) definiert als SLEDAI ≤ 4 , eine Kortikosteroid-Dosis von $\leq 7,5$ mg Prednison (oder Äquivalent)/Tag, die Beibehaltung einer HCQ-Einnahme plus eine stabile Dosis an Immunsuppressiva [66]. Eine Operationalisierung dieser Definition einer niedrigen Krankheitsaktivität stellt der, im Sinne des *Treat-to-Target*-Konzeptes, etablierte *Lupus Low Disease Activity State* (LLDAS) dar, der von der Asia-Pacific Lupus Collaboration 2016 neu entwickelt wurde [71, 72]. Das Erreichen einer niedrigen Krankheitsaktivität (LLDAS) verläuft konkordant mit der Reduktion von Krankheitsschüben und sukzessivem Organschaden [73, 74]. Der LLDAS erlaubt einen SLEDAI-2K von maximal 4 Punkten unter Ausschluss einer aktiven Krankheitsmanifestation in den Nieren, dem Zentralnervensystem, dem Herz, der Lunge sowie einer aktiven Gefäßentzündung (Vaskulitis) und einer hämolytischen Anämie sowie keine neuen Krankheitssymptome zum Zeitpunkt der Beurteilung. LLDAS toleriert jedoch z.B. eine persistierende Gelenkentzündung (Arthritis) oder serologische Auffälligkeiten. Für eine vollständige Betrachtung der beteiligten Organe, wurde das PGA als Ergänzung zum SLEDAI-2K aufgenommen. Zusätzlich erlaubt der LLDAS eine immunsuppressive Therapie unter Ausschluss experimenteller Therapeutika sowie eine maximale Steroiddosis von $\leq 7,5$ mg Prednisolon (oder Äquivalent)/Tag (siehe Tabelle 3-7).

Tabelle 3-7: Niedrige Krankheitsaktivität gemäß des LLDAS

LLDAS	
Krankheitsaktivität	SLEDAI-2K ≤ 4
	Keine Krankheitsaktivität der großen Organe (Niere, Zentralnervensystem, Herz, Lunge, Gefäße, Gastrointestinaltrakt)
	Kein Fieber
	Keine hämolytische Anämie
	Keine neu aufgetretenen Manifestationen
	PGA (NRS 0-1) ≤ 1
Medikamentöse Therapie	Prednisolon (oder Äquivalent) $\leq 7,5$ mg/Tag
	Immunsuppressive Therapie erlaubt (keine experimentellen Medikamente)
LLDAS: <i>Lupus Low Disease Activity State</i> , NRS: <i>Numeric Rating Scale</i> , PGA: <i>Physician's Global Assessment</i> , SLEDAI-2K: <i>Systemischer Lupus Erythematodes Krankheitsaktivitäts-Index – Revised Version</i> . Quelle: [69].	

Zur Erreichung der Therapieziele werden nicht allein medikamentöse Behandlungen eingesetzt, sondern diese zusätzlich durch nicht-medikamentöse Maßnahmen ergänzt. Dabei soll vor allem das Risiko potenzieller Sekundärerkrankungen wie Osteoporose, Infektionen und kardiovaskuläre Ereignisse minimiert werden. Aringer und Schneider haben dazu 2014 die sog. SASKIA-Basismaßnahmen (siehe Tabelle 3-8) entwickelt, die konkrete präventive oder therapeutische Maßnahmen beschreiben [75].

Tabelle 3-8: SASKIA-Basismaßnahmen

SLE	Konkrete Maßnahmen	Für wen anzuwenden?
Antimalariamittel	Hydroxychloroquin (200 mg täglich)	Alle ohne Kontraindikation
Sonnenschutz	Lichtschutzfaktor 50, Kleidung	Alle mit UV-Empfindlichkeit
Knochen	Vitamin D (20.000 IU/Woche)	Alle (mit nicht normalem Vitamin-D-Wert)
Impfungen	Standard und Influenza, Pneumokokken	Alle
Arteriosklerose	Risikofaktoren suchen und modifizieren	Alle
IU: <i>International Unit</i> , SLE: <i>Systemischer Lupus erythematodes</i> , UV: <i>Ultraviolett</i> . Quelle: [75].		

Zu den präventiven nicht-medikamentösen Maßnahmen von Krankheitsschüben gehören neben dem Einsatz von Sonnenschutz (v.a. bei entsprechender Hautbeteiligung) der Verzicht auf Zigarettenkonsum, Stressvermeidung, gute Schlafhygiene, sportliche Betätigung, psychologische Betreuung sowie eine Diät, die einerseits Vitamin-D angereichert ist und andererseits bestimmte Lebensmittel wie Sonnenhut (Echinacea) oder Alfalfa-Sprossen vermeidet [5]. Da mindestens 50% der vorzeitigen Sterblichkeit bei PatientInnen mit SLE auf Infektionen aufgrund eines schwachen Immunsystems zurückzuführen sind, sollten die PatientInnen den Impfstatus regelmäßig prüfen und gemäß den Empfehlungen der Ständigen Impfkommission entsprechend geimpft werden [66, 76, 77].

Ein einheitliches und klares medikamentöses Therapieschema ist aufgrund des patientenindividuell deutlich unterschiedlichen Charakters der Erkrankung, der variablen Krankheitsverläufe und der potenziellen Krankheitsschübe erschwert. Die EULAR hat 2019 eine aktualisierte Empfehlung für das Therapiemanagement des SLE veröffentlicht (siehe Tabelle 3-9 und Abbildung 3-3). Im Allgemeinen wird eine patientenindividuelle Vorgehensweise empfohlen, die z.B. das Alter der PatientInnen, die jeweilige Krankheitsmanifestation, die patientenindividuelle Organbeteiligung und einen möglichen Kinderwunsch berücksichtigt [66, 78]. Das medikamentöse Therapieregime ist abhängig von der Schwere der Erkrankung und den Symptomanifestationen, sowie vom Ansprechen auf die eingesetzten Wirkstoffe [66]. Erwähnenswert ist in diesem Kontext, dass die verfügbaren Arzneimittel keine vergleichbare Wirksamkeit in allen Organsystemen erzielen und vor diesem Hintergrund nicht für die Behandlung aller Organmanifestationen indiziert sind.

Tabelle 3-9: Empfehlungen für das Therapiemanagement von PatientInnen mit SLE gemäß EULAR

<p>Behandlung des SLE</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hydroxychloroquin (HCQ) <ul style="list-style-type: none"> o Empfohlen für alle SLE-PatientInnen ohne Kontraindikationen (Dosierung 5 mg/kg/Körpergewicht). o Wenn keine Risikofaktoren für eine Netzhauttoxizität vorliegen, sollte ein ophthalmologisches Screening (durch Gesichtsfelduntersuchung und/oder spektrale optische Kohärenztomografie) zu Beginn der Behandlung, nach 5 Jahren und danach jährlich durchgeführt werden. - Kortikosteroide <ul style="list-style-type: none"> o Kortikosteroide können in Dosierungen und Darreichungsform abhängig von der Art und dem Schweregrad der Organbeteiligung eingesetzt werden. o Die intravenöse Verabreichung von Methylprednisolon (üblicherweise 250-1.000 mg pro Tag, für 1-3 Tage) bietet einen sofortigen therapeutischen Effekt und ermöglicht die Verwendung einer niedrigeren Anfangsdosis von oralen Kortikosteroiden. o Bei der chronischen Erhaltungstherapie sollten Kortikosteroide auf weniger als 7,5 mg/Tag (Prednison-Äquivalent) minimiert und, wenn möglich, abgesetzt werden. o Die rechtzeitige Einleitung immunmodulatorischer Wirkstoffe kann die Dosisreduktion/das Absetzen von Kortikosteroiden beschleunigen. - Immunsuppressiva <ul style="list-style-type: none"> o Bei PatientInnen, die nicht auf HCQ (allein oder in Kombination mit Kortikosteroiden) ansprechen, oder bei PatientInnen, die keine für eine chronische Anwendung akzeptable Dosis erhalten können, sollte der Zusatz von immunmodulierenden/immunsuppressiven Wirkstoffen wie Methotrexat^a, Azathioprin oder Mycophenolat-Mofetil^a in Betracht gezogen werden. o Immunmodulierende/immunsuppressive Wirkstoffe können bei organbedrohenden Erkrankungen in die Initialtherapie einbezogen werden. o Cyclophosphamid^a kann bei schwerem organbedrohlichem oder lebensbedrohlichem SLE sowie als Notfalltherapie bei PatientInnen, die nicht auf andere Immunsuppressiva ansprechen, eingesetzt werden. - Biologika <ul style="list-style-type: none"> o Bei PatientInnen mit unzureichendem Ansprechen auf die Standardbehandlung (Kombinationen aus HCQ und Kortikosteroiden mit oder ohne Immunsuppressiva), definiert als verbleibende Krankheitsaktivität, die ein Absetzen der Kortikosteroide nicht zulässt, und/oder häufige Schübe, sollte eine zusätzliche Behandlung mit Belimumab in Betracht gezogen werden. o Bei einer organbedrohenden Erkrankung, die refraktär ist oder bei Intoleranz/Kontraindikationen gegenüber Standard-Immunsuppressiva, kann Rituximab^a in Betracht gezogen werden. <ul style="list-style-type: none"> ▪ Die Behandlung von SLE-bedingten neuropsychiatrischen Erkrankungen umfasst Kortikosteroide/Immunsuppressiva für Manifestationen durch Entzündungsprozesse und Thrombozytenaggregationshemmer/Antikoagulanzen für atherothrombotische/aPL-bedingte Manifestationen.
<p>Eine gesonderte therapeutische Vorgehensweise wird zusätzlich empfohlen bei spezifischen Manifestationen (z.B. Hauterkrankungen, neuropsychiatrische Erkrankung, Nierenerkrankung) und Komorbiditäten.</p>
<p>a: In Deutschland nicht für die Behandlung des SLE zugelassen. aPL: Anti-Phospholipid-Antikörper, EULAR: <i>European League Against Rheumatism</i>, GK: Kortikosteroide, HCQ: Hydroxychloroquin, SLE: Systemischer Lupus erythematoses. Quelle: Modifiziert nach [66].</p>

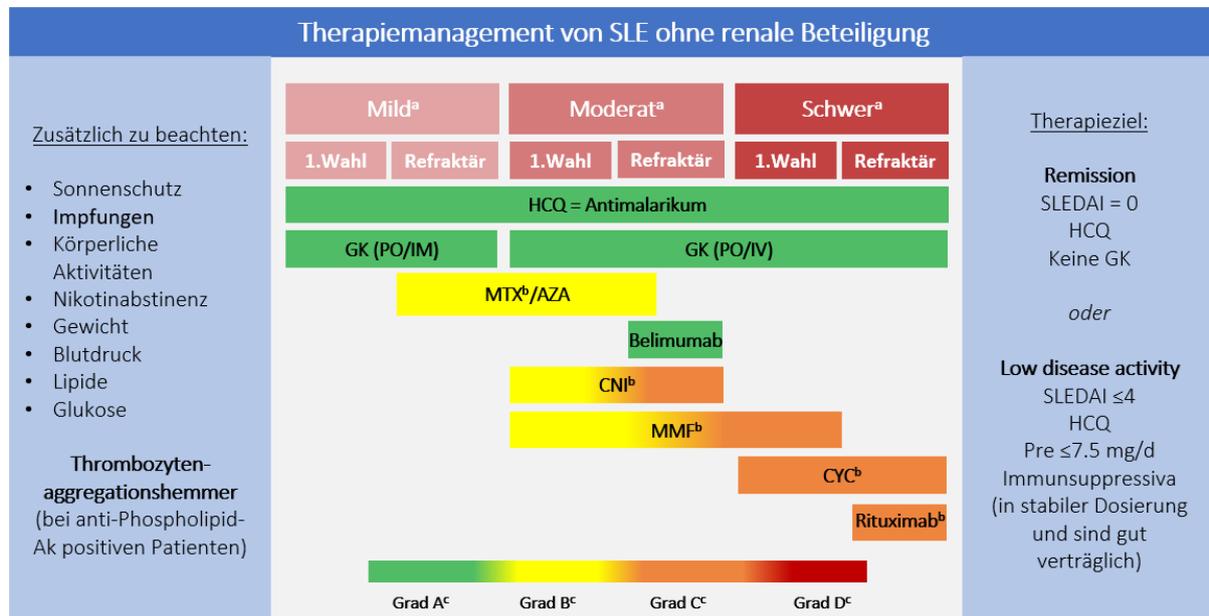


Abbildung 3-3: Behandlungsempfehlung der EULAR für SLE unterschiedlichen Schweregrades

Die EULAR empfiehlt Maßnahmen zur Vorbeugung oder der Behandlung von Folgeerkrankungen. Abhängig vom Schweregrad der Erkrankung rät die EULAR zu verschiedenen Arzneimitteln zur Behandlung der SLE-Symptomatik. Als Therapieziel wird die Remission oder eine möglichst geringe Krankheitsaktivität angestrebt.

a: Mild: Konstitutionelle Symptome/milde Arthritis/Erythem <9% der Körperoberfläche, Thrombozytopenie 50-100/nl, SLEDAI <6, BILAG-C oder ≤1 BILAG-B-Manifestation.

Moderat: RA-ähnliche Arthritis/Erythem 9-18% der Körperoberfläche/kutane Vaskulitis ≤18% der Körperoberfläche, Thrombozytopenie 20-50/nl, Serositis, SLEDAI 7-12, ≥2 BILAG-B-Manifestationen.

Schwer: Organbeteiligung (Nephritis, Zentralnervensystem, Myelitis, Pneumonitis, mesenterale Vaskulitis), Thrombozytopenie <20/nl, TTP-ähnliche Erkrankung; akutes Hämophagozytosesyndrom, SLEDAI >12, ≥ BILAG-A-Manifestation.

b: In Deutschland keine Zulassung für den systemischen Lupus erythematodes.

c: Evidenzgrade (Grad A bis D).

Ak: Antikörper, AZA: Azathioprin, BILAG: *British Isles Lupus Assessment Group Index*, CNI: Calcineurininhibitor, CYC: Cyclophosphamid, EULAR: *European League Against Rheumatism*, GK: Kortikosteroide, HCQ: Hydroxychloroquin, IM: Intramuskulär, IV: Intravenös, MMF: Mycophenolat-Mofetil, MTX: Methotrexat, PO: Per os, Pre: Prednison, RA: Rheumatoide Arthritis, SLE: Systemischer Lupus erythematodes, SLEDAI: Systemischer Lupus Erythematodes Krankheitsaktivitäts-Index, TTP: Thrombotisch-thrombozytopenische Purpura.

Quelle: Adaptiert nach [66].

Der Einsatz der Antimalariamittel (z.B. HCQ) ist unabhängig vom Schweregrad der Erkrankung, unter Berücksichtigung patientenindividueller Aspekte, als Basistherapie das Mittel der ersten Wahl, da sie wirkungsvoll Krankheitsschüben vorbeugen, verschiedene Symptome (z.B. Hautbeteiligungen und Gelenkentzündung) verbessern, das Risiko für Folgeerkrankungen wie u.a. Organschäden, die Entwicklung von neuropsychiatrischem Lupus, Gelenkentzündungen (Arthritis), Thrombose und Insulinresistenz vermindern und die Mortalität bei SLE um über 50% reduzieren können [4, 9, 66]. Für eine schnelle und effektive

Linderung der meisten SLE-Symptome können Kortikosteroide wie Prednison (oder Äquivalent) bspw. als tägliche Erhaltungstherapie ($\leq 7,5$ mg/Tag), bei leichten bis mittelschweren Schüben (≤ 30 mg/Tag bzw. $\leq 0,5$ mg*kg/Tag mit rascher Reduktion auf die Erhaltungsdosis) [79, 80], bei lebensbedrohlichen Ereignissen (Prednison oder Äquivalent auch als intravenöse Stoßtherapie) oder bei Hautausschlägen eingesetzt werden [66]. Trotz ihrer weit verbreiteten Anwendung sind Kortikosteroide für ihr Risiko, irreversible Organschäden und andere unerwünschte Ereignisse (z.B. Osteonekrose, Osteoporose, Herz-Kreislaufkrankungen und Infektionen) und damit auf lange Sicht eine gesteigerte Morbidität und Mortalität zu verursachen, bekannt [81-83]. Langfristig angewendet, vor allem in höheren Dosierungen, sind diese zum Teil schwerwiegenden Nebenwirkungen unvermeidlich. Daher sollten die Erhaltungsdosen von Kortikosteroiden insbesondere bei einer dauerhaften Erhaltungstherapie niedrig gehalten werden und bei $\leq 7,5$ mg Prednison (oder Äquivalent)/Tag liegen bzw. wenn möglich abgesetzt werden. In der Realität ist ein vollständiges Absetzen von oralen Kortikosteroiden, nachdem die Medikamente langfristig als Erhaltungstherapie gegeben wurden, nur selten möglich. [84, 85].

Sprechen die PatientInnen nicht auf Antimalariamittel und Kortikosteroide an, ist eine Reduktion auf $\leq 7,5$ mg Prednison (oder Äquivalent)/Tag auf längere Sicht nicht möglich bzw. leiden die PatientInnen an häufigen und schweren Krankheitsschüben, werden Immunsuppressiva als weitere Therapieoption erwogen. Aufgrund der umfangreichen Erfahrung in der Anwendung und dem relativ guten Sicherheitsprofil sind als Immunsuppressiva insbesondere MTX (*off-label*) und AZA – unter Abwägung patientenindividueller Gesichtspunkte – empfohlen. Unter Umständen können auch weitere Immunsuppressiva, wie MMF (*off-label*) und CNI (*off-label*), in Betracht gezogen werden. Zu den möglichen Nebenwirkungen dieser Medikamente gehören bspw. Übelkeit und Erbrechen (AZA und MMF), Knochenmarks- (AZA, MTX, gelegentlich MMF) und Lebertoxizitäten (AZA und MTX) sowie Infektionen (AZA, MTX, MMF) [86-89]. Darüber hinaus ist die Anwendung z.B. von MMF bei Schwangeren kontraindiziert [89].

Treten weiterhin regelmäßig schwere Krankheitsschübe auf, kann der Einsatz eines Biologikums als *Add-on*-Therapie erwogen werden. Das bisher einzige Biologikum zur Behandlung des SLE, Belimumab, wird auch bei einigen PatientInnen insbesondere bei hoher Krankheitsaktivität als zusätzliche Therapiemöglichkeit erwogen. Aufgrund der patientenindividuellen Therapieentscheidung, der eingeschränkten Zulassung bzw. Leitlinienempfehlung von Belimumab (auf PatientInnen mit hoher Krankheitsaktivität (z.B. positiver Test auf Anti-dsDNA-Antikörper und niedriges Komplement bzw. SLEDAI >10)) und Therapie-assoziierten Limitationen wird Belimumab in der Versorgungsrealität, trotz Marktverfügbarkeit seit einem Jahrzehnt, nur begrenzt eingesetzt [66, 90]. Cyclophosphamid (*off-label*) kann bspw. bei organbedrohlichem oder lebensbedrohlichem SLE eingesetzt werden. Bei schwerem refraktären SLE kann die Gabe von RTX (*off-label*) erwogen werden [66, 91].

Die heterogenen und therapeutisch höchst anspruchsvollen SLE-Krankheitsverläufe verlangen einen patientenindividuellen Therapieansatz und folgen keinem allgemeingültigen

Therapieschema. Die therapeutischen Optionen der behandelnden Ärzte bestehen zum Teil aus indikationsfremden (z.B. Zytostatika) und nicht zugelassenen Wirkstoffen (z.B. MTX, MMF). Dies zeigt einmal mehr, dass der therapeutische Bedarf für neue, wirksame und zielgerichtete Therapiealternativen sehr groß ist.

Anifrolumab: Neue Therapieoption bei SLE

Anifrolumab stellt eine zusätzliche neue Therapieoption für die Behandlung von erwachsenen PatientInnen mit moderatem bis schwerem, aktivem Autoantikörper-positivem SLE als *Add-on* zu einer Standardtherapie dar. Anifrolumab eröffnet einen innovativen Therapieansatz, der nicht nur auf die Symptome abzielt, die sich in der Krankheitsaktivität abbilden, sondern auch eine potenziell organprotektive Wirkung ermöglicht. Es ist davon auszugehen, dass dies auf der Hemmung der pathogenetischen Krankheitsmechanismen und insbesondere dem Interferon-Signalweg beider Immunsysteme (angeboren und erworben) basiert [92].

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Mortalität und SLE-bedingte Folgeerkrankungen sowie Medikamenten-assoziierte Nebenwirkungen

Durch eine verbesserte Diagnostik und Fortschritte im Behandlungsmanagement des SLE hat sich die Prognose des Krankheitsbildes im Vergleich zur Mitte des letzten Jahrhunderts entscheidend verbessert, seit den 1990er Jahren scheint jedoch ein Plateau beim Überleben erreicht zu sein [4, 93]. Eine Ursache dafür ist, dass mit der höheren Lebenserwartung nicht nur SLE-assoziierte Erkrankungen, sondern insbesondere auch die Folgeschäden bzw. Sekundärerkrankungen der langjährigen medikamentösen Therapie im Vergleich zu früher deutlich vermehrt auftreten [89]. Die derzeitige 5-Jahresüberlebensrate liegt bei 90-95%, sinkt jedoch bei Betrachtung der 15-Jahresüberlebensrate auf 79-87% [2]. Damit überleben bis zu 21% der PatientInnen keine 15 Jahre, was angesichts des niedrigen Erkrankungsalters eine äußerst schlechte Prognose für betroffene PatientInnen bedeutet [93]. Auch die Ergebnisse einer Kohortenstudie von Jorge et al. (2019) zeigen, dass sich die vorzeitige Sterblichkeit von PatientInnen mit SLE in den letzten zwei Jahrzehnten nicht weiter verbessert hat und noch immer doppelt so hoch ist, wie bei gesunden Personen [94].

Für das vorzeitige Versterben der PatientInnen sind im Wesentlichen die vom SLE verursachten Folgeerkrankungen verantwortlich. Sie werden durch Organschäden ausgelöst, die auf Ablagerungen der Immunkomplexe beruhen. Lupusnephritis, Schlaganfälle und in der Folge

neurologische Ausfälle, Herzinfarkte, Mesenterialinfarkte mit daraus folgender Darmgangrän (Darmbrand) plus operativem Eingriff sind beim SLE von besonderer prognostischer Bedeutung. Darüber hinaus treten Diabetes mellitus, Osteoporose, Infektionen, Entzündungen des Rückenmarks (Querschnittsmyelitis) u.v.m. auf [4, 95]. Erkrankungen der Herzkranzgefäße gelten als eine der Hauptursachen für die erhöhte Mortalität [4, 5, 89].

Menschen mit SLE haben im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung eine zweifach erhöhte Rate an ischämischen Schlaganfällen oder Herzinfarkten [96, 97]. Bei einigen Lupus-PatientInnen kann ein Herzinfarkt bereits vor oder kurz nach der SLE-Diagnose auftreten, was auf einen Zusammenhang zwischen Autoimmunentzündung und Atherosklerose hinweist [98]. In diesem Kontext ist es von Bedeutung neben dem pathophysiologischen Verständnis der SLE-Erkrankung die Rolle des Typ I IFN bei der Atherogenese zu erörtern und die potenziellen Möglichkeiten zur Dämpfung der Entzündung für die Prävention und therapeutische Intervention der Atherosklerose im Sinne eines Multi-Target-Therapieansatzes zu beleuchten.

Autoimmunerkrankungen mit erhöhter Typ I IFN-Signatur, wie z.B. der SLE, prädisponieren für eine beschleunigte Atherosklerose, die zu einem erhöhten Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen und kardiovaskulär bedingter Mortalität führt. Das syndromale Zusammentreffen von Interferonopathie und kardiovaskulären Manifestationen könnte dabei aus gemeinsamen pathogenen Prozessen resultieren [99]. Darüber hinaus leisten Dyslipidämien und chronische Entzündungen, basierend vor allem auf Autoimmunerkrankungen, einen wesentlichen Beitrag zur Atherosklerose [100, 101]. Beim SLE ist die Dyslipidämie durch eine Erhöhung des Gesamtcholesterins, des *Low-Density-Lipoproteins* (LDL), der Triglyceride und des Apolipoproteins B sowie eine Verringerung des *High-Density-Lipoproteins* (HDL) gekennzeichnet [102]. Dieses Muster wird häufig zum Zeitpunkt der SLE-Diagnose beobachtet und korreliert mit der SLE-Aktivität [103].

Die Hemmung des zugrunde liegenden Typ^oI-IFN-Signalweges und somit des Pathomechanismus der SLE-Erkrankung kann somit nicht nur die Krankheitsaktivität und den weiteren Multiorganschaden verringern, sondern insbesondere auch das kardiovaskuläre Risiko von SLE-PatientInnen senken und somit zu einer weiteren Reduktion der SLE-assoziierten Morbidität und Mortalität beitragen.

Neben den kardiovaskulären Erkrankungen zählt der zumeist schwere Verlauf von scheinbar harmlosen Infektionen zu den führenden Gründen für die erhöhte Sterblichkeit [15]. Treten neuropsychiatrische Begleiterscheinungen auf, führen diese zu einem 4- bis 5-fach erhöhten Mortalitätsrisiko. Bei schwerer Ausprägung trifft dies überwiegend PatientInnen, die noch nicht das 50. Lebensjahr erreicht haben [104]. Diese sehr heterogenen Organmanifestationen und die damit einhergehenden Folgeerkrankungen charakterisieren den SLE als eine äußerst variabel verlaufende Erkrankung. Diese patientenindividuell unterschiedlichen Krankheitsverläufe stellen die behandelnden Ärzte vor weitreichenden therapeutischen Herausforderungen.

Die eingesetzten Arzneimittel zur Behandlung des SLE, insbesondere Kortikosteroide, sind neben den vom SLE direkt verursachten Folgeerkrankungen auch ein wesentlicher Risikofaktor für Organschäden und erhöhte Mortalität [83]. Die behandelnden Ärzte stehen häufig vor einem

therapeutischen Dilemma: Auf der einen Seite sind die beim SLE eingesetzten Kortikosteroide sehr wirksam in der Erreichung einer guten Krankheitskontrolle, resultieren aber gleichzeitig unmittelbar in einem erhöhten Risiko für schwere irreversible Organschäden.

Lebensqualität und Krankheitslast von PatientInnen mit SLE

Die Heterogenität des Krankheitsbildes SLE und die v. a. zu Beginn eher unspezifischen Symptome (z.B. schwere Erschöpfung (Fatigue) und Gewichtsverlust) erschweren die Diagnosestellung. Bis zu zwei Jahre lang leben PatientInnen in einer ständigen Ungewissheit, welche Ursache ihren diffusen Symptomen zugrunde liegen könnte. Dies bedeutet nicht nur eine erhebliche physische, sondern insbesondere auch psychische Belastung für die betroffenen PatientInnen [43, 44]. Anhaltende Beschwerden, Zweifel an der Echtheit der oft diffusen Symptome und u.U. auch mangelndes Verständnis seitens des sozialen Umfeldes aufgrund nicht sichtbarer, aber stark beeinträchtigender Symptome bewirken Frustration und Ängste bei den Betroffenen. Die niederschmetternde Diagnose SLE kann dann bei einigen PatientInnen sogar eine gewisse Erleichterung hervorrufen, da sie nun einen konkreten Befund und die Aussicht auf entsprechende Behandlungsmöglichkeiten haben. Andere wiederum reagieren mit Angst und Panik, da der weitere Krankheitsverlauf und die Auswirkungen auf ihr Leben ungewiss sind. Die PatientInnen ängstigen sich vor einer Dauertherapie mit Kortikosteroiden aufgrund der damit verbundenen Nebenwirkungen und verstehen bspw. nicht, wie ihnen ein Medikament, das gegen Malaria eingesetzt wird, zur Behandlung ihrer Krankheit helfen kann [105]. Manche PatientInnen unterschätzen die Konsequenzen oder können diese nicht überblicken [17].

SLE beeinträchtigt bedeutend den Alltag, das soziale Leben, die Lebensqualität und das Arbeitsleben betroffener PatientInnen. Das sehr häufig auftretende Symptom schwere Erschöpfung (Fatigue) ist kein für Außenstehende sichtbares Symptom, was die Frustration der PatientInnen steigert, da sie sich nicht verstanden fühlen [17]. In diesem Zusammenhang sind auch häufig auftretende Konzentrationsstörungen ein großes Problem für die PatientInnen, die aus einer Kombination verschiedenster Ursachen wie Depression, Beteiligung des zentralen Nervensystems und des Erschöpfungszustandes resultieren und sich schlussendlich auch auf die Mobilität, die Freizeitaktivitäten, das Familienleben und die Arbeitswelt der PatientInnen auswirken [89, 106]. Darüber hinaus erleben die PatientInnen eine erhebliche psychosoziale Belastung durch die stark ausgeprägten und teilweise auch gut sichtbaren Symptome (Haarausfall (Alopezie), Gesichtserythem) und leiden oftmals unter den weitreichenden Nebenwirkungen der medikamentösen Behandlung [17, 107]. Die Gewichtszunahme unter Kortikosteroid-Therapie gehört im Hinblick auf das eigene Erscheinungsbild bspw. zu den Nebenwirkungen, die Patientinnen psychisch mitunter am meisten belasten [108]. Neun von zehn PatientInnen sehen sich aufgrund ihrer Erkrankung nicht mehr in der Lage ihre sozialen Kontakte wie vor der Erkrankung pflegen zu können [109, 110]. Außerdem kann ihr soziales Umfeld oft den Begriff „Lupus“ nicht einordnen und damit auch nicht die damit verbundenen Konsequenzen begreifen. Somit fehlt im sozialen oder beruflichen Umfeld das Verständnis für die beeinträchtigenden Folgen einer SLE-Erkrankung, anders als es bspw. bei einer Krebserkrankung der Fall ist. Innerhalb des ersten Jahres nach Diagnosestellung müssen 60% der Betroffenen ihre Arbeitszeiten um mindestens 50% reduzieren. Rund 28% können sogar

ihre Karriere nicht weiter verfolgen, da ihre Produktivität durch die beeinträchtigte kognitive und physische Leistungsfähigkeit stark eingeschränkt wird [111]. Etwa ein Drittel der PatientInnen verliert innerhalb von vier Jahren den Arbeitsplatz, nach 15 Jahren sogar über die Hälfte (52%) [17, 107]. Einige PatientInnen verspüren aufgrund der dramatischen Auswirkungen der SLE-Erkrankung auf ihr Leben eine tiefe Traurigkeit und fühlen sich wie eine schlechtere Version ihrer vergangenen selbst [112].

SLE trifft vor allem junge Frauen mit Kinderwunsch besonders hart. Zwar ist es mittlerweile, und im Gegensatz zu früher, für Patientinnen mit SLE möglich, ein Kind auszutragen, allerdings geht die Schwangerschaft oft mit einer Verschlechterung der Symptome sowie der Erkrankung einher. Außerdem steigt das Mortalitätsrisiko erheblich bei PatientInnen mit schwerwiegenden SLE-bedingten Symptomen wie z.B. ein erhöhter Blutdruck im Lungenkreislauf (sekundäre pulmonale Hypertonie), bedingt durch narbige Veränderungen des Lungengewebes [5]. Zudem ist die psychische Belastung für PatientInnen mit Kinderwunsch und Schwangere erheblich, da ein erhöhtes Risiko für Fehl-, Früh- und Todgeburten besteht [4, 17, 18]. Die Gefahr eines Spontanabortes, Schwangerschaftsvergiftung (Präeklampsie) und mütterlicher Thrombose steigt enorm bei PatientInnen, die zudem positiv für Antiphospholipid-Antikörper sind. Darüber hinaus kann es beim Fetus zu neonatalem Lupus und einer verminderten Blutzellzahl (Zytopenie) kommen, einhergehend mit dem Risiko einer reduzierten Immunabwehr und reduzierter Blutplättchenzahl (Thrombozytopenie) sowie möglichen Spontanblutungen als Folge. Es dauert bis zu acht Monate, bis die mütterlichen Antikörper nach der Geburt im Kind verstoffwechselt werden. So lange leidet das Kind unter neonatalem Lupus erythematoses. Eine weitere Auswirkung, die zwar selten vorkommt (2%), dafür aber irreversibel ist, ist die Störung der Erregungsleitung im Herzen des Fetus, die zu Herzrhythmusstörungen mit erheblich erhöhter Morbidität und Mortalität führt und bei über 60% der Kinder einen dauerhaften Herzschrittmacher erfordert [113]. Das Risiko für neonatalen Lupus steigt um das 10-fache an, wenn dieser bereits in einer vorangegangenen Schwangerschaft aufgetreten ist [5]. Auch aus Angst, SLE an die Kinder zu vererben, entscheiden sich PatientInnen mit SLE gegen die Familiengründung [4, 17, 18]. Hinzu kommt, dass sich abhängig von der Schwere der Erkrankung, die PatientInnen oftmals nicht in der Lage sehen, die Kindererziehung zu bewerkstelligen [17, 110].

So vielfältig die Manifestationen von SLE sind, so weitreichend sind auch die Auswirkungen auf die Lebensqualität der PatientInnen. SLE bedeutet in jedem Fall einen schweren Einschnitt in das bisherige Leben der Betroffenen, mit dem sie sowohl körperlich als auch psychisch zurechtkommen müssen.

Medikamentöses Versorgungsdilemma in Deutschland

Aufgrund der großen Heterogenität der SLE-Erkrankung sowie der erheblichen Krankheitslast für die PatientInnen, ist ein individuell abgestimmtes Therapiekonzept ausschlaggebend, um die definierten Therapieziele, wie das Erreichen bzw. Erhalten einer geringen Krankheitsaktivität und das Verhindern von Organschäden, zu erreichen [66].

Das breitgefächerte Medikamentenrepertoire inklusive der *off-label*-Medikamente verdeutlicht das Dilemma der Ärzte in Deutschland, dass im klinischen Alltag die zugelassenen Arzneimittel oftmals nicht ausreichen, um eine angemessene Reduktion der Krankheitsaktivität und potenzieller Krankheitsschübe sowie Verhinderung der Krankheitsprogression der PatientInnen in der vorliegenden Zielpopulation zu erreichen. Um den therapeutischen Bedarf zu decken, greifen die Ärzte daher auf alle verfügbaren Therapieoptionen, die patientenindividuell geeignet erscheinen, entsprechend den gültigen Leitlinien, inklusive den nicht-zugelassenen Arzneimitteln und Medikamenten aus teilweise völlig fremden Anwendungsgebieten (Malariaprävention), zurück.

Therapeutischer Bedarf für Anifrolumab bei SLE

Die in Deutschland zur Verfügung stehenden und zur Therapie des SLE eingesetzten Arzneimittel dienen überwiegend einer unspezifischen, vor allem immunsuppressiven Behandlung (z.B. AZA, MTX, MMF). Das primäre Ziel der Behandlung ist es, dem überreaktiven Immunsystem, wie das bei einer Autoimmunerkrankung der Fall ist, und der organschädigenden Wirkung der gebildeten Autoantikörper gegen körpereigene Strukturen entgegen zu wirken. Die bisher etablierten medikamentösen Therapien zur Behandlung des SLE werden zur Kontrolle der Krankheitsaktivität eingesetzt, haben aber, bedingt durch die Heterogenität der Erkrankung, entweder nur eine begrenzte Wirkung, führen zu einem limitierten Ansprechen, sind unverträglich oder sogar kontraindiziert und verursachen darüber hinaus teilweise schwere Nebenwirkungen, insbesondere bei Langzeitanwendung [86-88, 114-117]. Da die Krankheit häufig auch unter immunsuppressiver Therapie weiter fortschreitend sein kann, müssen, in der Regel begleitend, aber insbesondere in Zeiten ausgeprägter Krankheitsaktivität und bei Schüben, Kortikosteroide – sogar in hohen Dosen – eingesetzt werden. Auch die Therapie mit Kortikosteroiden wirkt keineswegs der Krankheitsursache entgegen und ist zudem auch mit erheblichen und teilweise schwerwiegenden Nebenwirkungen verbunden. Die Vermeidung von Nebenwirkungen aufgrund der Behandlung mit Kortikosteroiden ist eine der zentralen Herausforderungen im Therapiemanagement bei PatientInnen mit SLE. Über zwei Drittel der PatientInnen erhalten Kortikosteroide und 80% der Organschäden sind entweder direkt oder indirekt der Behandlung mit Prednison oder Prednisolon zuzuschreiben [2].

Die seit vielen Jahrzehnten etablierten Arzneimittel (z.B. Antimalariamittel, Immunsuppressiva) leisten bei der überwiegenden Mehrheit der SLE-PatientInnen einen wichtigen Beitrag zur Erreichung von Teilzielen der SLE-Therapie, insbesondere bei der vorübergehenden Kontrolle der Krankheitsaktivität. Die umfassende Erfüllung der Therapieziele beinhaltet jedoch darüber hinaus die Minimierung Medikamenten-assoziiertes Nebenwirkungen und damit die Verhinderung von sekundären Organschäden. Die konventionellen und unspezifisch wirkenden Therapien zur Kontrolle der Krankheitsaktivität erfordern allerdings die Inkaufnahme von Medikamenten-assoziierten Nebenwirkungen und den damit verbundenen zusätzlichen Organschäden.

In der SLE-Therapie besteht deshalb weiterhin ein großer therapeutischer Bedarf an zielgerichteten Arzneimitteln, die am pathogenetischen Krankheitsmechanismus ansetzen, die

die Krankheitsaktivität schnell und dauerhaft kontrollieren, die Häufigkeit von Krankheitsschüben reduzieren und die gleichzeitig gut verträglich sind [105, 118-120]. Sie müssen primär ermöglichen, den Einsatz von Kortikosteroiden in der Langzeitbehandlung zu reduzieren, um die Kortikosteroid-vermittelten irreversiblen Organschäden und die unerwünschten Ereignisse (z.B. Osteoporose und Herz-Kreislaufkrankungen) sowie die daraus auf lange Sicht resultierende gesteigerte Morbidität und Mortalität zu verringern [83]. Dies ist insbesondere vor dem Hintergrund einer chronischen Erkrankung, die eine lebenslange Therapie erfordert, von großer Bedeutung. In diesem Kontext gibt es im Rahmen des patientenindividuellen Therapieansatzes erste spezifisch wirkende Therapien mit Biologika (z.B. Belimumab), die für einige PatientInnen eine wichtige Ergänzung des Behandlungsparadigmas darstellen. Aufgrund verschiedener Limitationen, wie bspw. ein erheblich verzögerter Wirkeintritt oder der Umstand, dass einige PatientInnen die notwendigen Voraussetzungen für eine Therapie nicht erfüllen (z.B. anti-dsDNA-Antikörper positiv bei gleichzeitig niedrigem C3-/C4-Serumspiegel), kommen diese jedoch nur in begrenztem Ausmaß im klinischen Alltag zur Anwendung [90, 121].

Trotz der Ausschöpfung des gesamt aber dennoch sehr begrenzten verfügbaren Repertoires an Therapien (inklusive der *off-label*-Medikamente) gibt es – insbesondere aufgrund des äußerst variablen und heterogenen Charakters der Erkrankung – PatientInnen, für die dringend neue Therapieoptionen gesucht werden, um die Versorgungslücke zu schließen.

Anifrolumab ist eine zielgerichtete Therapie, die eine wichtige Ergänzung des vorhandenen Therapieparadigmas darstellt, in dem es an den INF-Rezeptor bindet und somit spezifisch die durch das INF initiierte Immunkaskade unterbindet. Die Antikörper-Produktion gegen körpereigenes Gewebe und die Bildung von Immunkomplexen werden verringert, sodass potenzielle langfristige Organschäden, die damit verbunden sind, minimiert werden können. Anifrolumab erweitert auf diese Weise das Instrumentarium der für SLE zugelassenen Medikamente und ermöglicht es, gezielt auf den variablen und unberechenbaren Krankheitsverlauf positiv Einfluss zu nehmen.

Anifrolumab, als neue therapeutische Option zur Behandlung des moderaten bis schweren SLE, ermöglicht:

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

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

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

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Studien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz, jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

In der vorliegenden Nutzenbewertung wird das Anwendungsgebiet von Anifrolumab als *Add-on*-Therapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit moderatem bis schwerem, aktivem Autoantikörper-positivem systemischem Lupus erythematodes (SLE), die bereits eine Standardtherapie erhalten, betrachtet [122]. Für die Schätzung der Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung und die darauf basierende Herleitung der Anzahl der PatientInnen in der Zielpopulation werden entsprechend die Krankheitsaktivität und das Alter der PatientInnen berücksichtigt. Da es sich im vorliegenden Anwendungsgebiet um eine chronische Erkrankung handelt und die PatientInnen in der Regel ein Leben lang therapiebedürftig sind, basieren die Berechnungen im Wesentlichen auf der Prävalenz, also der Anzahl aller an SLE erkrankten PatientInnen zum maßgeblichen Zeitpunkt. Die Inzidenz, definiert über die Anzahl der Neuerkrankungen innerhalb eines bestimmten Zeitraums, spielt hierbei eine untergeordnete Rolle. Die Herleitung der Anzahl der erwachsenen Patienten in Deutschland mit moderatem bis schwerem, aktivem Autoantikörper-positivem SLE, die bereits eine Standardtherapie erhalten, erfolgt in den folgenden vier Schritten (siehe auch Tabelle 3-18).

1. Prävalenz des SLE in Deutschland
2. Erwachsene PatientInnen mit SLE in Deutschland
3. PatientInnen mit aktivem Autoantikörper-positivem SLE (Annäherung über chronisch aktiven oder schubförmig remittierenden Verlauf)
4. PatientInnen mit moderatem bis schwerem SLE

Da für PatientInnen mit SLE alters- und geschlechtsspezifische Unterschiede vorliegen, wird die Prävalenz getrennt nach einzelnen Altersgruppen und Geschlecht angegeben.

Zur Ermittlung der Prävalenz und Inzidenz von SLE in Deutschland und der weiteren Herleitung der Anzahl der PatientInnen in der Zielpopulation wurde eine orientierende Literaturrecherche durchgeführt.

Schritt 1: Prävalenz und Inzidenz von SLE in Deutschland

Zur Ermittlung der Prävalenz des SLE in Deutschland werden die Ergebnisse einer im Jahr 2014 veröffentlichten Krankenkassendatenanalyse von Brinks et *al.* sowie eine aktuelle Krankenkassendatenanalyse von Schwarting et *al.* aus dem Jahr 2021 herangezogen [14, 123].

Die Analyse von Brinks et *al.* (2014) stellt nach eigenen Angaben die bis dahin erste Schätzung der Prävalenz von SLE in Deutschland dar [14]. Eine repräsentative Stichprobe von 2,3 Millionen gesetzlich Versicherten aus allen Krankenkassen aus dem Jahr 2002 bildet hierfür die Datenbasis. Der zugrunde liegende Datensatz wurde vom statistischen Bundesamt 2007 veröffentlicht und besteht aus anonymisierten Daten u.a. zu Demografie, medizinischen Diagnosen, Arztbesuchen und verschriebenen Arzneimitteln. In der Analyse wurden diejenigen Personen als PatientInnen mit SLE erfasst, für die bei einem Arztbesuch, Krankenhausaufenthalt oder Krankheitstag im Jahr 2002 mindestens einmal die ICD-10-Diagnose M32 gestellt wurde [124].

Für die allgemeine Prävalenz unabhängig von den Altersgruppen ermitteln Brinks et *al.* (2014) 36,7 PatientInnen mit SLE (95%-Konfidenzintervall (KI): 34,3-39,3) pro 100.000 Personen. Bei Männern liegt die Prävalenz demnach bei 15,4 (13,1-17,9), bei Frauen bei 55,4 (51,4-59,8) [14]. Des Weiteren gibt Brinks et *al.* in der Analyse der Krankenkassendaten die Prävalenz getrennt nach Altersgruppen und Geschlecht an (siehe Tabelle 3-10). Die Darstellung beschreibt den kurvenförmigen Verlauf der Prävalenz bei Frauen, mit einem Höhepunkt von 92 Erkrankten pro 100.000 Personen zwischen dem 55. und 64. Lebensjahr. Bei den Männern ist eher eine leicht steigende Entwicklung der Prävalenz auf deutlich niedrigerem Niveau im Vergleich zu den Frauen zu beobachten. Überträgt man die Prävalenz nach Altersgruppen auf die aktuellen Bevölkerungszahlen für Deutschland gemäß dem Statistischen Bundesamt, ergibt sich eine Anzahl von 4.343-10.622 Männern und 19.919-29.808 Frauen mit SLE in Deutschland (siehe Tabelle 3-12; Die Berechnungen sind als Excel-Tabelle „Berechnungen zur Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland und Herleitung der Anzahl der PatientInnen in der Zielpopulation“ hinterlegt) [125].

Tabelle 3-10: Prävalenz von SLE in Deutschland nach Altersgruppen und Geschlecht 2002

Altersgruppe in Jahren	Prävalenz pro 100.000 (95%-KI)	
	Männer	Frauen
0-14	3,8 (1,7-8,2)	3,4 (1,4-7,8)
15-24	7,7 (4,0-14)	16 (11-25)
25-34	11 (6,1-18)	58 (47-72)
35-44	16 (11-24)	69 (58-82)
45-54	19 (12-28)	84 (71-100)
55-64	23 (16-34)	92 (78-110)
65-74	33 (23-46)	81 (67-99)
75-105	24 (13-42)	44 (34-57)
Gesamt	15 (13-18)	55 (51-60)

KI: Konfidenzintervall, SLE: Systemischer Lupus erythematoses.
Quelle: Modifiziert nach Brinks et al. (2014) [14].

Als weitere Quelle wird zur Ermittlung der Prävalenz die Krankenkassendatenanalyse von Schwarting et al. (2021) herangezogen [123]. Der Datensatz dieser Studie u.a. zur Prävalenz und Inzidenz von SLE in Deutschland basiert auf den Daten von 4,1 Mio. Versicherten der Betriebskrankenkassen (BKK) im Zeitraum von 2009-2014. Zur eindeutigen Identifikation von PatientInnen mit gesicherter SLE-Diagnose war entweder eine stationäre Behandlung mit relevanter ICD-10-Kodierung (M32.1: SLE mit Organ- oder Systembeteiligung; M32.8: andere Formen des SLE; M32.9: SLE, nicht spezifiziert) notwendig oder eine validierte Diagnose im ambulanten Bereich. Dazu musste innerhalb von drei Jahren in zwei unterschiedlichen Quartalen eine SLE-Diagnose gestellt werden, die darüber hinaus in einem Validierungsverfahren (u.a. fachärztliche Diagnosestellung, weitere durchgeführte Untersuchungen oder verschriebene Arzneimittel) überprüft wurde. Auf diese Weise wurden insgesamt 1.177 Personen mit validierter SLE-Diagnose zwischen 2009-2014 identifiziert (siehe Tabelle 3-11).

Schwarting et al. (2021) adjustieren die Ergebnisse auf die deutsche Allgemeinbevölkerung und ermitteln eine Prävalenz von 55,8 pro 100.000 Personen. Für Männer liegt die Prävalenz bei 16,3, für Frauen bei 91,4. Überträgt man die Prävalenz auf aktuelle Bevölkerungszahlen für Deutschland gemäß dem Statistischen Bundesamt, ergibt sich eine Anzahl von 6.679 Männern und 38.501 Frauen mit SLE in Deutschland (siehe Tabelle 3-12).

Tabelle 3-11: Übersicht der Studien zur Prävalenz von SLE in Deutschland

Referenz	Art der Datenerhebung (Zeitraum)	Population	N	Prävalenz (pro 100.000)
Brinks et al. [14]	Analyse von Krankenkassendaten (2002)	GKV-Versicherte (alle Kassen)	2,3 Mio. GKV-Versicherte, davon 845 mit SLE-Diagnose	Gesamt: 36,7 (34,3-39,3) Männer: 15,4 (13,1-17,9) Frauen: 55,4 (51,4-59,8)
Schwarting et al. [123]	Analyse von Krankenkassendaten (2009-2014)	GKV-Versicherte (BKK)	4,1 Mio. GKV-Versicherte, davon 1.177 mit SLE-Diagnose	Gesamt: 55,8 Männer: 16,3 Frauen: 91,4
BKK: Betriebskrankenkasse, GKV: Gesetzliche Krankenversicherung, SLE: Systemischer Lupus erythematodes. Quelle: [14, 123].				

Für die weitere Herleitung der Patientenzahlen wird eine Spanne gebildet. Diese Spanne berücksichtigt jeweils die niedrigste, bzw. höchste Anzahl an PatientInnen, die sich aus der jeweiligen Publikation ableiten lässt. Für die Gesamtspanne der PatientInnen werden in der Untergrenze dementsprechend die Berechnungen auf Basis der Publikation von Brinks et al. (2014) von 24.262 PatientInnen (4.343 Männer+19.919 Frauen) herangezogen. Die Obergrenze bilden die Ergebnisse aus der Studie von Schwarting et al. (2021) mit 45.180 (6.679 Männer+38.501 Frauen). Daraus ergeben sich insgesamt zwischen 24.262-45.180 PatientInnen mit SLE in Deutschland (siehe Tabelle 3-12).

Bei der Gegenüberstellung der Ergebnisse zu den Prävalenzen aus beiden Publikationen sind deutliche Unterschiede hinsichtlich der Inzidenzwerte in der weiblichen Bevölkerung festzustellen. Die Gründe für diese Unterschiede könnten sowohl in der unterschiedlichen Methodik der Datenerhebung, als auch im unterschiedlichen zeitlichen Kontext der Datenerhebung liegen. Die daraus resultierende Unsicherheit in der Schätzung der Patientenzahlen wird über die Bildung einer Spanne adressiert.

Tabelle 3-12: Anzahl der PatientInnen mit SLE in Deutschland (Schritt 1)

	Anzahl PatientInnen mit SLE		
	Männer	Frauen	Gesamt
Brinks et al. [14] DESTATIS [126]	4.343-10.622	19.919-29.808	24.262-40.429
Schwarting et al. [123] DESTATIS [126]	6.679	38.501	45.180
Spanne aus beiden Publikationen	-	-	24.262-45.180
DESTATIS: Statistisches Bundesamt, SLE: Systemischer Lupus erythematoses. Quelle: [14, 123, 126].			

Schritt 2: Erwachsene PatientInnen mit SLE in Deutschland

Zur Ermittlung der Anzahl der erwachsenen PatientInnen mit SLE in Deutschland werden die Angaben zur Altersstruktur des Statistischen Bundesamtes sowie die Ergebnisse der Krankenkassendatenanalyse von Brinks et al. (2014) und Schwarting et al. (2021) berücksichtigt [14, 123, 126].

Das Anwendungsgebiet von Anifrolumab beschränkt sich auf erwachsene PatientInnen. Da in der Studie von Brinks et al. (2014) die Prävalenz jedoch nur für die Gesamtbevölkerung oder nach Altersgruppen angegeben wird, erfolgt in diesem Schritt eine entsprechende Anpassung auf das vorliegende Anwendungsgebiet. Für die Berechnung der Anzahl der erwachsenen PatientInnen mit SLE werden die Prävalenzen nach Altersgruppe und Geschlecht auf die aktuelle deutsche Bevölkerung (Stichtag 31.12.2020) übertragen, wobei nur Personen ≥ 18 Jahre berücksichtigt werden (Excel-Tabelle „Berechnungen zur Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland und Herleitung der Anzahl der PatientInnen in der Zielpopulation“) [125]. Daraus ergeben sich 23.916-39.072 erwachsene Personen mit SLE.

Für die Studie von Schwarting et al. (2021) erfolgt ebenfalls eine Anpassung der Patientenzahlen. Da in der Studie keine Angaben zu den Prävalenzen in den einzelnen Altersgruppen vorliegen und eine Übertragung der allgemeinen Prävalenz auf die aktuelle deutsche Bevölkerung ≥ 18 Jahre zu einer Unterschätzung der tatsächlichen Patientenzahlen führen würde, wird ein anderer Ansatz gewählt. In dem Datensatz, der die Basis der Untersuchung von Schwarting et al. (2021) bildete, waren von den 1.177 PatientInnen mit gesicherter SLE-Diagnose lediglich 14 Personen < 18 Jahre alt, was einem Anteil von 1,19% entspricht. Dieser Anteil wird von der Gesamtzahl aller PatientInnen mit SLE abgezogen. Daraus ergibt sich eine Anzahl von 6.600 erwachsenen Männern und 38.043 erwachsenen Frauen mit SLE in Deutschland (siehe Tabelle 3-12).

Für die weitere Herleitung der Patientenzahlen wird eine Spanne gebildet. Diese Spanne berücksichtigt jeweils die niedrigste bzw. höchste Anzahl an erwachsenen PatientInnen, die sich auf Basis der jeweiligen Publikation berechnen lässt. Daraus ergeben sich insgesamt

zwischen 23.916-44.643 erwachsene PatientInnen mit SLE in Deutschland (siehe Tabelle 3-13).

Tabelle 3-13: Erwachsene PatientInnen mit SLE in Deutschland (Schritt 2)

	Anzahl der PatientInnen mit SLE \geq 18 Jahre		
	Männer	Frauen	Gesamt
Brinks et al. [14]; DESTATIS[126]	4.196-9.975	19.720-29.098	23.916-39.072
Schwarting et al. [123]; DESTATIS [126]	6.600	38.043	44.643
Spanne aus beiden Publikationen	-	-	23.916-44.643
DESTATIS: Statistisches Bundesamt, SLE: Systemischer Lupus erythematoses. Quelle: [14, 123, 126].			

Schritt 3: PatientInnen mit aktivem Autoantikörper-positivem SLE (Annäherung über chronisch aktiven Verlauf oder schubförmig remittierende Aktivität)

Anifrolumab ist als *Add-on*-Therapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit moderatem bis schwerem, aktivem Autoantikörper-positivem SLE, die bereits eine Standardtherapie erhalten, zugelassen [122]. Dies setzt voraus, dass die PatientInnen unter einer aktiven Erkrankung leiden. Um den Anteil der PatientInnen mit aktiver Erkrankung zu bestimmen, werden die Studien von Barr et al. (1999) und Györi et al. (2017) zur prospektiven Hopkins Lupus-Kohorte herangezogen (siehe Tabelle 3-14) [64, 127].

Barr et al. (1999) identifizierten auf Basis der Daten der Hopkins Lupus-Kohorte drei wesentliche Krankheitsverläufe beim SLE, die sich entsprechend auch auf die patientenindividuelle Therapie auswirken [64]. In der prospektiven Studie wurden 204 PatientInnen in 3-monatlichen Abständen beobachtet (4,5 Jahre mediane Beobachtungszeit) und die Krankheitsaktivität anhand eines modifizierten SLEDAI (M-SLEDAI) und des PGA gemessen. Die Ergebnisse der Studie zeigen, dass der Krankheitsverlauf entweder als chronisch aktiv (die Erkrankung ist über mindestens ein Jahr dauerhaft aktiv), schubförmig (Perioden mit Krankheitsaktivität wechseln sich ab mit Phasen ruhender Aktivität) oder langfristig ruhend bzw. symptomarm (die Erkrankung verläuft über mindestens ein Jahr subklinisch) beschrieben werden kann. Eine langfristig ruhende bzw. symptomarme Erkrankung lag vor, wenn ein M-SLEDAI und der PGA im Zeitraum von einem Jahr dem Wert 0 entsprach (für den PGA durfte einmalig ein Wert >0 bis <1 vorliegen). Bei PatientInnen ist während dieser langfristig ruhenden bzw. symptomarmen Phasen der Erkrankung eine Therapie mit Anifrolumab nicht angezeigt.

In den Analysen von Barr et al. (1999) lag nach Auswertung des M-SLEDAI innerhalb des Beobachtungszeitraumes bei 56% der PatientInnen mindestens einmal eine chronisch aktive Erkrankung vor, bei 65% zeigte sich ein schubförmiger Verlauf und bei 44% der PatientInnen

lag mindestens einmal eine langfristig ruhende bzw. symptomarme Aktivität vor [64]. Bezogen auf Personenjahre ergab sich eine Verteilung von 40% auf chronisch aktive Phasen, 35% auf schubförmig remittierende Phasen und 25% fallen auf langfristig ruhend bzw. symptomarme Krankheitsphasen ohne Krankheitsaktivität, die durchschnittlich zwei Jahre (1,0-5,6 Jahre) andauern. Somit liegt der Anteil an Phasen mit einer aktiven Erkrankung bei 75%.

Die Ergebnisse von Barr et al. (1999) zu den unterschiedlichen Krankheitsverläufen wurden 2017 in einer Folgestudie von Györi et al. (2017) im Wesentlichen bestätigt [64, 127]. Datenbasis bildete erneut die Hopkins Lupus-Kohorte, in der zwischen 1978 und 2014 insgesamt 2.386 PatientInnen eingeschlossen wurden. Für die Analysen wurden die Daten von 1.886 PatientInnen mit SLE herangezogen, mit einer Beobachtungszeit von 1-28 Jahren. Die Methodik zur Auswertung der Daten erfolgte in Anlehnung an die Studie von Barr et al. (1999). Von 10.792 Personenjahren entfielen – gemessen mittels M-SLEDAI – 69,3% auf eine chronisch aktive oder schubförmig remittierende Phase und 30,7% auf eine langfristig ruhende bzw. symptomarme Aktivität (siehe Tabelle 3-14).

Für die weiteren Berechnungen werden lediglich die Ergebnisse der Studie von Györi et al. aus dem Jahr 2017 herangezogen, da diese Analyse aus einer Reihe von Gründen die validere Basis zur Schätzung der PatientInnen mit einer aktiven Erkrankung darstellt. Insbesondere die Aktualität der Datenerhebung von Györi et al. (2017), die bis ins Jahr 2014 reicht, ist dabei als zentraler Aspekt zu nennen. Dadurch können Fortschritte in der Behandlung des SLE, die in den letzten beiden Jahrzehnten erreicht wurden und die auch einen wesentlichen Einfluss auf die Aktivität der Erkrankung haben können, entsprechend berücksichtigt werden. In der ursprünglichen Auswertung von Barr et al. aus dem Jahr 1999 war die Versorgung der PatientInnen mit SLE und somit auch die Kontrolle der Krankheitsaktivität weniger vergleichbar mit der heutigen Therapiesituation. Darüber hinaus ist die Datenbasis der Analyse von Györi et al. (2017), bei der Daten von 1.886 PatientInnen eingeflossen sind, deutlich belastbarer als die Auswertung von Barr et al. (1999) mit 204 PatientInnen.

Tabelle 3-14: Übersicht der Studien zur Krankheitsaktivität bei PatientInnen mit SLE

Referenz	Art der Datenerhebung (Zeitraum)	Population	N (Beobachtungszeit)	Krankheitsaktivität nach M-SLEDAI
Györi et al. (2017) [127]	Prospektive Kohortenstudie (1978-2014)	PatientInnen mit SLE-Diagnose nach ACR-Klassifikation (Hopkins Lupus-Kohorte)	1.886 PatientInnen mit SLE (10.792 Personenjahre)	Chronisch aktiv: 53,8% Schubförmig remittierend: 15,5% Langfristig ruhend bzw. symptomarm: 30,7% → aktive Erkrankung: 69,3%^a
<p>a: Für die weiteren Berechnungen werden die Ergebnisse der Studie von Györi et al. (2017) herangezogen, da diese aufgrund der Aktualität der Daten und der größeren Stichprobe mit weniger Unsicherheiten behaftet sind.</p> <p>ACR: <i>American College of Rheumatology</i>, M-SLEDAI: Modifizierter Systemischer Lupus Erythematodes Krankheitsaktivitäts-Index, SLE: Systemischer Lupus erythematodes.</p> <p>Quelle: [64, 127].</p>				

Für die weitere Herleitung der SLE-Population wird davon ausgegangen, dass der Anteil der PatientInnen mit einem chronisch aktiven Verlauf der Erkrankung oder mit schubförmig remittierender Aktivität bei 69,3% liegt. Daraus ergeben sich 16.574-33.277 erwachsene PatientInnen mit aktivem SLE (siehe Tabelle 3-15).

Tabelle 3-15: Anzahl der erwachsenen PatientInnen mit aktivem SLE in Deutschland (Schritt 3)

	Anzahl der PatientInnen mit SLE			Referenz
	Männer	Frauen	Gesamt	
(Aus Schritt 2) Erwachsene PatientInnen mit SLE	4.196-9.975	19.720-38.043	23.916-44.643	Brinks et al. 2014 [14] Schwartz et al. 2021 [123] DESTATIS [126]
Davon 69,3% PatientInnen mit aktiver Erkrankung	2.908-6.913	13.666-26.364	16.574-33.277	Györi et al. 2017 [127]
DESTATIS: Statistisches Bundesamt, SLE: Systemischer Lupus erythematodes. Quelle: [14, 123, 126, 127].				

Schritt 4: PatientInnen mit moderatem bis schwerem SLE

Anifrolumab ist als *Add-on*-Therapie bei erwachsenen Patienten mit moderatem bis schwerem, aktivem Autoantikörper-positivem SLE, die bereits eine Standardtherapie erhalten, zugelassen [122]. PatientInnen mit milden Ausprägungen des SLE gehören folglich nicht zum vorliegenden Anwendungsgebiet.

Die Krankheitsschwere wurde unter anderem in der Studie von Barr *et al.* (1999) anhand des M-SLEDAI und des PGA untersucht [64]. Darüber hinaus erfolgte in der Studie von Schwarting *et al.* (2021) eine Analyse zur Krankheitsschwere anhand von Krankenkassendaten [123].

Die Analyse des Krankenkassen-Datensatzes von Schwarting *et al.* (2021) beruht auf einer retrospektiven Auswertung beginnend ab 2009 und ist aufgrund des methodischen Vorgehens, den Schweregrad der Erkrankung über die eingesetzten Therapien zu bestimmen, mit Unsicherheiten behaftet. Die Einteilung des Schweregrades allein über die verschriebenen Arzneimittel vorzunehmen, kann zu einer Überschätzung der Patientenzahlen führen. So wurden PatientInnen aufgrund einer Verordnung von Kortikosteroiden als PatientInnen mit leichtem, moderatem oder schwerem SLE eingeordnet. Auffällig ist, dass der Anteil an leichtem SLE deutlich niedriger und der Anteil moderater bis schwerer SLE-Erkrankungen deutlich höher ausfällt als in internationalen epidemiologischen Daten [78]. Der Anteil der SLE-PatientInnen mit moderatem bis schwerem SLE ist dementsprechend überrepräsentiert. Aus den Verordnungen lässt sich nicht sicher ableiten, ob die PatientIn gerade einen Schub aufwies oder dies dem aktuellen Schweregrad der Erkrankung entsprach. Den PatientInnen wird auch ein teilbares Kortisonpräparat verordnet, damit das angestrebte Herunterdosieren ermöglicht wird. Die verordnete Dosis liegt allerdings höher als die tatsächlich verwendete Dosierung, sodass der abgeleitete Schweregrad nicht unbedingt dem aktuellen therapeutischen Vorgehen entspricht. Hinzu kommt, dass keine Erhebung des Schweregrades mittels SLEDAI-2K, BILAG-2004 oder einem anderen Krankheitsaktivitäts-Score vorliegt. Aufgrund der genannten Unsicherheiten wird die Studie von Schwarting *et al.* (2021) nicht für die Berechnung des Anteils an PatientInnen mit moderatem bis schwerem SLE herangezogen.

In der Studie von Barr *et al.* (1999) wird die Schwere der Erkrankung hingegen sowohl mittels PGA als auch M-SLEDAI beurteilt. Eine milde Erkrankung lag demnach bei einem PGA-Wert $\leq 1,0$ oder einem M-SLEDAI $< 4,0$ vor. Für die Episoden mit chronischer Aktivität lag die Krankheitsschwere, basierend jeweils auf den mittleren Werten, für 37% (nach M-SLEDAI) bzw. 53% (nach PGA) der Personenjahre im milden Bereich, für die schubförmigen Episoden bei 50% (M-SLEDAI) bzw. 67% (PGA). Um den Unsicherheiten, basierend auf den unterschiedlichen Definitionen einer milden Erkrankung, Rechnung zu tragen, wird eine Spanne mit den minimalen bzw. maximalen Werten unabhängig von der Verlaufsform oder Erhebungsmethode gebildet. Demnach sind 37-67% der PatientInnen von einer milden Form des SLE betroffen. Im Umkehrschluss leiden 33-63% der PatientInnen an einer moderaten oder schweren Erkrankung und kommen für die Behandlung mit Anifrolumab in Frage.

Tabelle 3-16: Übersicht der Studien zur Krankheitsschwere bei PatientInnen mit SLE

Referenz	Art der Datenerhebung (Zeitraum)	Population	N (Beobachtungszeit)	Krankheitsschwere ^a
Barr <i>et al.</i> (1999) [64]	Prospektive Kohortenstudie (k.A.)	PatientInnen mit SLE-Diagnose nach ACR-Klassifikation (Hopkins Lupus-Kohorte)	204 PatientInnen mit SLE (844,9 Personenjahre)	Chronisch aktiv: Mild: 37% (53%) Moderat: 55% (46%) Schwer: 8% (1%) Schubförmig: Mild: 50% (67%) Moderat: 39% (32%) Schwer: 11% (1%) → moderate oder schwere Erkrankung: 33-63%
<p>a: Die Krankheitsschwere wurde in der Studie von Barr <i>et al.</i> (1999) mittels M-SLEDAI und PGA (in Klammern dargestellt) erhoben.</p> <p>ACR: <i>American College of Rheumatology</i>, k.A.: Keine Angabe, PGA: <i>Physician's Global Assessment</i>, M-SLEDAI: Modifizierter Systemischer Lupus Erythematodes Krankheitsaktivitäts-Index, SLE: Systemischer Lupus erythematodes.</p> <p>Quelle: [64].</p>				

Für die weitere Herleitung der Patientenzahlen wird davon ausgegangen, dass der Anteil der PatientInnen mit einer moderaten oder schweren Erkrankung bei 33-63% liegt. Daraus ergeben sich 5.469-20.964 erwachsene PatientInnen mit moderatem bis schwerem, aktivem Autoantikörper-positivem SLE, die bereits eine Standardtherapie erhalten (siehe Tabelle 3-17).

Tabelle 3-17: Anzahl der PatientInnen mit moderatem oder schwerem SLE (Schritt 4)

	Anzahl der PatientInnen mit SLE			Referenz
	Männer	Frauen	Gesamt	
(Aus Schritt 3) PatientInnen mit aktiver Erkrankung	2.908-6.913	13.666-26.364	16.574-33.277	Györi <i>et al.</i> 2017 [127]
Davon 33-63% PatientInnen mit moderater oder schwerer Erkrankung	960-4.355	4.510-16.609	5.469-20.964	Barr <i>et al.</i> 1999 [64]
<p>SLE: Systemischer Lupus erythematodes.</p> <p>Quelle: [64, 127].</p>				

Zusammenfassung und Übersicht zur Herleitung der Patientenzahlen (Schritte 1-4)

Tabelle 3-18 zeigt eine Übersicht zur Herleitung der Patientenzahlen im vorliegenden Anwendungsgebiet. Es ergibt sich eine relativ große Spanne, die insbesondere auf den unterschiedlichen Angaben zur Prävalenz des SLE in Deutschland in den Studien von Brinks *et al.* (2014) und Schwarting *et al.* (2021) in Schritt 1 zurückzuführen ist.

Die Anzahl der PatientInnen im Anwendungsgebiet von Anifrolumab als *Add-on*-Therapie zur Behandlung von erwachsenen PatientInnen mit moderatem bis schwerem, aktivem Autoantikörper-positivem SLE, die bereits eine Standardtherapie erhalten, liegt zwischen 5.469-20.964. Den Großteil dieser PatientInnen (4.510-16.609) machen Frauen aus, während bei den Männern von 960-4.355 Patienten ausgegangen wird (siehe Tabelle 3-18). Bei der Herleitung der Patientenzahlen im Anwendungsgebiet von Anifrolumab wurde ein sehr konservativer Ansatz gewählt, der sicherstellt, dass die tatsächliche Anzahl an PatientInnen von der angegebenen Spanne umfasst wird.

Tabelle 3-18: Übersicht zur Herleitung der Anzahl der PatientInnen im vorliegenden Anwendungsgebiet

	Anzahl der PatientInnen mit SLE			
	Männer	Frauen	Gesamt	Referenz
1. Schritt: PatientInnen mit SLE in Deutschland	4.343-10.622	19.919-38.501	24.262-45.180 ^a	Brinks et al. 2014 [14] Schwartz et al. 2021[123] DESTATIS [126]
2. Schritt: Erwachsene PatientInnen mit SLE	4.196-9.975	19.720-38.043	23.916-44.643 ^a	Brinks et al. 2014 [14] Schwartz et al. 2021[123] DESTATIS [126]
3. Schritt: Davon 69,3% PatientInnen mit aktiver Erkrankung	2.908-6.913	13.666-26.364	16.574-33.277	Györi et al. 2017 [127]
4. Schritt: Davon 33-63% PatientInnen mit moderater oder schwerer Erkrankung	960-4.355	4.510-16.609	5.469-20.964	Barr et al. 1999 [64]
<p>a: In 1. und 2. Schritt ergibt sich die Spanne für die Gesamtzahl der PatientInnen nicht aus der Addition der Männer und Frauen, sondern aus der maximalen Unter- und Obergrenze für die Gesamtzahl der PatientInnen aus den getrennten Berechnungen zu den Studien von Brinks et al. (2014) und Schwartz et al. (2021). DESTATIS: Statistisches Bundesamt, SLE: Systemischer Lupus erythematodes. Quelle: [14, 64, 123, 126, 127]</p>				

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Insgesamt ist nicht von einer wesentlichen Veränderung bezüglich der Prävalenz auszugehen [14]. Die Zahl der an SLE erkrankten erwachsenen PatientInnen wird über die nächsten fünf Jahre als relativ stabil angenommen.

3.2.4 Anzahl der PatientInnen in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-19 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden (www.bundesgesundheitsministerium.de).

Tabelle 3-19: Anzahl der GKV-PatientInnen in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der PatientInnen in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-PatientInnen in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Anifrolumab	5.469-20.964	4.819-18.473
GKV: Gesetzlich Krankenversicherung.		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-19 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Die Anzahl der PatientInnen in der Zielpopulation von Anifrolumab wurde in Abschnitt 3.2.3 hergeleitet. Es ergeben sich 5.469-20.964 erwachsene PatientInnen mit moderatem bis schwerem, aktivem Autoantikörper-positivem SLE, die bereits eine Standardtherapie erhalten. Darauf basierend wird im Folgenden die Anzahl der PatientInnen in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) berechnet.

Dazu wird der aktuell verfügbare Jahresdurchschnitt der GKV-Versicherten für das Jahr 2020 in Relation zur Bevölkerungszahl des gleichen Jahres gestellt. Bei 73.274.000 GKV-Versicherten im Jahr 2020 (Stand Juli 2021) und 83.155.031 Einwohnern (Bevölkerungsstand

zum 31.12.2020) in der Bundesrepublik Deutschland ergibt sich ein GKV-Anteil von 88,12% [128, 129]. Dieser Anteil an GKV-Versicherten wird auch für die Jahre nach 2020 angenommen.

Überträgt man den Anteil der GKV-PatientInnen auf die 5.469-20.964 erwachsenen PatientInnen mit SLE, die im Jahr 2021 für die Behandlung mit Anifrolumab in Frage kommen, sind somit 4.819-18.473 GKV-PatientInnen in der Zielpopulation zu erwarten.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-20 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-20: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Anifrolumab	Erwachsene Patienten mit moderatem bis schwerem, aktivem Autoantikörper-positivem SLE, die bereits eine Standardtherapie erhalten	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen	4.819-18.473
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung, SLE: Systemischer Lupus erythematoses.			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-20 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen liegt für das gesamte vorliegende Anwendungsgebiet von Anifrolumab im gleichen Maße vor. Es wird daher auf dieselben Quellen, die in Abschnitt 3.2.4 verwendet und zitiert werden, verwiesen.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden.

Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Für den Abschnitt 3.2 wurden fachspezifische Publikationen, die Behandlungsempfehlungen der EULAR, sowie entsprechende Fachinformationen der aufgeführten Arzneimittel herangezogen. Zur Beschreibung der Erkrankung und des therapeutischen Bedarfs wurden vorwiegend Übersichtsarbeiten verwendet. Zur Identifizierung relevanter Publikationen wurde eine orientierende Literaturrecherche durchgeführt. Ergänzend wurden Fachinformationen der entsprechend angeführten Wirkstoffe herangezogen.

Zur Berechnung der Prävalenz und Inzidenz des SLE in Deutschland sowie der Herleitung der Zielpopulation wurde eine orientierende Literaturrecherche durchgeführt. Die Angaben zur Prävalenz stützen sich auf die Publikationen von Brinks et. al. (2014) und Schwarting et. al. (2021), die explizit die Prävalenz von SLE in Deutschland beschreiben. Zur Herleitung der Zielpopulation unter Berücksichtigung der Krankheitsschwere wurden zusätzlich die Ergebnisse der Hopkins Lupus-Kohorte herangezogen. Zur Bestimmung der Anzahl der PatientInnen in Deutschland, des Anteils erwachsener PatientInnen sowie des Anteils GKV-versicherter PatientInnen wurde auf verfügbare Daten des Bundesgesundheitsministeriums bzw. des Statistischen Bundesamtes zurückgegriffen.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z.B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 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. Tselios K, Gladman DD, Touma Z, Su J, Anderson N, Urowitz MB. Monophasic Disease Course in Systemic Lupus Erythematosus. *The Journal of Rheumatology*. 2018;45(8):1131.
2. 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]
3. Deutsche Dermatologische Gesellschaft. S2K Leitlinie - Diagnostik und Therapie des kutanen Lupus erythematoses (AWMF-Registernummer 013-060). 2020. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/013-060l_S2k_Kutaner_Lupus_erythematoses_2020-06.pdf. [Zugriff am: 13.12.2021]
4. Kuhn A, Bonsmann G, Anders HJ, Herzer P, Tenbrock K, Schneider M. Diagnostik und Therapie des systemischen Lupus erythematoses. *Dtsch Arztebl Int*. 2015;112(25):423-32.
5. Justiz Vaillant AA, Goyal A, Bansal P, Varacallo M. Systemic Lupus Erythematosus StatPearls. Treasure Island (FL)2021.
6. Aringer M, Kuhn A. [Does cutaneous lupus erythematoses really exist?]. *Z Rheumatol*. 2010;69(5):389-92. Gibt es wirklich einen kutanen Lupus erythematoses?
7. Gronhagen CM, Nyberg F. Cutaneous lupus erythematosus: An update. *Indian Dermatol Online J*. 2014;5(1):7-13.
8. Petersen MP, Moller S, Bygum A, Voss A, Bliddal M. Epidemiology of cutaneous lupus erythematosus and the associated risk of systemic lupus erythematosus: a nationwide cohort study in Denmark. *Lupus*. 2018;27(9):1424-30.
9. Fava A, Petri M. Systemic lupus erythematosus: Diagnosis and clinical management. *J Autoimmun*. 2019;96:1-13.
10. Zayat AS, Md Yusof MY, Wakefield RJ, Conaghan PG, Emery P, Vital EM. The role of ultrasound in assessing musculoskeletal symptoms of systemic lupus erythematosus: a systematic literature review. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2016;55(3):485-94.
11. Kaul A, Gordon C, Crow MK, Touma Z, Urowitz MB, van Vollenhoven R, et al. Systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:16039.
12. Pelkonen PM, Jalanko HJ, Lantto RK, Makela AL, Pietikainen MA, Savolainen HA, et al. Incidence of systemic connective tissue diseases in children: a nationwide prospective study in Finland. *J Rheumatol*. 1994;21(11):2143-6.
13. Haas J. Kindliche Kollagenosen - Focus juveniler Lupus erythematoses. 2020. Verfügbar unter: https://www.rheumakinderklinik.de/fileadmin/user_upload/downloads/Fachwissen_f%C3%BCr_%C3%84rzte_und_med._Personal/Kindliche_Kollagenosen_-_Focus_juveniler_Lupus_erythematoses_Prof._JP_Haas.pdf. [Zugriff am: 02.02.2022]
14. Brinks R, Fischer-Betz R, Sander O, Richter JG, Chehab G, Schneider M. Age-specific prevalence of diagnosed systemic lupus erythematosus in Germany 2002 and projection to 2030. *Lupus*. 2014;23(13):1407-11.

15. Stojan G, Petri M. Epidemiology of systemic lupus erythematosus: an update. *Curr Opin Rheumatol.* 2018;30(2):144-50.
16. Moulton VR, Suarez-Fueyo A, Meidan E, Li H, Mizui M, Tsokos GC. Pathogenesis of Human Systemic Lupus Erythematosus: A Cellular Perspective. *Trends Mol Med.* 2017;23(7):615-35.
17. Olesinska M, Saletta A. Quality of life in systemic lupus erythematosus and its measurement. *Reumatologia.* 2018;56(1):45-54.
18. Zucchi D, Elefante E, Calabresi E, Signorini V, Bortoluzzi A, Tani C. One year in review 2019: systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol.* 2019;37(5):715-22.
19. Ronnblom L, Leonard D. Interferon pathway in SLE: one key to unlocking the mystery of the disease. *Lupus Sci Med.* 2019;6(1):e000270.
20. Liu Z, Davidson A. Taming lupus-a new understanding of pathogenesis is leading to clinical advances. *Nat Med.* 2012;18(6):871-82.
21. Ren J, Panther E, Liao X, Grammer AC, Lipsky PE, Reilly CM. The Impact of Protein Acetylation/Deacetylation on Systemic Lupus Erythematosus. *Int J Mol Sci.* 2018;19(12).
22. Kuo CF, Grainge MJ, Valdes AM, See LC, Luo SF, Yu KH, et al. Familial Aggregation of Systemic Lupus Erythematosus and Coaggregation of Autoimmune Diseases in Affected Families. *JAMA Intern Med.* 2015;175(9):1518-26.
23. 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).
24. 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.
25. Gupta S, Kaplan MJ. Bite of the wolf: innate immune responses propagate autoimmunity in lupus. *J Clin Invest.* 2021;131(3).
26. Alexander T, Radbruch A, Hiepe F. [Pathogenesis of systemic lupus erythematosus]. *Z Rheumatol.* 2015;74(3):183-90. Pathogenese des systemischen Lupus erythematosus.
27. Souyris M, Cenac C, Azar P, Daviaud D, Canivet A, Grunenwald S, et al. TLR7 escapes X chromosome inactivation in immune cells. *Sci Immunol.* 2018;3(19).
28. Shah L, Elshaikh AO, Lee R, Joy Mathew C, Jose MT, Cancarevic I. Do Menopause and Aging Affect the Onset and Progression of Rheumatoid Arthritis and Systemic Lupus Erythematosus? *Cureus.* 2020;12(10):e10944.
29. Crow MK. Type I interferon in the pathogenesis of lupus. *J Immunol.* 2014;192(12):5459-68.
30. Philipp S. Autoimmunerkrankungen der Haut - Sonderformen des Lupus erythematosus. In: Sterry W, (Hrsg.). *Kurzlehrbuch Dermatologie.* 2. Auflage. Stuttgart: Thieme Verlag; 2018. S. 157-81.
31. Zhou Y, Lu Q. DNA methylation in T cells from idiopathic lupus and drug-induced lupus patients. *Autoimmun Rev.* 2008;7(5):376-83.
32. Hedrich CM, Mabert K, Rauen T, Tsokos GC. DNA methylation in systemic lupus erythematosus. *Epigenomics.* 2017;9(4):505-25.
33. Forsyth KS, Anguera MC. Time to get ill: the intersection of viral infections, sex, and the X chromosome. *Curr Opin Physiol.* 2021;19:62-72.
34. 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.

35. Gill JM, Quisel AM, Rocca PV, Walters DT. Diagnosis of systemic lupus erythematosus. *Am Fam Physician*. 2003;68(11):2179-86.
36. Leuchten N, Milke B, Winkler-Rohlfing B, Daikh D, Dörner T, Johnson SR, et al. Early symptoms of systemic lupus erythematosus (SLE) recalled by 339 SLE patients. *Lupus*. 2018;27(9):1431-6.
37. Kariniemi S, Rantalaiho V, Virta LJ, Puolakka K, Sokka-Isler T, Elfving P. Multimorbidity among incident Finnish systemic lupus erythematosus patients during 2000-2017. *Lupus*. 2021;30(1):165-71.
38. Aringer M, Johnson SR. Classifying and diagnosing systemic lupus erythematosus in the 21st century. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(Suppl5):v4-v11.
39. Gaubitz M, Schotte H. Frühdiagnose des systemischen Lupus erythematoses (SLE). *Z Rheumatol*. 2005;64(8):547-52. Frühdiagnose des systemischen Lupus erythematoses (SLE).
40. Kolyvanos Naumann U, Kaser L, Vetter W. [Systemic lupus erythematoses. Main symptoms: fatigue, arthralgias, butterfly erythemas]. *Praxis (Bern 1994)*. 2004;93(46):1897-903; quiz 904. Systemischer Lupus erythematoses. Leitsymptome: Müdigkeit, Arthralgien, Schmetterlingserythem.
41. Obermoser G, Zelger B, Zelger B. [Lupus erythematosus-a clinico-pathological heterogeneous disease]. *Pathologe*. 2020;41(4):334-43. Lupus erythematoses - ein klinisch-pathologisch heterogenes Krankheitsbild.
42. Bertias G. CR, Boumpas DT., . Systemic Lupus Erythematosus: Pathogenesis and Clinical Features. In: Bijlsma J, (Hrsg) *EULAR Textbook on Rheumatic Diseases* London: BMJ Group. 2012:S. 476-505.
43. Cervera R, Khamashta MA, Hughes GR. The Euro-lupus project: epidemiology of systemic lupus erythematosus in Europe. *Lupus*. 2009;18(10):869-74.
44. Fischer-Betz R, Schneider M. Früher Lupus erythematosus. *Z Rheumatol*. 2013;72(10):948-53. Früher Lupus erythematosus.
45. Segura BT, Bernstein BS, McDonnell T, Wincup C, V MR, Giles I, et al. Damage accrual and mortality over long-term follow-up in 300 patients with systemic lupus erythematosus in a multi-ethnic British cohort. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(3):698.
46. Rahman P, Gladman DD, Urowitz MB, Hallett D, Tam LS. Early damage as measured by the SLICC/ACR damage index is a predictor of mortality in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2001;10(2):93-6.
47. Herold G. Systemischer Lupus Erythematoses *Innere Medizin* 2018. S. 675-7.
48. Aringer M, Costenbader K, Daikh D, Brinks R, Mosca M, Ramsey-Goldman R, et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(9):1400-12.
49. Rahman A, Isenberg DA. Systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*. 2008;358(9):929-39.
50. Arbuckle MR, James JA, Kohlhase KF, Rubertone MV, Dennis GJ, Harley JB. Development of anti-dsDNA autoantibodies prior to clinical diagnosis of systemic lupus erythematosus. *Scand J Immunol*. 2001;54(1-2):211-9.
51. Euroimmun AG. Anti-dsDNA-Radioimmuntest (IgA / IgG / IgM) nach Farr. 2017. Verfügbar unter:
https://www.euroimmun.de/documents/Indications/Autoimmunity/Rheumatology/dsDNA/RA_1571_D_DE_A.pdf. [Zugriff am: 02.02.2022]

52. Yu L, Wang J, O'Dell JR, Oates J, Arend WP, Eisenbarth GS. Anti-dsDNA antibody assay: high specificity and sensitivity with a filtration radioassay in comparison to low specificity with the standard ELISA. *J Rheumatol.* 2007;34(4):734-9.
53. Wongjarit K, Thammacharoenrach N, Dityen K, Kaewopas Y, Kositpesat N, Ukritchon S, et al. Determination of specific autoantibodies in patients with systemic lupus erythematosus by Line immunoassay, ELISA and CLIF assay. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2020.
54. Solomon DH, Kavanaugh AJ, Schur PH, American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Immunologic Testing G. Evidence-based guidelines for the use of immunologic tests: antinuclear antibody testing. *Arthritis Rheum.* 2002;47(4):434-44.
55. Johns Hopkins Lupus Center. Antiphospholipid Antibodies. Verfügbar unter: <https://www.hopkinslupus.org/lupus-tests/antiphospholipid-antibodies/>. [Zugriff am: 05.01.2022]
56. Ogasawara M, Aoki K, Matsuura E, Sasa H, Yagami Y. Anti beta 2glycoprotein I antibodies and lupus anticoagulant in patients with recurrent pregnancy loss: prevalence and clinical significance. *Lupus.* 1996;5(6):587-92.
57. Egnér W. The use of laboratory tests in the diagnosis of SLE. *J Clin Pathol.* 2000;53(6):424-32.
58. Arriens C, Wren JD, Munroe ME, Mohan C. Systemic lupus erythematosus biomarkers: the challenging quest. *Rheumatology (Oxford).* 2017;56(suppl_1):i32-i45.
59. Capecchi R, Puxeddu I, Pratesi F, Migliorini P. New biomarkers in SLE: from bench to bedside. *Rheumatology (Oxford).* 2020;59(Suppl5):v12-v8.
60. 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.
61. Di Matteo A, De Angelis R, Cipolletta E, Filippucci E, Grassi W. Systemic lupus erythematosus arthropathy: the sonographic perspective. *Lupus.* 2018;27(5):794-801.
62. Ziemer M, Milkova L, Kunz M. Lupus erythematosus. Part II: clinical picture, diagnosis and treatment. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2014;12(4):285-301; quiz 2.
63. Markowitz GS, D'Agati VD. The ISN/RPS 2003 classification of lupus nephritis: an assessment at 3 years. *Kidney Int.* 2007;71(6):491-5.
64. Barr SG, Zonana-Nacach A, Magder LS, Petri M. Patterns of disease activity in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1999;42(12):2682-8.
65. Ruperto N, Hanrahan LM, Alarcon GS, Belmont HM, Brey RL, Brunetta P, et al. International consensus for a definition of disease flare in lupus. *Lupus.* 2011;20(5):453-62.
66. 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.
67. Thanou A, Jupe E, Purushothaman M, Niewold TB, Munroe ME. Clinical disease activity and flare in SLE: Current concepts and novel biomarkers. *Journal of Autoimmunity.* 2021;119:102615.
68. Doria A, Gatto M, Zen M, Iaccarino L, Punzi L. Optimizing outcome in SLE: treating-to-target and definition of treatment goals. *Autoimmun Rev.* 2014;13(7):770-7.
69. Mucke J, Dusing C, Chehab G, Schneider M. [Treat to target in systemic lupus erythematosus]. *Z Rheumatol.* 2020;79(4):351-8. Treat-to-Target beim systemischen Lupus erythematoses.

70. van Vollenhoven R, Voskuyl A, Bertsias G, Aranow C, Aringer M, Arnaud L, et al. A framework for remission in SLE: consensus findings from a large international task force on definitions of remission in SLE (DORIS). *Ann Rheum Dis.* 2017;76(3):554-61.
71. Dörner T, Furie R. Novel paradigms in systemic lupus erythematosus. *Lancet.* 2019;393(10188):2344-58.
72. Franklyn K, Lau CS, Navarra SV, Louthrenoo W, Lateef A, Hamijoyo L, et al. Definition and initial validation of a Lupus Low Disease Activity State (LLDAS). *Ann Rheum Dis.* 2016;75(9):1615-21.
73. Morand E, Golder V, Kandane-Rathnayake R, Huq M, Nim H, Louthrenoo W, et al. 25 Prospective multicenter validation of the lupus low disease activity state (LLDAS) treatment target. *Lupus Science Medicine.* 2019;6(Suppl 1):A18.
74. Golder V, Kandane-Rathnayake R, Huq M, Nim HT, Louthrenoo W, Luo SF, et al. Lupus low disease activity state as a treatment endpoint for systemic lupus erythematosus: a prospective validation study. *The Lancet Rheumatology.* 2019;1(2):e95-e102.
75. Aringer M, Schneider M. [Recipes systemic lupus erythematosus]. *Z Rheumatol.* 2014;73(6):496-500. Kochrezepte Systemischer Lupus erythematosus.
76. Htut E, Hall F. Vaccination in SLE patients. *Lupus.* 2018;27(1_suppl):36-9.
77. Kneitz C, Muller-Ladner U. [Most important vaccinations in patients with rheumatological diseases and why]. *Z Rheumatol.* 2020;79(9):855-64. Wichtigste Impfungen bei Patienten mit rheumatologischen Erkrankungen und warum.
78. Fanouriakis A, Tziolos N, Bertsias G, Boumpas DT. Update on the diagnosis and management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2021;80(1):14-25.
79. Ruiz-Arruza I, Barbosa C, Ugarte A, Ruiz-Irastorza G. Comparison of high versus low-medium prednisone doses for the treatment of systemic lupus erythematosus patients with high activity at diagnosis. *Autoimmun Rev.* 2015;14(10):875-9.
80. Ruiz-Irastorza G, Ugarte A, Ruiz-Arruza I, Khamashta M. Seventy years after Hench's Nobel prize: revisiting the use of glucocorticoids in systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2020;29(10):1155-67.
81. Oinuma K, Harada Y, Nawata Y, Takabayashi K, Abe I, Kamikawa K, et al. Osteonecrosis in patients with systemic lupus erythematosus develops very early after starting high dose corticosteroid treatment. *Ann Rheum Dis.* 2001;60(12):1145-8.
82. Youssef J, Novosad SA, Winthrop KL. Infection Risk and Safety of Corticosteroid Use. *Rheum Dis Clin North Am.* 2016;42(1):157-76, ix-x.
83. Zonana-Nacach A, Barr SG, Magder LS, Petri M. Damage in systemic lupus erythematosus and its association with corticosteroids. *Arthritis Rheum.* 2000;43(8):1801-8.
84. Ad Hoc Working Group on Steroid-Sparing Criteria in L. Criteria for steroid-sparing ability of interventions in systemic lupus erythematosus: report of a consensus meeting. *Arthritis Rheum.* 2004;50(11):3427-31.
85. Basta F, Fasola F, Triantafyllis K, Schwarting A. Systemic Lupus Erythematosus (SLE) Therapy: The Old and the New. *Rheumatol Ther.* 2020;7(3):433-46.
86. HEUMANN PHARMA GmbH & Co. Generica KG. Fachinformation Azathioprin Heumann 25 mg / 75 mg / 100 mg Filmtabletten. Stand: Mai 2021.
87. medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH. Fachinformation Methotrexat 15 Injektionslösung medac. Stand: November 2021.

88. Roche Pharma AG. Fachinformation CellCept® 250 mg Kapseln. Stand: November 2021.
89. Bakshi J, Segura BT, Wincup C, Rahman A. Unmet Needs in the Pathogenesis and Treatment of Systemic Lupus Erythematosus. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2018;55(3):352-67.
90. GlaxoSmithKline (Ireland) Limited. Fachinformation Benlysta 120 mg/400 mg - Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats. Stand: April 2021.
91. 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.
92. Rönnblom L, Alm GV. A pivotal role for the natural interferon alpha-producing cells (plasmacytoid dendritic cells) in the pathogenesis of lupus. *J Exp Med.* 2001;194(12):F59-63.
93. Tektonidou MG, Lewandowski LB, Hu J, Dasgupta A, Ward MM. Survival in adults and children with systemic lupus erythematosus: a systematic review and Bayesian meta-analysis of studies from 1950 to 2016. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(12):2009-16.
94. Jorge AM, Lu N, Zhang Y, Rai SK, Choi HK. Unchanging premature mortality trends in systemic lupus erythematosus: a general population-based study (1999-2014). *Rheumatology (Oxford).* 2018;57(2):337-44.
95. Rees F, Doherty M, Grainge M, Lanyon P, Davenport G, Zhang W. Burden of Comorbidity in Systemic Lupus Erythematosus in the UK, 1999-2012. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2016;68(6):819-27.
96. Aviña-Zubieta JA, To F, Vostretsova K, De Vera M, Sayre EC, Esdaile JM. Risk of Myocardial Infarction and Stroke in Newly Diagnosed Systemic Lupus Erythematosus: A General Population-Based Study. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2017;69(6):849-56.
97. Arkema EV, Svenungsson E, Von Euler M, Sjöwall C, Simard JF. Stroke in systemic lupus erythematosus: a Swedish population-based cohort study. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(9):1544-9.
98. Urowitz MB, Gladman DD, Anderson NM, Su J, Romero-Diaz J, Bae SC, et al. Cardiovascular events prior to or early after diagnosis of systemic lupus erythematosus in the systemic lupus international collaborating clinics cohort. *Lupus Sci Med.* 2016;3(1):e000143.
99. Ganguly D. Do Type I Interferons Link Systemic Autoimmunities and Metabolic Syndrome in a Pathogenetic Continuum? *Trends in Immunology.* 2018;39(1):28-43.
100. Rocha VZ, Libby P. Obesity, inflammation, and atherosclerosis. *Nat Rev Cardiol.* 2009;6(6):399-409.
101. Sherer Y, Shoenfeld Y. Mechanisms of disease: atherosclerosis in autoimmune diseases. *Nat Clin Pract Rheumatol.* 2006;2(2):99-106.
102. Szabó MZ, Szodoray P, Kiss E. Dyslipidemia in systemic lupus erythematosus. *Immunol Res.* 2017;65(2):543-50.
103. Borba EF, Bonfá E. Dyslipoproteinemias in systemic lupus erythematosus: influence of disease, activity, and anticardiolipin antibodies. *Lupus.* 1997;6(6):533-9.
104. Monahan RC, Fronczek R, Eikenboom J, Middelkoop HAM, Beart-van de Voorde LJJ, Terwindt GM, et al. Mortality in patients with systemic lupus erythematosus and neuropsychiatric involvement: A retrospective analysis from a tertiary referral center in the Netherlands. *Lupus.* 2020;29(14):1892-901.
105. 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.
106. Zhang L, Fu T, Yin R, Zhang Q, Shen B. Prevalence of depression and anxiety in systemic lupus erythematosus: a systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry*. 2017;17(1):70.
107. Yelin E, Tonner C, Trupin L, Gansky SA, Julian L, Katz P, et al. Longitudinal study of the impact of incident organ manifestations and increased disease activity on work loss among persons with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64(2):169-75.
108. McElhone K, Abbott J, Gray J, Williams A, Teh LS. Patient perspective of systemic lupus erythematosus in relation to health-related quality of life concepts: a qualitative study. *Lupus*. 2010;19(14):1640-7.
109. Kent T, Davidson A, Newman D, Buck G, D'Cruz D. Burden of illness in systemic lupus erythematosus: results from a UK patient and carer online survey. *Lupus*. 2017;26(10):1095-100.
110. Farinha F, Freitas F, Agueda A, Cunha I, Barcelos A. Concerns of patients with systemic lupus erythematosus and adherence to therapy - a qualitative study. *Patient Prefer Adherence*. 2017;11:1213-9.
111. Gordon C, Isenberg D, Lerstrøm K, Norton Y, Nikai E, Pushparajah DS, et al. The substantial burden of systemic lupus erythematosus on the productivity and careers of patients: a European patient-driven online survey. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2013;52(12):2292-301.
112. Sloan M, Bosley M, Blane M, Holloway L, Barrere C, D'Cruz D, et al. 'But you don't look sick': a qualitative analysis of the LUPUS UK online forum. *Rheumatology International*. 2021;41(4):721-32.
113. Dhar JP, Sokol RJ. Lupus and pregnancy: complex yet manageable. *Clin Med Res*. 2006;4(4):310-21.
114. 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.
115. acis Arzneimittel GmbH. Fachinformation Prednison acis®. Stand: März 2021.
116. acis Arzneimittel GmbH. Fachinformation Prednisolon acis®. Stand: Oktober 2021.
117. Aristo Pharma GmbH. Fachinformation Hydroxychloroquin Aristo® 200 mg Filmtabletten. Stand: Februar 2021.
118. Anghel LA, Farcas AM, Oprean RN. Medication adherence and persistence in patients with autoimmune rheumatic diseases: a narrative review. *Patient Prefer Adherence*. 2018;12:1151-66.
119. van Mierlo T, Fournier R, Ingham M. Targeting Medication Non-Adherence Behavior in Selected Autoimmune Diseases: A Systematic Approach to Digital Health Program Development. *PLoS One*. 2015;10(6):e0129364.
120. Yavuz S, Lipsky PE. Current Status of the Evaluation and Management of Lupus Patients and Future Prospects. *Frontiers in medicine*. 2021;8:682544-.
121. Samotij D, Reich A. Biologics in the Treatment of Lupus Erythematosus: A Critical Literature Review. *Biomed Res Int*. 2019;2019:8142368.
122. AstraZeneca. Fachinformation Saphnelo® 300 mg - Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Februar 2022.
123. Schwarting A, Friedel H, Pantaler E, Pignot M, Wang X, Nab H, et al. The Burden of Systemic Lupus Erythematosus in Germany: Incidence, Prevalence, and Healthcare Resource Utilization. *Rheumatology and Therapy*. 2021;8.

124. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) unter Beteiligung der Arbeitsgruppe ICD des Kuratoriums für Fragen der Klassifikation im Gesundheitswesen (KKG). ICD-10-GM Version 2021, Systematisches Verzeichnis, Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Stand: 18. September 2020. Verfügbar unter: <https://www.dimdi.de/static/de/klassifikationen/icd/icd-10-gm/kode-suche/htmlgm2021/>. [Zugriff am: 15.02.2022]
125. AstraZeneca GmbH. Berechnungen zur Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland und Herleitung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation. 2022.
126. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Bevölkerung: Deutschland, Stichtag, Altersjahre, Nationalität/Geschlecht/Familienstand. 2020. Verfügbar unter: <https://www-genesis.destatis.de/genesis//online?operation=table&code=12411-0006&bypass=true&levelindex=1&levelid=1643793465947#abreadcrumb>. [Zugriff am: 02.02.2022]
127. Györi N, Giannakou I, Chatzidionysiou K, Magder L, van Vollenhoven RF, Petri M. Disease activity patterns over time in patients with SLE: analysis of the Hopkins Lupus Cohort. *Lupus Sci Med*. 2017;4(1):e000192.
128. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln. 2021. Verfügbar unter: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statis-tiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2021Bund_Juli_2021.pdf. [Zugriff am: 02.02.2022]
129. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht 2020 (Bevölkerungsstand 31.12.2020). 2022. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html>. [Zugriff am: 02.02.2022]

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-28 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien anzugeben.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen Tabelle 3-21 bis Tabelle 3-28 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-21 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Tabelle 3-21: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie^{a)})

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Anifrolumab	Erwachsene Patienten mit moderatem bis schwerem, aktivem Autoantikörper-positivem SLE, die bereits eine Standardtherapie erhalten	300 mg alle 4 Wochen als intravenöse Infusion	13	1
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
<i>Monoklonale Antikörper</i>				
Belimumab i.v. ^b	Erwachsene Patienten mit moderatem bis schwerem, aktivem Autoantikörper-positivem SLE, die bereits eine Standardtherapie erhalten	10 mg/kg an den Tagen 0, 14 und 28 sowie anschließend alle 4 Wochen als intravenöse Infusion	14 ^c	1
<i>Antimalariamittel</i>				
Hydroxychloroquin	Erwachsene Patienten mit moderatem bis schwerem, aktivem Autoantikörper-positivem SLE, die bereits eine Standardtherapie erhalten	Anfangsdosis: 400-600 mg täglich; Erhaltungsdosis: 200-400 mg täglich	365	1
<i>Nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR)</i>				
Ibuprofen	Erwachsene Patienten mit moderatem bis schwerem, aktivem Autoantikörper-positivem SLE, die bereits eine	1.200-2.400 mg täglich	365	1

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
	Standardtherapie erhalten			
Indometacin	Erwachsene Patienten mit moderatem bis schwerem, aktivem Autoantikörper-positivem SLE, die bereits eine Standardtherapie erhalten	50-150 mg täglich	365	1
Kortikosteroide				
Prednison	Erwachsene Patienten mit moderatem bis schwerem, aktivem Autoantikörper-positivem SLE, die bereits eine Standardtherapie erhalten	5-100 mg täglich	365	1
Prednisolon	Erwachsene Patienten mit moderatem bis schwerem, aktivem Autoantikörper-positivem SLE, die bereits eine Standardtherapie erhalten	5-100 mg täglich	365	1
Immunsuppressiva				
Azathioprin	Erwachsene Patienten mit moderatem bis schwerem, aktivem Autoantikörper-positivem SLE, die bereits eine Standardtherapie erhalten	<1-3 mg/kg Körpergewicht/Tag	365	1
Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl				

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
<p>für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</p> <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: Für Belimumab wird aus Gründen der Vergleichbarkeit und Aspekten der Pharmakovigilanz die intravenöse Gabe herangezogen.</p> <p>c: Für die Anzahl an Behandlungen pro Jahr wird das Mittel aus dem ersten Behandlungsjahr mit 15 Behandlungen und dem Folgejahr mit 13 Behandlungen herangezogen.</p> <p>i. v.: Intravenös, NSAR: Nicht-steroidale Antirheumatika, SLE: Systemischer Lupus erythematodes.</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-21 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Bei SLE handelt es sich um eine chronisch-entzündliche autoimmune und progredient verlaufende Erkrankung. Es wird daher von einer dauerhaften Behandlung ausgegangen und dementsprechend die Behandlung für ein Jahr angesetzt. Bei der Berechnung der Kosten werden auch etwaige Kosten berücksichtigt, die im 1. Behandlungsjahr anfallen, wie bspw. bei der Auftitrering eines Arzneimittels. Dazu wird für den Verbrauch das Mittel aus dem 1. Behandlungsjahr und dem Folgejahr berechnet.

Es werden diejenigen Wirkstoffe berücksichtigt, die durch den G-BA als zVT für die Behandlung von erwachsenen PatientInnen mit moderatem bis schwerem, aktivem Autoantikörper-positivem SLE, die bereits eine Standardtherapie erhalten, bestimmt wurden.

Die Angaben zum Behandlungsmodus wurden entsprechend der jeweiligen Fachinformation berücksichtigt.

Die Berechnungen sind als Excel-Tabelle „Kostendarstellung – Modul 3A – Berechnungen zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung“ hinterlegt [1].

Zu bewertendes Arzneimittel

Anifrolumab

Anifrolumab ist indiziert als *Add-on*-Therapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit moderatem bis schwerem, aktivem Autoantikörper-positivem SLE, die bereits eine Standardtherapie erhalten. Die Erhaltungsdosis beträgt 300 mg Anifrolumab alle vier Wochen. Daraus ergeben sich 13 Behandlungstage im Jahr [2].

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Monoklonale Antikörper

Belimumab

Belimumab ist angezeigt für die Behandlung erwachsener PatientInnen mit aktivem, Autoantikörper-positivem SLE, die trotz Standardtherapie eine hohe Krankheitsaktivität (z.B. positiver Test auf anti-dsDNA-Antikörper und niedriges Komplement) aufweisen. Belimumab kann als intravenöse Infusion oder subkutan verabreicht werden. Aus Gründen der Vergleichbarkeit und Aspekten der Pharmakovigilanz wird die intravenöse Gabe bei der Berechnung der Kosten herangezogen. Die empfohlene Dosierung bei der intravenösen Gabe beträgt 10 mg/kg an den Tagen 0, 14 und 28 sowie anschließend alle 4 Wochen [3]. Für die Anzahl an Behandlungen pro Jahr wird das Mittel aus dem ersten Behandlungsjahr mit 15 Behandlungen und dem Folgejahr mit 13 Behandlungen herangezogen. Daraus ergeben sich 14 Behandlungstage pro Jahr für die intravenöse Gabe. Der Zustand der PatientInnen sollte während der Infusion kontinuierlich überwacht werden.

Antimalariamittel

Hydroxychloroquin

Hydroxychloroquin ist angezeigt für die Behandlung des systemischen und diskoiden Lupus erythematodes. Für Erwachsene liegt die Anfangsdosis bei 400 mg bis 600 mg täglich. Bei gutem Ansprechen kann die tägliche Dosis nach drei Monaten auf eine Erhaltungsdosis von 200 mg täglich reduziert werden und später möglicherweise auf 200 mg jeden zweiten Tag. Daraus ergeben sich 365 Behandlungstage im Jahr [4]. Chloroquinphosphat ist ein Vergleichspräparat zu Hydroxychloroquin, das derzeit ausschließlich als Import-Arzneimittel auf dem deutschen Markt verfügbar ist und somit nicht in der weiteren Kostenberechnung berücksichtigt wird [5].

Nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR)

Ibuprofen

Ibuprofen ist angezeigt zur symptomatischen Behandlung von Schmerz und Entzündung bei rheumatischen Erkrankungen. Die empfohlene Dosis bei Erwachsenen liegt zwischen 1.200 mg und 2.400 mg täglich [6]. Über die Dauer der Einnahme entscheidet der behandelnde Arzt. Bei rheumatischen Erkrankungen kann die Einnahme von Ibuprofen über einen längeren Zeitraum erforderlich sein. Bei einer kontinuierlichen Gabe ergeben sich 365 Behandlungstage im Jahr.

Indometacin

Indometacin ist angezeigt zur symptomatischen Behandlung von Schmerz und Entzündung bei rheumatischen Erkrankungen. Indometacin wird in Abhängigkeit von der Schwere der Erkrankung dosiert. Der empfohlene Dosisbereich liegt zwischen 50-150 mg Indometacin pro Tag, verteilt auf 1-3 Einzelgaben [7]. Bei einer kontinuierlichen Gabe ergeben sich 365 Behandlungstage im Jahr.

Kortikosteroide

Prednison

Prednison ist angezeigt zur Behandlung von Erkrankungen, die einer systemischen Therapie mit Kortikosteroiden bedürfen, u.a. in den aktiven Phasen von rheumatischen Systemerkrankungen wie Systemischer Lupus erythematoses. Die Höhe der Dosierung ist abhängig von der Art und Schwere der Erkrankung und vom individuellen Ansprechen der PatientIn. Für Erwachsene liegt die Dosierung zwischen 5 mg und einer maximalen Dosierung von 100 mg täglich [8]. Bei einer kontinuierlichen Gabe ergeben sich 365 Behandlungstage im Jahr.

Prednisolon

Prednison ist angezeigt zur Behandlung von Erkrankungen, die einer systemischen Therapie mit Kortikosteroiden bedürfen, u.a. in den aktiven Phasen von rheumatischen Systemerkrankungen wie Systemischer Lupus erythematoses. Die Höhe der Dosierung ist abhängig von der Art und Schwere der Erkrankung und vom individuellen Ansprechen der PatientIn. Für Erwachsene liegt die Dosierung zwischen 5 mg und einer maximalen Dosierung von 100 mg täglich [9]. Bei einer kontinuierlichen Gabe ergeben sich 365 Behandlungstage im Jahr.

Immunsuppressiva

Azathioprin

AZA ist angezeigt bei PatientInnen mit Systemischen Lupus erythematoses, wenn Kortikosteroide nicht vertragen werden bzw. wenn mit hohen Dosen von Kortikosteroiden keine ausreichende therapeutische Wirkung erzielt werden kann. Die Dosierung beträgt zwischen <1 mg/kg und 3 mg/kg Körpergewicht/Tag. Wird ein Ansprechen auf die Therapie festgestellt, sollte die niedrigste wirksame Dosis, die zur Aufrechterhaltung der therapeutischen Wirkung erforderlich ist, angewendet werden [10]. Bei einer kontinuierlichen Gabe ergeben sich 365 Behandlungstage im Jahr.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-22 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-21). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-22: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie^{a)})

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten- gruppe	Behandlungs- modus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Anifrolumab	Erwachsene Patienten mit moderatem bis schwerem, aktivem Autoantikörper- positivem SLE, die bereits eine Standardtherapie erhalten	300 mg alle 4 Wochen als intravenöse Infusion	13
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
<i>Monoklonale Antikörper</i>			
Belimumab i.v.	Erwachsene Patienten mit moderatem bis schwerem, aktivem Autoantikörper- positivem SLE, die bereits eine Standardtherapie erhalten	10 mg/kg an den Tagen 0, 14 und 28 sowie anschließend alle 4 Wochen als intravenöse Infusion	14 ^b
<i>Antimalariamittel</i>			
Hydroxychloroquin	Erwachsene Patienten mit moderatem bis schwerem, aktivem Autoantikörper- positivem SLE, die bereits eine Standardtherapie erhalten	200-400 mg täglich	365
<i>Nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR)</i>			
Ibuprofen	Erwachsene Patienten mit moderatem bis schwerem, aktivem Autoantikörper- positivem SLE, die bereits eine Standardtherapie erhalten	1.200-2.400 mg täglich	365

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten- gruppe	Behandlungs- modus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Indometacin	Erwachsene Patienten mit moderatem bis schwerem, aktivem Autoantikörper-positivem SLE, die bereits eine Standardtherapie erhalten	50-150 mg täglich	365
<i>Kortikosteroide</i>			
Prednison	Erwachsene Patienten mit moderatem bis schwerem, aktivem Autoantikörper-positivem SLE, die bereits eine Standardtherapie erhalten	5-100 mg täglich	365
Prednisolon	Erwachsene Patienten mit moderatem bis schwerem, aktivem Autoantikörper-positivem SLE, die bereits eine Standardtherapie erhalten	5-100 mg täglich	365
<i>Immunsuppressiva</i>			
Azathioprin	Erwachsene Patienten mit moderatem bis schwerem, aktivem Autoantikörper-positivem SLE, die bereits eine Standardtherapie erhalten	<1-3 mg/kg Körpergewicht/ Tag	365
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>			

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten- gruppe	Behandlungs- modus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
<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 Für die Anzahl an Behandlungen pro Jahr wird das Mittel aus dem ersten Behandlungsjahr mit 15 Behandlungen und dem Folgejahr mit 13 Behandlungen herangezogen.</p> <p>i.v.: Intravenös, NSAR: Nicht-steroidale Antirheumatika, SLE: Systemischer Lupus erythematodes.</p>			

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-23 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-23: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie^a)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Anifrolumab	Erwachsene Patienten mit moderatem bis schwerem, aktivem Autoantikörper-positivem SLE, die bereits eine Standardtherapie erhalten	13	300 mg	3.900 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
<i>Monoklonale Antikörper</i>				
Belimumab i.v.	Erwachsene Patienten mit moderatem bis schwerem, aktivem Autoantikörper-positivem SLE, die bereits eine Standardtherapie erhalten	14	800 mg ^b	11.200 mg
<i>Antimalariamittel</i>				
Hydroxychloroquin	Erwachsene Patienten mit moderatem bis schwerem, aktivem Autoantikörper-positivem SLE, die bereits eine Standardtherapie erhalten	365	200-400 mg	73.000-146.000 mg
<i>Nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR)</i>				
Ibuprofen	Erwachsene Patienten mit moderatem bis	365	1.200-2.400 mg	438.000-876.000 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
	schwerem, aktivem Autoantikörperpositivem SLE, die bereits eine Standardtherapie erhalten			
Indometacin	Erwachsene Patienten mit moderatem bis schwerem, aktivem Autoantikörperpositivem SLE, die bereits eine Standardtherapie erhalten	365	50-150 mg	18.250-54.750 mg
Kortikosteroide				
Prednison	Erwachsene Patienten mit moderatem bis schwerem, aktivem Autoantikörperpositivem SLE, die bereits eine Standardtherapie erhalten	365	5-100 mg	1.825-36.500 mg
Prednisolon	Erwachsene Patienten mit moderatem bis schwerem, aktivem Autoantikörperpositivem SLE, die bereits eine Standardtherapie erhalten	365	5-100 mg	1.825-36.500 mg
Immunsuppressiva				
Azathioprin	Erwachsene Patienten mit moderatem bis schwerem,	365	<77-231 mg/Tag ^c (1 Tablette à 100 mg bis	36.500-91.250 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
	aktivem Autoantikörper-positivem SLE, die bereits eine Standardtherapie erhalten		2 Tabletten à 100 mg zuzüglich 1 Tablette à 50 mg)	
<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: Bei einem durchschnittlichen Körpergewicht von 76,85 kg und einer Dosierung von 10 mg/kg werden 768,5 mg Belimumab benötigt. Mit Berücksichtigung des Verwurfs ergibt sich daraus ein Verbrauch pro Gabe von 800 mg.</p> <p>c: Bei einem durchschnittlichen Körpergewicht von 76,85 kg und einer Dosierung von <1-3 mg/kg Körpergewicht/Tag ergibt sich ein Verbrauch pro Gabe von <77-231 mg Azathioprin.</p> <p>i.v.: Intravenös, NSAR: Nicht-steroidale Antirheumatika, SLE: Systemischer Lupus erythematoses.</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-23 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Für den Jahresverbrauch pro PatientIn wird die Anzahl der Behandlungstage pro PatientIn pro Jahr mit dem Verbrauch pro Gabe – unter Berücksichtigung der jeweiligen Fachinformation – multipliziert. Für Arzneimittel bei denen die empfohlene Dosis mit einer Spanne angegeben ist, wird für den Jahresdurchschnittsverbrauch ebenfalls eine Spanne, unter Annahme einer minimalen und maximalen Dosis je Gabe, angegeben.

Wird ein Arzneimittel gewichtsabhängig verabreicht, wird das durchschnittliche Körpergewicht eines Erwachsenen von 76,85 kg laut Mikrozensus 2017 herangezogen und entsprechend mit der Dosis multipliziert [11]. Für AZA ergibt sich daraus ein Verbrauch pro Gabe von <77-231 mg. Für Arzneimittel, die kontinuierlich verabreicht werden, werden 365 Behandlungstage angenommen.

Für Anifrolumab ergibt sich bei 13 Behandlungstagen pro PatientIn und Jahr und einem Verbrauch von 300 mg pro Gabe ein Jahresverbrauch pro PatientIn von 3.900 mg.

Für die intravenöse Verabreichung von Belimumab werden bei einem Körpergewicht von 76,85 kg im Durchschnitt 786,5 mg Wirkstoff benötigt. Mit Berücksichtigung des Verwurfs ergibt sich daraus ein Verbrauch von 800 mg pro Gabe. Bei 14 Behandlungstagen pro PatientIn

und Jahr und einem Verbrauch von 800 mg pro Gabe ergibt sich ein Jahresverbrauch pro PatientIn von 11.200 mg.

Für das Antimalariamittel Hydroxychloroquin werden in der Erhaltungstherapie 200-400 mg täglich benötigt. Daraus ergibt sich bei 365 Behandlungstagen pro Patient und Jahr und einem Verbrauch von 200-400 mg pro Gabe ein Jahresverbrauch pro Patient innerhalb einer Spanne von 73.000-146.000 mg. Ein zusätzlicher Verbrauch, der im 1. Behandlungsjahr aufgrund der Anfangsdosis über einige Wochen von 400-600 mg Hydroxychloroquin entsteht, kann nicht quantifiziert werden und führt zu einer Unterschätzung des tatsächlichen Verbrauchs.

Für den Jahresverbrauch an NSAR werden eine kontinuierliche Gabe und somit 365 Behandlungstage pro Jahr angenommen. Für Ibuprofen ergibt sich bei 365 Behandlungstagen pro Patient und Jahr und einem Verbrauch von 1.200-2.400 mg pro Gabe ein Jahresverbrauch pro Patient von 438.000-876.000 mg. Für Indometacin ergibt sich bei 365 Behandlungstagen pro Patient und Jahr und einem Verbrauch von 50-150 mg pro Gabe ein Jahresverbrauch pro Patient von 18.250-54.750 mg.

Für den Jahresverbrauch an Kortikosteroiden werden eine kontinuierliche Gabe und somit 365 Behandlungstage pro Jahr angenommen. Für Prednison und Prednisolon ergibt sich bei 365 Behandlungstagen pro Patient und Jahr und einem Verbrauch von 5-100 mg pro Gabe ein Jahresverbrauch pro Patient von 1.825-36.500 mg.

Für den Jahresverbrauch an AZA werden eine kontinuierliche Gabe und somit 365 Behandlungstage pro Jahr angenommen. Für AZA ergibt sich bei 365 Behandlungstagen pro Patient und Jahr und einem Verbrauch pro Gabe von <1-3 mg/kg Körpergewicht/Tag (77-231 mg/Tag bei einem Körpergewicht von 76,85 kg; 1 Tablette à 100 mg bis 2 Tabletten à 100 mg zuzüglich 1 Tablette à 50 mg) ein Jahresverbrauch pro Patient von 36.500-91.250 mg.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist eine Standardtherapie, bei der patientenindividuell mehrere der aufgeführten Wirkstoffe eingesetzt werden können.

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-24 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer

nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-24: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie^a

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel		
Anifrolumab	Saphnelo 300 mg Konz.z.Herst.e.Inf.-Lsg. 2ml/Dsfl (AstraZeneca) (1 Durchstechflasche) AVP: 1708,53 €	1706,76 € (1708,53 €-1,77 €)
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Monoklonale Antikörper		
Belimumab i.v.	BENLYSTA 400 mg Plv.z.Her.e.Inf.-Lösungskonz. (GlaxoSmithKline) (1 Durchstechflasche) AVP: 559,37 €	557,60 € (559,37 €-1,77 €)
Antimalariamittel		
Hydroxychloroquin	HYDROXYCHLOROQUIN-aristo 200 mg Filmtabletten (Aristo Pharma) (100 Stück) FB: 28,20 €	25,09 € (28,20 €-1,34 € ^b -1,77 €)
Nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR)		
Ibuprofen	IBUTAD 600 mg Filmtabletten (TAD Pharma) (100 Stück) FB: 18,45 €	16,11 € (18,45 €-0,57 € ^b -1,77 €)
Indometacin	INDOMETACIN AL 50 Tabletten (ALIUD Pharma) (100 Stück) AVP: 16,46 €	14,44 € (16,46 €-0,25 € ^b -1,77 €)
Kortikosteroide		
Prednison	DECORTIN 5 mg Tabletten (Merck Serono) (100 Stück) FB: 16,71 €	14,51 € (16,71 €-0,43 € ^b -1,77 €)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
	DECORTIN 50 mg Tabletten (Merck Serono) (50 Stück) FB: 68,02 €	61,76 € (68,02 € - 4,49 € - 1,77 €)
Prednisolon	DECORTIN H 5 mg Tabletten (Merck Serono) (100 Stück) FB: 15,40 €	13,30 € (15,40 € - 0,33 € - 1,77 €)
	DECORTIN H 50 mg Tabletten (Merck Serono) (50 Stück) FB: 31,40 €	28,04 € (31,40 € - 1,59 € - 1,77 €)
Immunsuppressiva		
Azathioprin	AZATHIOPRIN Heumann 50 mg Filmtabletten (Heumann) (100 Stück) FB: 40,64 €	36,55 € (40,64 € - 2,32 € - 1,77 €)
	AZATHIOPRIN Heumann 100 mg Filmtabletten (Heumann) (100 Stück) FB: 57,98 €	52,52 € (57,98 € - 3,69 € - 1,77 €)
<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: Rabatt nach § 130a SGB V.</p> <p>c: Rabatt nach § 130 Abs. 1 SGB V.</p> <p>Stand Lauer-Taxe: 01.02.2022.</p> <p>AVP: Apothekenverkaufspreis, FB: Festbetrag, GKV: Gesetzliche Krankenversicherung, i.v.: Intravenös, NSAR: Nicht-steroidale Antirheumatika, SGB V: Sozialgesetzbuch fünf.</p> <p>Quelle: Kostendarstellung – Modul 3A – Berechnungen zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung [1].</p>		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-24 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Für die angenommene Behandlungsdauer von einem Jahr wird grundsätzlich das wirtschaftlichste Arzneimittel in der entsprechenden Packungsgröße ausgewählt. Bei festbetragsregulierten Wirkstoffen wurde der Festbetrag herangezogen. Grundlage der Berechnung ist die preisgünstigste Kombination von Wirkstärken und Packungsgrößen je Wirkstoff für die in Tabelle 3-23 berechneten Wirkstoffmengen.

Angaben zur Wirkstärke, Darreichungsform, Packungsgröße sowie die Preise und Rabatte des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapien wurden der Lauer-Taxe online (Stand 01.02.2022) entnommen. Die angegebenen Kosten werden unter Abzug der anfallenden, gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (Apothekenrabatt nach § 130 Sozialgesetzbuch (SGB) V in Höhe von 1,77 €, Herstellerabschlag von 7% nach § 130a Abs. 1 SGB V, sowie ggf. Preismoratorium nach § 130a Abs. 3a SGB V) berechnet.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist eine Standardtherapie, bei der patientenindividuell mehrere der aufgeführten Wirkstoffe eingesetzt werden können.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-25 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-25: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Anifrolumab	Erwachsene Patienten mit moderatem bis schwerem, aktivem Autoantikörper-positivem SLE, die bereits eine Standardtherapie erhalten	Herstellung parenteraler Lösungen (monoklonale Antikörper)	1	13
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
<i>Monoklonale Antikörper</i>				
Belimumab i.v.	Erwachsene Patienten mit moderatem bis schwerem, aktivem Autoantikörper-positivem SLE, die bereits eine Standardtherapie erhalten	Herstellung parenteraler Lösungen (monoklonale Antikörper)	1	14
<i>Antimalariamittel</i>				
Hydroxychloroquin	Erwachsene Patienten mit moderatem bis schwerem, aktivem Autoantikörper-positivem SLE, die bereits eine Standardtherapie erhalten	keine	-	-
<i>Nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR)</i>				
Ibuprofen	Erwachsene Patienten mit moderatem bis schwerem, aktivem Autoantikörper-positivem SLE, die bereits eine	keine	-	-

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
	Standardtherapie erhalten			
Indometacin	Erwachsene Patienten mit moderatem bis schwerem, aktivem Autoantikörperpositivem SLE, die bereits eine Standardtherapie erhalten	keine	-	-
<i>Kortikosteroide</i>				
Prednison	Erwachsene Patienten mit moderatem bis schwerem, aktivem Autoantikörperpositivem SLE, die bereits eine Standardtherapie erhalten	keine	-	-
Prednisolon	Erwachsene Patienten mit moderatem bis schwerem, aktivem Autoantikörperpositivem SLE, die bereits eine Standardtherapie erhalten	keine	-	-
<i>Immunsuppressiva</i>				
Azathioprin	Erwachsene Patienten mit moderatem bis schwerem, aktivem Autoantikörperpositivem SLE, die bereits eine Standardtherapie erhalten	keine	-	-

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung, i.v.: Intravenös; NSAR: Nicht-steroidale Antirheumatika, SGB: Sozialgesetzbuch, SLE: Systemischer Lupus erythematodes.				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-25 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden anhand der Angaben in den jeweiligen Fachinformationen ermittelt. Dabei werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels im Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt.

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen werden darüber hinaus nur berechnet, sofern regelhafte Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestehen.

Bei der Behandlung mit Anifrolumab fallen Kosten für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern gemäß Hilfstaxe an.

Bei der Behandlung mit Belimumab als intravenöse Infusion fallen Kosten für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern gemäß Hilfstaxe an.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-26 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-25 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-26: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Herstellung parenteraler Lösungen (monoklonale Antikörper gemäß Hilfstaxe)	71,00 €
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung.	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-26 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Für die Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern ergeben sich Kosten gemäß Anlage 3 der Hilfstaxe pro applikationsfertiger Einheit von 71,00 €[12].

Geben Sie in Tabelle 3-27 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-25 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-26 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-27: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel			
Anifrolumab	Erwachsene Patienten mit moderatem bis schwerem, aktivem Autoantikörperpositivem SLE, die bereits eine Standardtherapie erhalten	Herstellung parenteraler Lösungen (monoklonale Antikörper)	923,00 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
<i>Monoklonale Antikörper</i>			
Belimumab i.v.	Erwachsene Patienten mit moderatem bis schwerem, aktivem Autoantikörper-positivem SLE, die bereits eine Standardtherapie erhalten	Herstellung parenteraler Lösungen (monoklonale Antikörper)	994,00 €
<i>Antimalariamittel</i>			
Hydroxychloroquin	Erwachsene Patienten mit moderatem bis schwerem, aktivem Autoantikörper-positivem SLE, die bereits eine Standardtherapie erhalten	-	-
<i>Nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR)</i>			
Ibuprofen	Erwachsene Patienten mit moderatem bis schwerem, aktivem Autoantikörper-positivem SLE, die bereits eine Standardtherapie erhalten	-	-
Indometacin	Erwachsene Patienten mit moderatem bis schwerem, aktivem Autoantikörper-positivem SLE, die bereits eine Standardtherapie erhalten	-	-
<i>Kortikosteroide</i>			
Prednison	Erwachsene Patienten mit moderatem bis	-	-

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
	schwerem, aktivem Autoantikörper-positivem SLE, die bereits eine Standardtherapie erhalten		
Prednisolon	Erwachsene Patienten mit moderatem bis schwerem, aktivem Autoantikörper-positivem SLE, die bereits eine Standardtherapie erhalten	-	-
Immunsuppressiva			
Azathioprin	Erwachsene Patienten mit moderatem bis schwerem, aktivem Autoantikörper-positivem SLE, die bereits eine Standardtherapie erhalten	-	-
i.v.: Intravenös, GKV: Gesetzliche Krankenversicherung, NSAR: Nicht-steroidale Antirheumatika, SLE: Systemischer Lupus erythematodes.			

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-28 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-28: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie^a (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
Anifrolumab	Erwachsene Patienten mit moderatem bis schwerem, aktivem Autoantikörperpositivem SLE, die bereits eine Standardtherapie erhalten	22.187,88 €		923,00 €	23.110,88 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
<i>Monoklonale Antikörper</i>					
Belimumab i.v.	Erwachsene Patienten mit moderatem bis schwerem, aktivem Autoantikörperpositivem SLE, die bereits eine Standardtherapie erhalten	15.612,80 €	keine	994,00 €	16.606,80 €
<i>Antimalariamittel</i>					
Hydroxychloroquin	Erwachsene Patienten mit moderatem bis schwerem, aktivem Autoantikörperpositivem SLE, die bereits eine Standardtherapie erhalten	91,58 € 183,16 €	keine	keine	91,58 € 183,16 €
<i>Nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR)</i>					
Ibuprofen	Erwachsene Patienten mit moderatem bis schwerem, aktivem Autoantikörperpositivem SLE,	117,60 € 235,21 €	keine	keine	117,60 € 235,21 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
	die bereits eine Standardtherapie erhalten				
Indometacin	Erwachsene Patienten mit moderatem bis schwerem, aktivem Autoantikörperpositivem SLE, die bereits eine Standardtherapie erhalten	52,71 € 158,12 €	keine	keine	52,71 € 158,12 €
Kortikosteroide					
Prednison	Erwachsene Patienten mit moderatem bis schwerem, aktivem Autoantikörperpositivem SLE, die bereits eine Standardtherapie erhalten	52,96 € 901,70 €	keine	keine	52,96 € 901,70 €
Prednisolon	Erwachsene Patienten mit moderatem bis schwerem, aktivem Autoantikörperpositivem SLE, die bereits eine Standardtherapie erhalten	48,55 € 409,38 €	keine	keine	48,55 € 409,38 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapeutiekosten pro Patient in Euro
Immunsuppressiva					
Azathioprin	Erwachsene Patienten mit moderatem bis schwerem, aktivem Autoantikörperpositivem SLE, die bereits eine Standardtherapie erhalten	191,70 € 516,80 €	keine	keine	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>GKV: Gesetzliche Krankenversicherung, i.v.: Intravenös, NSAR: Nicht-steroidale Antirheumatika, SLE: Systemischer Lupus erythematodes.</p> <p>Quelle: Kostendarstellung – Modul 3A – Berechnungen zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung [1].</p>					

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Grundsätzlich kommen alle Patienten, der in Abschnitt 3.2.3 und 3.2.4 hergeleiteten Zielpopulation für eine Behandlung mit Anifrolumab in Frage. Für die Versorgungsrealität stellt die Anzahl der PatientInnen aufgrund von Kontraindikationen, Patientenpräferenzen und Therapieabbrüchen eine Überschätzung dar. Vor dem Hintergrund der Variabilität und Heterogenität der SLE-Erkrankung und der damit einhergehenden Vielzahl an unterschiedlichen Behandlungsschemata sind die zu erwartenden Versorgungsanteile und die zugehörige Entwicklung nur schwer abzuschätzen.

Kontraindikationen

Laut Fachinformation bestehen, neben einer Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem der sonstigen Bestandteile des Arzneimittels, keine besonderen Kontraindikationen für eine Anwendung von Anifrolumab [2].

Patientenpräferenzen

Das Therapiemanagement beim SLE ist patientenindividuell und besteht aus den unterschiedlichsten Kombinationen einer ganzen Reihe von Wirkstoffen, die in verschiedenen Dosierungen verabreicht werden können. Anifrolumab ist als *Add-on*-Therapie zu einer Standardtherapie zugelassen. In wie weit sich Patientenpräferenzen somit auf die Versorgungsanteile auswirken, ist schwer abschätzbar.

Zu den Präferenzen der PatientInnen für einzelne Therapien liegen für die Zielpopulation keine Daten vor. In der Lupus-Langzeitstudie (LuLa-Studie), die seit 2001 jährlich PatientInnen zu unterschiedlichen Aspekten ihrer Lupus-Erkrankung befragt, wurde im Jahr 2013 allerdings die Medikamentenadhärenz der PatientInnen untersucht [13]. Von 458 PatientInnen gaben 34,7% an, dass sie bereits einmal eine Lupus-spezifische Therapie abgebrochen haben. Der größte Teil davon aufgrund unerwünschter Ereignisse (62,8%) oder der Angst vor unerwünschten Ereignissen (49,4%), fast jede vierte PatientIn (23,4%) brach eine Therapie wegen fehlender Wirksamkeit ab.

Therapieabbrüche

Daten zur Häufigkeit von Therapieabbrüchen unter einer Behandlung mit Anifrolumab im Versorgungsalltag liegen nicht vor. Daher werden als Näherung die Abbruchraten in den Studien MUSE, TULIP-1 und TULIP-2 dargestellt. In den Anifrolumab-Studienarmen brachen 4,1% der Teilnehmer die Studien wegen unerwünschter Ereignisse ab. Aufgrund von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen brachen 2,2% der PatientInnen die Studien ab. Eine Übertragung dieser Daten auf den realen Versorgungsalltag zur Abschätzung der Therapieabbrüche ist nur eingeschränkt möglich, daher können diese Daten zu einer Quantifizierung der Versorgungsanteile nicht herangezogen werden.

Versorgungsbereich

Für Anifrolumab ist von einem überwiegenden Einsatz sowohl im ambulanten Versorgungsbereich, als auch in Klinikambulanzen auszugehen. Der Gesundheitszustand von PatientInnen mit SLE, die für eine Behandlung mit Anifrolumab in Frage kommen, erfordert in der Regel keine stationäre Aufnahme.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Zum aktuellen Zeitpunkt ist eine zuverlässige Schätzung der Versorgungsanteile nicht möglich, daher können auch keine Änderungen von Jahrestherapiekosten plausibel dargelegt werden. Auf patientenindividueller Ebene ist nicht von einer Änderung der Therapiekosten auszugehen.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Angaben zur Behandlungsdauer und zum Verbrauch des zu bewertenden Arzneimittels entstammen den Fachinformationen [2]. Die Preise der Therapien wurden der Lauer-Taxe (<http://www.lauer-fischer.de>, Stand: 01.02.2022) entnommen und die für die GKV entstehenden Kosten wurden unter Berücksichtigung der anzuwendenden Rabatte (Herstellerrabatt, Generikarabatt und Apothekenrabatt gemäß § 130a Absatz 1 SGB V; bzw. Vereinbarung zum Apothekenabschlag nach § 130 SGB V zwischen GKV-Spitzenverband und Deutschem Apothekerverband vom 20.07.2013) berechnet [14]. Die Kosten für die Herstellung einer parenteralen Lösung stammen aus Anlage 3 (Preisbildung für parenterale Lösungen) der Arzneimittelpreisverordnung [12].

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 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 GmbH. Kostendarstellung - Modul 3 A - Berechnungen zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung. 2022.

2. AstraZeneca. Fachinformation Saphnelo® 300 mg - Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Februar 2022.
3. GlaxoSmithKline (Ireland) Limited. Fachinformation Benlysta 120 mg/400 mg - Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats. Stand: April 2021.
4. Aristo Pharma GmbH. Fachinformation Hydroxychloroquin Aristo® 200 mg Filmtabletten. Stand: Februar 2021.
5. Bayer Vital GmbH. Fachinformation Resochin® Tabletten 250 mg; Resochin® junior Tabletten 81 mg. Stand: Februar 2021.
6. AbZ-Pharma GmbH. Fachinformation Ibuprofen AbZ 600 mg/800 mg Filmtabletten. Stand: Februar 2021.
7. ALIUD PHARMA® GmbH. Fachinformation Indometacin AL 50. Stand: April. 2016.
8. acis Arzneimittel GmbH. Fachinformation Prednison acis®. Stand: März 2021.
9. Merck Serono GmbH. Fachinformation Decortin® H Tabletten. Stand: Juni 2021.
10. HEUMANN PHARMA GmbH & Co. Generica KG. Fachinformation Azathioprin Heumann 25 mg / 75 mg / 100 mg Filmtabletten. Stand: Mai 2021.
11. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Mikrozensus 2017 - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung. 2018.
12. GKV-Spitzenverband. Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen - Preisbildung für parenterale Lösungen. Stand 1. Juni 2021. Verfügbar unter: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertrage/hilfstaxe/Hilfstaxe_Redaktionelle_Gesamtversion_Anlage_3_Stand_01.06.2021.pdf. [Zugriff am: 02.02.2022]
13. 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.
14. GKV-Spitzenverband. Vereinbarung zum Apothekenabschlag nach §130 SGBV zwischen GKV-Spitzenverband und Deutschem Apothekerverband vom 20. Juli 2013. 2013.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Für eine qualitätsgesicherte Anwendung sind die Fach- und Gebrauchsinformation in ihrer Gesamtheit von Bedeutung. Die Gebrauchsinformation basiert auf der Fachinformation und ist in Bezug auf die Anwendungshinweise als inhaltsidentisch anzusehen.

Die Fachinformation von Anifrolumab (Saphnelo®) (Stand: Februar 2022) nennt die folgenden Anforderungen für eine qualitätsgesicherte Anwendung und führt im Detail aus [1]:

„[...]“

Dosierung und Art der Anwendung (Abschnitt 4.2 der Fachinformation)

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

Dosierung

Die empfohlene Dosis beträgt 300 mg und wird alle 4 Wochen über eine Dauer von 30 Minuten als intravenöse Infusion gegeben.

Bei Patienten mit infusionsbedingten Reaktionen in der Anamnese kann vor der Infusion von Anifrolumab eine Prämedikation (z.B. ein Antihistaminikum) gegeben werden (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Verpasste Dosis

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.

Spezielle Patientengruppen

Ältere Patienten (≥65 Jahre)

Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich. Es liegen nur begrenzt Informationen bei Patienten im Alter von ≥65 Jahren (n=20) vor; bei Patienten über 75 Jahren liegen keine Daten vor (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Nierenfunktionsstörung

Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich. Es liegen keine Erfahrungen bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung oder mit terminaler Niereninsuffizienz vor (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Leberfunktionsstörung

Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Saphnelo[®] ist bei Kindern und Jugendlichen (unter 18 Jahren) bisher nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Zur intravenösen Anwendung.

Saphnelo[®] darf nicht als intravenöse Druck- oder Bolusinjektion gegeben werden.

Nach Verdünnung mit 0,9%iger Natriumchlorid-Infusionslösung (9 mg/ml) wird Saphnelo[®] als Infusion über 30 Minuten unter Verwendung eines Infusionsschlauchs gegeben, der einen sterilen 0,2- oder 0,22-Mikrometer-In-line-Filter mit geringer Proteinbindung enthält.

Die Infusionsgeschwindigkeit kann verlangsamt oder unterbrochen werden, wenn der Patient eine Infusionsreaktion entwickelt.

Spülen Sie das Infusionsset nach dem Ende der Infusion mit 25 ml 0,9%iger Natriumchlorid-Infusionslösung (9 mg/ml), um sicherzustellen, dass die gesamte Infusionslösung gegeben wurde.

Nicht gleichzeitig andere Arzneimittel über denselben Infusionsschlauch geben.

Hinweise zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6 der Fachinformation.

Gegenanzeigen (Abschnitt 4.3 der Fachinformation)

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung (Abschnitt 4.4 der Fachinformation)

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Patientengruppen, die von den klinischen Studien ausgeschlossen waren

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 Lupus Nephritis untersucht (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

Überempfindlichkeit

Nach der Anwendung von Anifrolumab wurden schwere Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich Anaphylaxie, berichtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

In den Placebo-kontrollierten klinischen Studien wurden bei 0,6% der Patienten, die Anifrolumab erhielten, schwere Überempfindlichkeitsreaktionen (einschließlich Angioödem) 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 (siehe Abschnitt 4.2).

Wenn eine schwere infusionsbedingte Reaktion oder Überempfindlichkeitsreaktion (z.B. Anaphylaxie) auftritt, soll die Gabe von Anifrolumab umgehend abgebrochen und eine geeignete Therapie eingeleitet werden.

Infektionen

Anifrolumab erhöht das Risiko für Atemwegsinfektionen und Herpes Zoster (Fälle von disseminiertem Herpes Zoster wurden beobachtet), siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation. SLE-Patienten, die auch Immunsuppressiva einnehmen, haben möglicherweise ein höheres Risiko für Herpes-Zoster-Infektionen.

In kontrollierten klinischen Studien traten schwere und zum Teil tödlich verlaufende Infektionen auf, einschließlich bei Patienten, die Anifrolumab erhielten.

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. Die Patienten sollen angewiesen werden, medizinische Hilfe in Anspruch zu nehmen, wenn Anzeichen oder Symptome einer klinisch signifikanten Infektion auftreten. Wenn ein Patient eine Infektion entwickelt oder auf die Standardtherapie nicht anspricht, soll er engmaschig überwacht werden und es soll sorgfältig geprüft werden, ob die Therapie mit Anifrolumab unterbrochen werden soll, bis die Infektion abgeheilt ist.

Es wurden keine Studien bei Patienten mit einer primären Immundefizienz in der Anamnese durchgeführt.

In den Placebo-kontrollierten klinischen Studien waren Patienten mit einer aktiven Tuberkulose (*tuberculosis*, TBC) oder einer latenten TBC in der Anamnese, bei denen ein adäquater Behandlungsverlauf nicht bestätigt werden konnte, ausgeschlossen. 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.

Immunisierung

Es liegen keine Daten zur Immunantwort auf Impfstoffe vor.

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.

Malignität

Der Einfluss einer Behandlung mit Anifrolumab auf die potenzielle Entwicklung von Malignomen ist nicht bekannt. Es wurden keine Studien bei Patienten mit Malignomen in der Anamnese durchgeführt. Patienten mit Plattenepithel- oder Basalzellkarzinomen und Gebärmutterhalskrebs, die entweder operativ vollständig entfernt oder ausreichend behandelt worden waren, durften jedoch in die klinischen SLE-Studien aufgenommen werden.

In den Placebo-kontrollierten klinischen Studien wurden in jedweder Dosis maligne Neoplasmen (einschließlich nicht-melanotischer Hautkrebs) bei 1,2% der Patienten berichtet, die Anifrolumab erhielten, im Vergleich zu 0,6% der Patienten, die Placebo erhielten (EAIR: 1,2 bzw. 0,7 pro 100 Patientenjahre). Malignome, ausgenommen nicht-melanotischer Hautkrebs, wurden bei 0,7% bzw. 0,6% der Patienten beobachtet, die Anifrolumab bzw. Placebo erhielten. Bei den Patienten, die Anifrolumab erhielten, wurden Brust- und Plattenepithelkarzinome bei mehr als einem Patienten beobachtet.

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.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen (Abschnitt 4.5 der Fachinformation)

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

Es ist nicht davon auszugehen, dass die Metabolisierung von Anifrolumab durch Leberenzyme oder die Ausscheidung über die Nieren erfolgt.

Bei einer chronischen Entzündung wird die Bildung einiger CYP450-Enzyme durch den Anstieg bestimmter Zytokine unterdrückt. Anifrolumab unterdrückt moderat die Spiegel einiger Zytokine; die Auswirkungen auf die CYP450-Aktivität ist nicht bekannt. Für Patienten, die Arzneimittel erhalten, bei denen es sich um CYP-Substrate mit einer geringen

therapeutischen Breite handelt und deren Dosis individuell angepasst wird (z.B. Warfarin), wird eine therapeutische Überwachung empfohlen.

Immunantwort

Die gleichzeitige Anwendung von Anifrolumab und Impfstoffen wurde nicht untersucht (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit (Abschnitt 4.6 der Fachinformation)

Schwangerschaft

Bisher liegen nur sehr begrenzte Erfahrungen (weniger als 300 Schwangerschaftsverläufe) mit der Anwendung von Saphnelo[®] bei Schwangeren vor.

Tierexperimentelle Studien sind nicht eindeutig in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

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.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Anifrolumab in die Muttermilch übergeht. Anifrolumab wurde in der Milch weiblicher Cynomolgus-Affen nachgewiesen (siehe Abschnitt 5.3).

Ein Risiko für das gestillte Kind kann nicht ausgeschlossen werden.

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.

Fertilität

Es liegen keine Daten zur Fertilität beim Menschen vor.

Tierexperimentelle Studien zeigen keine unerwünschten Wirkungen von Anifrolumab auf indirekte Fertilitätsmesswerte (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen (Abschnitt 4.7 der Fachinformation)

Saphnelo[®] hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Nebenwirkungen (Abschnitt 4.8 der Fachinformation)

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen während der Behandlung mit Anifrolumab waren Infektionen der oberen Atemwege (34 %), Bronchitis (11 %), infusionsbedingte Reaktionen (9,4 %) und Herpes Zoster (6,1 %). Die häufigste schwerwiegende Nebenwirkung war Herpes Zoster (0,4 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Nebenwirkungen, die in klinischen Studien berichtet wurden, sind nach MedDRA-Systemorganklassen (*system organ class*, SOC) klassifiziert, siehe Tabelle 1. Innerhalb jeder SOC sind die bevorzugten Begriffe nach abnehmender Häufigkeit und dann nach abnehmendem Schweregrad dargestellt. Die Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen sind wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1\ 000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10\ 000$ bis $< 1/1\ 000$), sehr selten ($< 1/10\ 000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle 3-29: Nebenwirkungen

MedDRA SOC	MedDRA-bevorzugter Begriff	Häufigkeit
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Infektion der oberen Atemwege*	Sehr häufig
	Bronchitis*	Sehr häufig
	Herpes Zoster	Häufig
	Atemwegsinfektion*	Häufig
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeit	Häufig
	Anaphylaktische Reaktion	Gelegentlich [§]
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Infusionsbedingte Reaktionen	Häufig

* Gruppierter Begriffe: Infektion der oberen Atemwege (einschließlich Infektion der oberen Atemwege, Nasopharyngitis, Pharyngitis); Bronchitis (einschließlich Bronchitis, virale Bronchitis, Tracheobronchitis); Atemwegsinfektion (einschließlich Atemwegsinfektion, virale Atemwegsinfektion, bakterielle Atemwegsinfektion).

[§] Siehe unten „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen“ und Abschnitt 4.4 der Fachinformation.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen*Überempfindlichkeit und infusionsbedingte Reaktionen*

Die Inzidenz der Überempfindlichkeitsreaktionen betrug 2,8 % in der Anifrolumab-Gruppe und 0,6 % in der Placebogruppe. Alle Überempfindlichkeitsreaktionen wurden innerhalb des Zeitraums der ersten 6 Infusionen berichtet. Die Überempfindlichkeitsreaktionen waren überwiegend von leichtem bis mittlerem Schweregrad und führten nicht zum Absetzen der Anifrolumab-Therapie. Gemeldet wurde eine schwere Überempfindlichkeitsreaktion bei einem Patienten während der ersten Infusion. Der Patient erhielt weiterhin Anifrolumab, wobei vor den nachfolgenden Infusionen jeweils eine Prämedikation gegeben wurde.

Im SLE-Entwicklungsprogramm wurde eine anaphylaktische Reaktion bei 0,1 % (1/837) der Patienten berichtet. Das Ereignis trat nach der Gabe von 150 mg Anifrolumab auf, der Patient wurde behandelt und ist genesen (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Die Inzidenz der infusionsbedingten Reaktionen betrug 9,4 % in der Anifrolumab-Gruppe und 7,1 % in der Placebogruppe. Die infusionsbedingten Reaktionen waren von leichtem bis mittlerem Schweregrad (die häufigsten Symptome waren Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Müdigkeit und Schwindel). Keine dieser Reaktionen war schwerwiegend und keine führte zum Absetzen von Anifrolumab. Infusionsbedingte Reaktionen wurden am häufigsten zu Beginn der Behandlung, bei der ersten und zweiten Infusion und seltener bei den nachfolgenden Infusionen berichtet.

Atemwegsinfektionen

Die Melderaten für Anifrolumab im Vergleich zu Placebo betragen: Infektionen der oberen Atemwege (34,4 vs. 23,2 %), Bronchitis (10,7 vs. 5,2 %) und Infektionen der Atemwege (3,3 vs. 1,5 %). Die Infektionen waren überwiegend nicht schwerwiegend, von leichter bis mittlerer Ausprägung und klangen ohne Absetzen der Anifrolumab-Therapie ab (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Herpes Zoster

Die Inzidenz von Herpes-Zoster-Infektionen betrug 6,1 % in der Anifrolumab-Gruppe und 1,3 % in der Placebogruppe (siehe Abschnitt 4.4). In den 52-wöchigen klinischen Studien betrug die mittlere Zeit bis zum Auftreten 139 Tage (Bereich 2 – 351 Tage).

Die Herpes-Zoster-Infektionen manifestierten sich vorwiegend auf der Haut, waren von leichter bis mittlerer Ausprägung und klangen ohne Absetzen der Anifrolumab-Therapie ab. Es wurden Fälle mit multidermatomaler Beteiligung und Fälle mit disseminierter Erkrankung (einschließlich Beteiligung des Zentralnervensystems) berichtet (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Immunogenität

In den Phase-III-Studien wurden bei 6 von 352 (1,7 %) der mit Anifrolumab in der empfohlenen Dosierung behandelten Patienten behandlungsbedingte Anti-Wirkstoff-Antikörper (*anti-drug antibodies*, ADA) während des 60-wöchigen Studienzeitraums nachgewiesen. Aufgrund methodischer Limitationen ist die klinische Relevanz dieses Befundes nicht bekannt.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel
Paul-Ehrlich-Institut
Paul-Ehrlich-Str. 51-59
63225 Langen
Tel: +49 6103 77 0
Fax: +49 6103 77 1234

Website: www.pei.de

Überdosierung (Abschnitt 4.9 der Fachinformation)

In klinischen Studien wurden SLE-Patienten Dosen von bis zu 1000 mg intravenös gegeben, ohne Hinweise auf dosislimitierende Toxizitäten.

Es gibt keine spezielle Therapie bei einer Überdosierung mit Anifrolumab. Wenn es zu einer Überdosierung kommt, soll der Patient unterstützend behandelt und falls erforderlich entsprechend überwacht werden.

Inkompatibilitäten (Abschnitt 6.2 der Fachinformation)

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

Dauer der Haltbarkeit (Abschnitt 6.3 der Fachinformation)

Ungeöffnete Durchstechflasche

3 Jahre.

Verdünnte Infusionslösung

Die chemische und physikalische Stabilität nach Anbruch wurde für 24 Stunden bei 2 °C–8 °C und für 4 Stunden bei 25 °C nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht soll die gebrauchsfertige Lösung umgehend verwendet werden. Wenn die gebrauchsfertige Lösung nicht umgehend verwendet wird, liegen die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung vor Anwendung in der Verantwortung des Anwenders. Die Aufbewahrungsdauer soll normalerweise nicht länger als 24 Stunden bei 2 °C–8 °C betragen.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung (Abschnitt 6.4 der Fachinformation)

Ungeöffnete Durchstechflasche

Im Kühlschrank lagern (2 °C–8 °C).

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Nicht einfrieren oder schütteln.

Verdünnte Infusionslösung

Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung (Abschnitt 6.6 der Fachinformation)

Saphnelo wird als Einzeldosis-Durchstechflasche geliefert. Die Infusionslösung soll wie folgt von medizinischem Fachpersonal unter aseptischen Bedingungen vorbereitet und verabreicht werden:

Zubereitung der Lösung

1. Überprüfen Sie die Durchstechflasche visuell auf Partikel und Verfärbung. Saphnelo ist eine klare bis opaleszente, farblose bis hellgelbe Lösung. Verwerfen Sie die Durchstechflasche, wenn die Lösung trübe oder verfärbt ist oder Partikel sichtbar sind. Schütteln Sie die Flasche nicht.
2. Verdünnen Sie 2,0 ml Saphnelo-Infusionslösungskonzentrat in einem 100-ml-Infusionsbeutel mit 0,9%iger Natriumchlorid-Infusionslösung (9 mg/ml).
3. Mischen Sie die Lösung durch behutsames Umschwenken. Nicht schütteln.
4. In der Durchstechflasche verbliebenes Konzentrat muss verworfen werden.
5. Es wird empfohlen, die Infusionslösung unmittelbar nach der Zubereitung zu verabreichen. Wenn die Infusionslösung in einem Kühlschrank aufbewahrt wurde (siehe Abschnitt 6.3), lassen Sie sie vor der Verabreichung Raumtemperatur (15 °C – 25 °C) erreichen.

Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

[...]

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIB (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die Anhänge IIB (Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch) und IIC (Sonstige Bedingungen und Auflagen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) der EPAR-Produktinformation zu Saphnelo[®] führen aus:

„[...]“

B. Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. Sonstige Bedingungen und Auflagen der Genehmigung für das Inverkehrbringen

Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt den ersten regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsbericht für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

[...]“.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Der EPAR zu Saphnelo® enthält keinen Anhang IV, es ergeben sich somit keine weiteren Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

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 [2].

Tabelle 3-30: Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Wichtige bekannte Risiken		
Keine		
Wichtige potentielle Risiken		
Malignität	Siehe Fachinformation Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung) Siehe Gebrauchsinformation Abschnitt 2 (Was sollten Sie vor der Anwendung von Saphnelo beachten?)	Keine
Schwerwiegende Infektionen	Siehe Fachinformation Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung) Siehe Gebrauchsinformation Abschnitt 2 (Was sollten Sie vor der Anwendung von Saphnelo beachten?)	Keine
Fehlende Informationen		
Sicherheitsprofil während Schwangerschaft/Stillzeit	Siehe Fachinformation Abschnitt 4.6 (Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit) Siehe Gebrauchsinformation Abschnitt 2 (Was sollten Sie vor der Anwendung von Saphnelo beachten?)	Keine
Immunantwort auf Impfstoffe	Siehe Fachinformation Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung) und 4.5 (Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen) Siehe Gebrauchsinformation Abschnitt 2 (Was sollten Sie vor der Anwendung von Saphnelo beachten?)	Keine

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Es ergeben sich keine Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung, die über die in der Fach- und Gebrauchsinformation, sowie in den Abschnitten 3.4.1, 3.4.2, 3.4.3 und 3.4.4 aufgeführten hinausgehen.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 ausgeführten Informationen wurden der Fachinformation [1] sowie dem EPAR [2] entnommen.

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. AstraZeneca. Fachinformation Saphnelo® 300 mg - Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Februar 2022.
2. European Medicines Agency (EMA). Assessment Report - Saphnelo (Anifrolumab) (Procedure No. EMEA/H/C/004975/0000). 2022.

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-31 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-31 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-31: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
Nicht zutreffend.			

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Stand der Information: Februar 2022 [1]

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-31, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-31 bei.

Nicht zutreffend.

Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.

Nicht zutreffend.

Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren sie abgrenzbare Patientenpopulationen.

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die ggf. notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

1. AstraZeneca. Fachinformation Saphnelo® 300 mg - Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Februar 2022.